

# CONDUCTA E INMUNIDAD

---

José Vidal Gómez

## Prefacio

Este libro está concebido como libro de texto para una asignatura optativa llamada *Conducta e inmunidad*, que se imparte en la Facultad de Psicología de la Universidad de Barcelona. Por tanto,

- \* el contenido del libro es sencillo, aunque riguroso; por consiguiente, no es un manual o tratado,

- \* el primer tema es una descripción muy simplificada, e incompleta, de los conocimientos de Inmunología: su objetivo es suministrar al alumno (de la carrera de Psicología) las bases mínimas necesarias para comprender el resto de los temas,

- \* cada capítulo incluye notas explicativas de los conceptos inmunológicos que se mencionan en el capítulo, y

- \* he omitido, en cada tema, las ideas principales del mismo: he hecho esto para que el alumno las encuentre por sí mismo.

## Índice

Prefacio.....	2
Tema 1. El sistema inmune.....	7
El sistema inmune: definición y función.....	7
Formas de inmunidad.....	8
Algunos conceptos útiles.....	9
Función adaptativa del sistema inmune. ....	9
La inmunidad natural: La célula NK.....	11
La inmunidad adquirida humoral.....	12
Anticuerpos.....	12
El linfocito B.....	13
La inmunidad adquirida (o específica, o adaptativa) celular.....	15
Citocinas.....	15
Clases de linfocitos T CD4+.....	16
Otras cuestiones de Inmunología.....	17
Activación específica (o antigénica) y activación mitogénica (o policlonal) del linfocito. ....	17
Resumen del funcionamiento del sistema inmune.....	17
Bibliografía.....	20
Tema 2. Estado de ánimo, salud, e inmunidad.....	21
Estado de ánimo.....	21
Estado de ánimo y mortalidad.....	21
Estado de ánimo y morbilidad.....	22
Estado de ánimo y supervivencia.....	22
Estado de ánimo e inmunidad.....	22
Enfoque experimental: Inducción de afecto e inmunidad.....	23
Enfoque correlacional: asociación del estado de ánimo con la inmunidad.....	23
Humor, risa, e inmunidad.....	23
Notas.....	24
Bibliografía.....	24
Tema 3. Diferencias individuales en conducta e inmunidad.....	25
Estudios en animales de laboratorio.....	25
Estudios en el hombre.....	26
Grandes factores de personalidad.....	26
Optimismo.....	28
Lateralización hemisférica (o asimetría cerebral) e inmunidad.....	28
Notas.....	29
Bibliografía.....	32

Tema 4. Estrés e inmunidad.....	33
Modelos de estrés.....	33
Efecto del estrés sobre la respuesta inmune en animales de laboratorio.....	33
Estudios en el hombre.....	34
* Estudio global de la relación estrés-inmunidad.....	34
* Relación del estrés con la respuesta de anticuerpos tras la vacunación.....	36
* Estrés agudo y citocinas.....	36
* Estrés e infecciones del tracto respiratorio superior.....	37
* Estrés y brotes de herpes.....	37
Glucocorticoides y el equilibrio Th1/Th2.....	38
Efecto del estrés sobre la inmunidad según el modelo de estrés basado en la conservación de recursos.....	38
Notas.....	38
Bibliografía.....	39
Tema 5. Estrés temprano, inmunidad, y conducta.....	41
Estrés materno e inmunidad del hijo.....	41
Estrés postnatal e inmunidad del sujeto adulto.....	41
Activación postnatal del sistema inmune y conducta del sujeto adulto.....	42
Mecanismos por los que el estrés prenatal afecta a la inmunidad del hijo adulto.....	43
Mecanismos por los que el estrés postnatal afecta a la inmunidad del hijo adulto.....	43
Mecanismos por los que la infección postnatal altera la conducta del sujeto adulto.....	44
Estudios en el hombre.....	44
Notas.....	44
Bibliografía.....	45
Tema 6. Enfermedades psiquiátricas e inmunidad.....	46
Depresión.....	46
Etiología de la depresión: teoría de las citocinas.....	46
Alteraciones inmunes en la depresión.....	47
Esquizofrenia.....	47
Etiología de la esquizofrenia.....	47
Alteraciones inmunes en la esquizofrenia.....	49
Notas.....	50
Bibliografía.....	53
Tema 7. Intervención psicológica e inmunidad.....	54
Hipnosis.....	54
Relajación.....	55
Revelación de experiencias estresantes (o escritura expresiva).....	55
Manejo cognitivo-conductual del estrés.....	57

Comentario final.....	57
Notas.....	58
Bibliografía.....	59

Al leer el título de este libro, la primera pregunta que viene a la mente es ¿Qué tiene que ver el funcionamiento del sistema inmune con la conducta? La respuesta es que la actividad del sistema inmune puede alterar la conducta normal (pensemos, por ejemplo, cómo nos encontramos cuando enfermamos de gripe), y viceversa (por ejemplo, hay cierta evidencia de que el estrés altera la inmunidad). En realidad, se han formulado varias preguntas que intentaremos contestar en este libro; concretamente, las preguntas son:

\* ¿Está asociado el estado de ánimo a la inmunidad?; por ejemplo, ¿tienen las personas con estado de ánimo positivo mejor inmunidad que las personas con estado de ánimo negativo? Estas preguntas se tratarán en el Tema 2.

\* ¿Está asociada la forma de ser (personalidad) de una persona con su inmunidad?; por ejemplo, ¿tiene el extravertido mejor inmunidad que el introvertido? Estas cuestiones se tratarán en el Tema 3.

\* ¿Hay alguna relación entre el estrés que sufre una persona y su inmunidad?; por ejemplo, ¿tienen la inmunidad baja las personas estresadas? o ¿hay una relación simple, o compleja, entre el estrés y la inmunidad? Estas preguntas se tratarán en el Tema 4.

\* ¿Influyen los sucesos estresantes en una época temprana de la vida sobre la inmunidad de la persona adulta? o ¿influye una infección al poco tiempo de nacer en la conducta del sujeto adulto? Estas preguntas se tratarán en el Tema 5.

\* ¿Contribuye el sistema inmune a la generación de la esquizofrenia o de la depresión? O, al contrario, ¿está alterada la inmunidad de los sujetos esquizofrénicos o con depresión mayor? El Tema 6 estudia estas cuestiones.

\* La intervención psicológica (la relajación, la escritura expresiva, etc.) se utiliza para tratar problemas psicológicos. Ahora bien, ¿altera la intervención psicológica la inmunidad de la persona tratada? El Tema 7 trata esta cuestión.

Estas cuestiones, y otras no mencionadas, constituyen el objeto de estudio de una disciplina llamada Psicoimmunología (si además se estudian las bases neuro-endocrinas de la relación entre la conducta y la inmunidad, la disciplina se llama Psiconeuroimmunología).

## Tema 1. El sistema inmune.

### El sistema inmune: definición y función.

¿Qué es el sistema inmune? Es un sistema formado por células especializadas y sus productos solubles (ej. proteínas) capaces de diferenciar lo propio de lo no-propio (ej. darse cuenta de la presencia de microorganismos en el cuerpo, y tratar de eliminarlos). La Figura 1.1 muestra las células que se encuentran en la sangre, y la Figura 1.2 muestra algunas de esas células teñidas y vistas al microscopio.

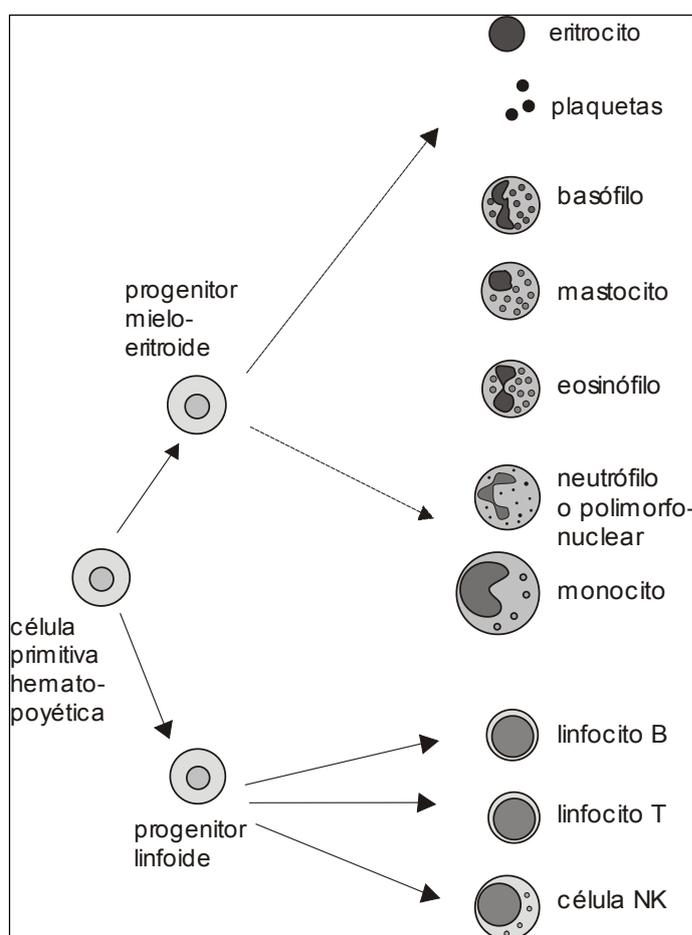


Figura 1.1. Células de la sangre.

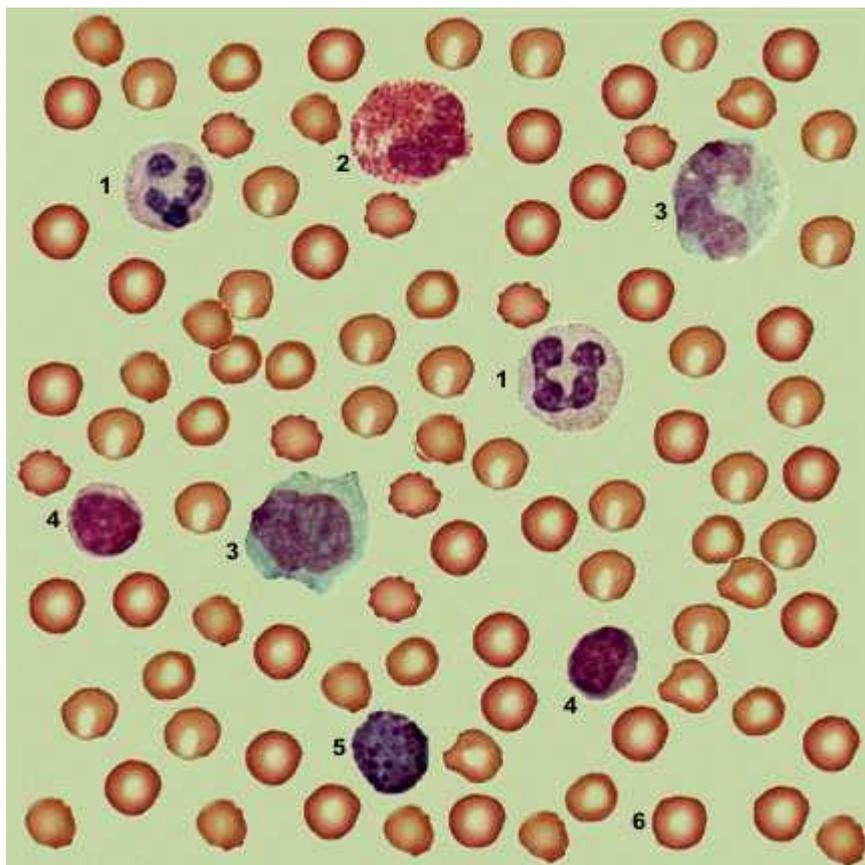


Figura 1.2. Células de la sangre.

1. neutrófilo (o polimorfonuclear)
2. eosinófilo
3. monocito
4. linfocito
5. basófilo
6. glóbulo rojo.

Las células del sistema inmune son:

- \* Las tres últimas células de la Figura 1.1 son los linfocitos: estas células pueden reconocer componentes no-propios. Hay tres grandes grupos de linfocitos: linfocitos T, linfocitos B, y células NK.
- \* A continuación de los linfocitos (Figura 1.1) vienen dos células capaces de ingerir y digerir microorganismos: los monocitos y los neutrófilos (o polimorfonucleares). (Los monocitos que han abandonado la sangre y se han establecido en los tejidos se llaman macrófagos.)
- \* Las células que aparecen, en la Figura 1.1, por encima de los neutrófilos (los basófilos, los mastocitos, y los eosinófilos) causan una inflamación para (i) eliminar ciertos parásitos (lombrices) o (ii) producir una forma de alergia.
- \* Las células de la parte superior de la Figura 1.1 son las plaquetas y los glóbulos rojos, que no se consideran células del sistema inmune.

### Formas de inmunidad.

Cuando se produce una infección, ¿cómo sabe el sistema inmune qué microorganismo nos ha infectado? No lo sabe y, sin embargo, el sistema inmune ha de actuar de inmediato para evitar la proliferación y difusión por el cuerpo de los microorganismos. Por consiguiente, al poco tiempo de la infección, por cualquier microorganismo, el sistema inmune pone en marcha unos mecanismos para (i) circunscribir la infección al sitio de entrada de los

microorganismos, evitando así que se distribuyan por todo el cuerpo, (ii) eliminar los microorganismos (si se puede), y (iii) atraer más células del sistema inmune al sitio de la infección. Hay que destacar dos aspectos: (a) los procesos anteriores se inician al poco tiempo (horas o minutos) de producirse la infección, y (b) los procesos anteriores se inician cuando hay una infección por cualquier microorganismo (y no solo por un microorganismo concreto). Estas dos características (actuación inmediata y amplitud de acción [o falta de especificidad]) definen una forma de inmunidad llamada *inmunidad innata o natural*.

Si la inmunidad natural es rápida y efectiva, ¿hace falta otra forma de inmunidad? La respuesta es sí, porque muchos microorganismos no son destruidos por la inmunidad natural (se han vuelto resistentes a la inmunidad natural). Esta segunda forma de inmunidad (*adquirida, o específica, o adaptativa*) tarda varios días en desarrollarse (tras la infección) y solo es efectiva contra el microorganismo que nos ha infectado (sería una inmunidad "hecha a medida" contra el microorganismo infectante). Así pues, dos características definen la inmunidad adaptativa: (i) tarda días en ser efectiva, y (ii) solo es efectiva contra los microorganismos infectantes.

La Tabla 1.1 resume las características de las dos formas de inmunidad:

Tabla 1.1. Formas de inmunidad.

	Inmunidad innata	Inmunidad adaptativa
Actuación	inmediata	tardía
Espectro de acción	contra diversos microorganismos	contra microorganismos concretos

### Algunos conceptos útiles.

Hay unos conceptos que vale la pena conocer:

\* **Antígeno o inmunógeno** (se considerarán términos equivalentes, aunque no lo son en sentido estricto): Es el componente no-propio contra el que se pone en marcha la inmunidad adaptativa (ej. en la vacuna contra la gripe, el antígeno es el virus de la gripe inactivado que nos inyectan).

\* **Inmunización**: Es la toma de contacto del componente no-propio (antígeno) con el sistema inmune, de forma que el sistema inmune genera la inmunidad adaptativa contra ese componente no-propio. Por ejemplo, la vacunación contra el virus de la gripe nos protege contra la gripe, pero no contra un catarro. Cuando el antígeno es un microorganismo, o uno de sus componentes, la inmunización recibe el nombre de vacunación.

\* **Respuesta inmune**: Es el conjunto de acciones que realiza la inmunidad adaptativa para reconocer y eliminar el componente no-propio (ej. secreción de unas proteínas llamadas anticuerpos).

\* **Inmunidad**: Es la resistencia a los componentes no-propios. Esta definición se entiende mejor cuando el componente no-propio es un microorganismo patógeno: Entonces, la inmunidad sería la resistencia a padecer la enfermedad producida por ese microorganismo. Sin embargo, la acción del sistema inmune no se limita sólo a los microorganismos patógenos, por lo que la definición de inmunidad ha de incluir la resistencia a cualquier componente no-propio, patógeno o no.

### Función adaptativa del sistema inmune.

¿Contribuye el sistema inmune a mantenernos en el medio ambiente? La respuesta es sí, ya que su función es mantener el medio interno libre de componentes no-propios; podría decirse que el sistema inmune contribuye a mantener la homeostasis interna.

Ahora bien, ¿qué ocurre cuando el sistema inmune no funciona correctamente? Pues que pueden producirse diferentes enfermedades, según el malfuncionamiento del sistema inmune:

Si no funciona "a pleno rendimiento", se producen infecciones frecuentes; si su actividad se dirige contra componentes no-propios inocuos (ej. proteínas de la leche, del huevo, etc.) se produce una alergia, y si el sistema inmune confunde componentes no-propios con componentes propios y ataca a éstos, se producen las enfermedades autoinmunes (por ejemplo, en una anemia hemolítica autoinmune, el sistema inmune destruye los glóbulos rojos propios).

### **La inmunidad natural: La célula NK.**

La célula NK es un linfocito capaz de destruir células tumorales y células propias infectadas con virus.

¿Es la célula NK un linfocito T, un linfocito B, u otro linfocito? (ver Figura 1.1). Es un linfocito diferente de los linfocitos T o B. La célula NK se identifica por la presencia en su membrana de los marcadores (proteínas) CD16 y CD56.

¿Qué función tiene la célula NK? Destruir células propias infectadas por virus y algunos microorganismos intracelulares; también destruye ciertas células tumorales.

¿Cómo destruye la célula NK otra célula (célula diana)? El proceso es este: La membrana de la célula NK toma contacto con la membrana de la célula diana y, a continuación, la célula NK libera enzimas que atraviesan la membrana de la célula diana e inducen la muerte de ésta.

¿Pertenece la célula NK a la inmunidad natural o la inmunidad específica? A la inmunidad natural; por tanto, la célula NK muestra dos características propias de la inmunidad natural: (i) está presente cuando un virus infecta el organismo y entra en acción enseguida, y (ii) su actividad no está restringida a destruir células infectadas por un virus concreto, sino que destruye células infectadas por virus diferentes.

¿Afectan los factores psicosociales a la actividad de la célula NK? Si, de forma que la medida del número, o de la actividad, de las células NK es una variable ampliamente utilizada en los estudios de Psicoimmunología.

## La inmunidad adquirida humoral.

¿Qué mecanismos utiliza la inmunidad adquirida (o específica o adaptativa) para reconocer y eliminar un componente no-propio (un antígeno o inmunógeno)? Básicamente dos: anticuerpos y linfocitos (células del sistema inmune capaces de reconocer componentes no propios). Como los anticuerpos son proteínas y los linfocitos son células, estas dos formas de inmunidad han recibido el nombre de inmunidad humoral e inmunidad celular.

### Anticuerpos.

¿Qué es un anticuerpo? Es una proteína creada tras el contacto con el antígeno que se une específicamente al antígeno. De esta definición, hay que destacar: (i) el anticuerpo es una proteína (que pertenece al grupo de las proteínas llamadas gamma-globulinas o inmunoglobulinas), (ii) el anticuerpo se fabrica "bajo demanda" (es decir, cuando el sistema inmune toma contacto con un antígeno concreto, no antes); (iii) el anticuerpo se une solo al antígeno que indujo al sistema inmune a crear el anticuerpo, y no a otro antígeno diferente [por ejemplo, la inyección de bacterias muertas causantes del cólera hace que el sistema inmune fabrique anticuerpos que se unen a las bacterias del cólera, pero no a otras bacterias (p. ejemplo, las que producen la fiebre tifoidea)].

En la definición anterior, se observan las dos características que definen la inmunidad adaptativa: (a) los anticuerpos no están siempre presentes, sino que tardan unos días en crearse tras el contacto con un antígeno concreto, y (b) los anticuerpos creados para hacer frente a un antígeno concreto se unen solo a ese antígeno y solo eliminan ese antígeno, no otros antígenos. De aquí que a la inmunidad adaptativa se le llame también inmunidad específica.

Un anticuerpo se une a un antígeno dado, y solo a ese antígeno. Ahora bien, ¿cómo se lleva a cabo esa unión específica? Por la existencia, en una parte del anticuerpo, de una cavidad con una forma concreta, donde encaja la forma geométrica complementaria (que es parte del antígeno). La Figura 1.3 ilustra esta idea:

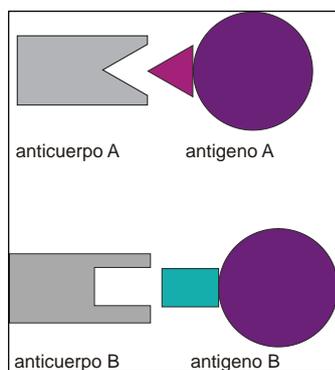


Figura 1.3. Unión específica del anticuerpo al antígeno.

Una zona del antígeno A (triángulo) encaja en la cavidad del anticuerpo A, mientras que una zona del antígeno B (rectángulo) encaja en la cavidad del anticuerpo B.

Las cavidades dibujadas en la Figura 1.3 corresponden a figuras geométricas simples (triángulo, rectángulo); en la realidad, las cavidades son tridimensionales, y a menudo tienen formas irregulares. Aunque el anticuerpo se ha dibujado, en la Figura 1.3, como un rectángulo, su forma básica parece una Y, como se muestra en la Figura 1.4:

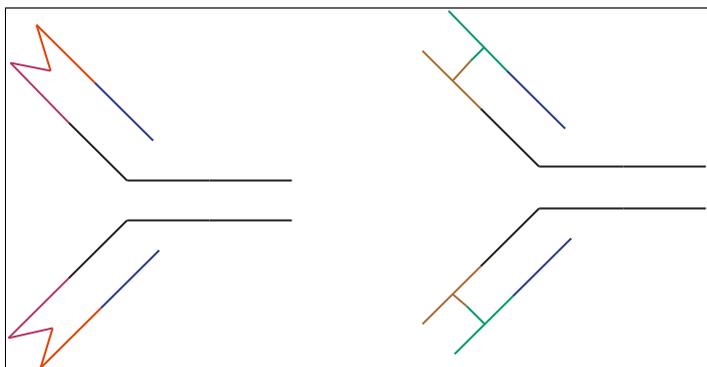


Figura 1.4. Estructura básica de un anticuerpo.

A la izquierda de esta figura, se muestra el anticuerpo A de la Figura 1.3, y a la derecha, se muestra el anticuerpo B de la Figura 1.3. Se observa que cada anticuerpo tiene dos sitios de unión al antígeno.

¿Hay una sola clase de anticuerpos? No, en el hombre, se han descrito cinco clases de anticuerpos, llamadas IgM, IgG, IgA, IgD, IgE y, dentro de cada clase, se han descrito varias subclases (ej. IgG1, IgG2, IgG3, IgG4). En todos los casos, Ig indica **Inmunoglobulina**, ya que los anticuerpos pertenecen al grupo de proteínas llamado gamma-globulinas o inmunoglobulinas.

### ***El linfocito B.***

¿Qué célula fabrica los anticuerpos? Lo hace la célula plasmática, o plasmocito, que proviene del linfocito B. Una vez el linfocito B ha tomado contacto con un antígeno dado y ha recibido ayuda de un linfocito T, el linfocito B prolifera y algunas células hijas se transforman en plasmocitos, que secretan anticuerpos. El resto de los linfocitos B hijos se guardan como células de la memoria, en espera de un nuevo contacto con el mismo antígeno. La Figura 1.5 muestra el proceso:

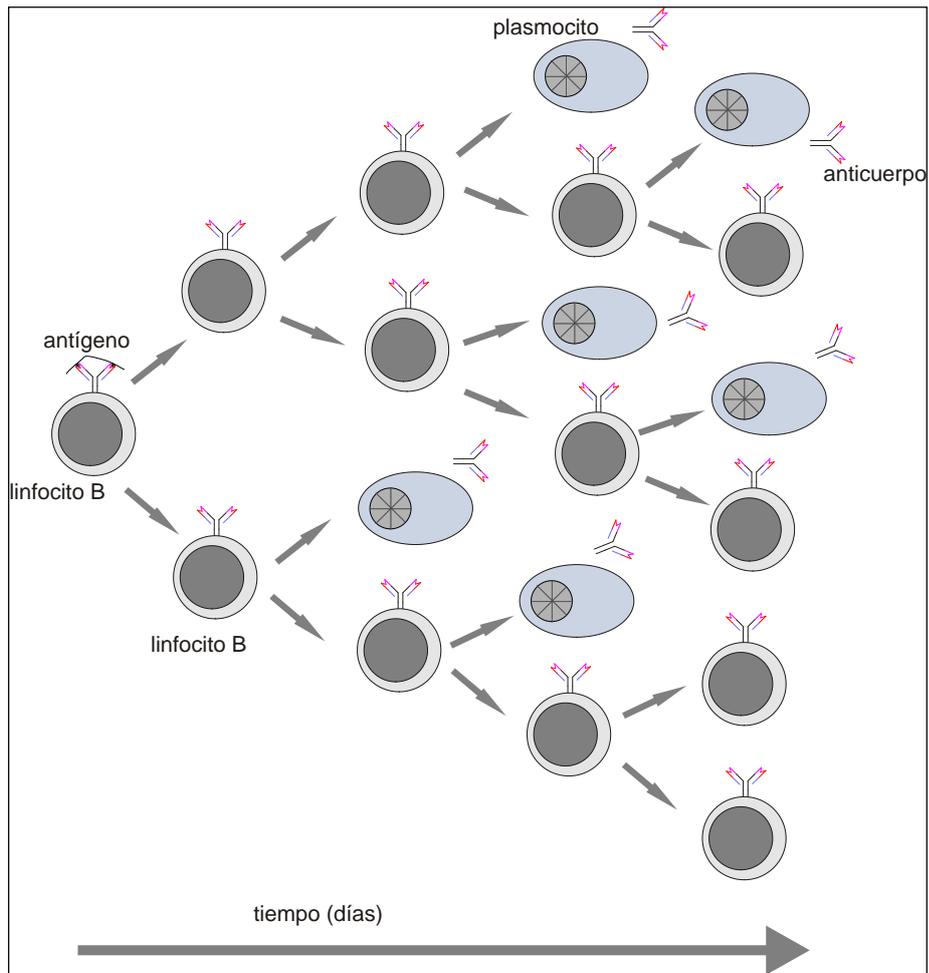


Figura 1.5. Generación de plasmocitos a partir del linfocito B. Células redondas con núcleo grande: linfocito B; células ovaladas con núcleo pequeño: plasmocitos; figuras en forma de Y: anticuerpos.

## La inmunidad adquirida (o específica, o adaptativa) celular.

Si los anticuerpos confieren una protección efectiva contra los microorganismos, ¿por qué hace falta otra forma de inmunidad (la inmunidad celular)? Básicamente porque muchos microorganismos son resistentes a la acción de los anticuerpos y esos microorganismos no son eliminados (dan lugar a enfermedades crónicas).

¿De qué forma evitan los microorganismos su eliminación por los anticuerpos? En principio, de dos formas: (a) escondiéndose dentro de las células (en el citoplasma), con lo que quedan fuera del alcance de los anticuerpos (éstos no atraviesan la membrana de la célula viva), y (b) haciéndose resistentes a la acción de los anticuerpos (aunque los anticuerpos se unan a los microorganismos, los anticuerpos no pueden eliminar los microorganismos).

¿De qué forma se enfrenta el sistema inmune a las situaciones descritas en (a) y (b)?

Para la situación (a), el sistema inmune posee unas células especializadas en la destrucción de las células propias infectadas por microorganismos; esas células especializadas son los linfocitos T CD8+ maduros (también llamados linfocitos T citotóxicos o citolíticos; cito=célula, lisis=disolución). Para la situación (b), otros linfocitos T (linfocitos T CD4+) aumentan la capacidad digestiva de ciertas células fagocíticas (los monocitos y los macrófagos; Figura 1.1), de forma que los monocitos o macrófagos activados pueden digerir microorganismos que antes eran resistentes a la digestión por esas células no activadas (inmunidad mediada por células).

Se han descrito dos clases de linfocitos T: linfocitos T CD8+ y linfocitos T CD4+:

\* los linfocitos T CD8+ se transforman en células T CD8+ maduras (células citotóxicas o citolíticas) que destruyen células propias infectadas con virus u otros microorganismos intracelulares (citotoxicidad o citolisis)

\* los linfocitos T CD4+ ejercen dos funciones: (i) una función auxiliadora o cooperadora (por ejemplo, inducen la proliferación de un linfocito B que se ha unido a un antígeno (Figura 1.5), y (ii) una función efectora: activan los monocitos y los macrófagos para que destruyan más microorganismos (inmunidad mediada por células).

Esta es una clasificación simplificada: en el apartado siguiente (Citocinas), se describirán subgrupos de linfocitos T CD4+.

### Citocinas.

Las citocinas (o citoquinas, según cómo se traduzca la palabra inglesa cytokines) son pequeñas proteínas, o glucoproteínas, que alteran la proliferación y la función de otras células. Por ejemplo, el linfocito T CD4+ induce la proliferación del linfocito B mediante la secreción de citocinas que alcanzan la membrana del linfocito B y lo inducen a proliferar.

Se han descrito cinco familias de citocinas: (a) factores transformadores de la diferenciación celular, (b) interleucinas, (c) factores estimuladores de colonias, (d) factores de necrosis tumoral, y (e) interferones. Las citocinas que aparecerán más frecuentemente en este libro pertenecen a la familia de las interleucinas, de los factores de necrosis tumoral, y de los interferones.

Las citocinas participan en la generación, y regulación, de la inmunidad (innata y adaptativa), así como en la generación, y regulación, de la inflamación.

Algunas citocinas que participan en la inmunidad natural:

- \* la interleucina-1, la interleucina-6, y el factor de necrosis tumoral alfa producen inflamación y los cambios fisiológicos adecuados para combatir una infección (respuesta de fase aguda)
- \* la interleucina-8 atrae neutrófilos (Figura 1.1) y linfocitos T al sitio de la infección
- \* las interleucinas 12, 18, y 23 activan las células NK
- \* los interferones alfa y beta tienen efecto anti-viral.

Algunas citocinas que participan en la inmunidad adaptativa:

- \* la interleucina-2 mantiene la proliferación del linfocito T activado
- \* el interferón-gamma activa los macrófagos (aumenta su actividad digestiva)
- \* las interleucinas 4, 10, y 13 estimulan la proliferación de los linfocitos B
- \* el factor de crecimiento transformador beta inhibe la respuesta adaptativa.

Algunas citocinas que favorecen la inflamación (citocinas pro-inflamatorias):

- \* la interleucina-1
- \* la interleucina-2
- \* la interleucina-6
- \* la interleucina-17
- \* el factor de necrosis tumoral alfa
- \* el interferón-gamma.

Algunas citocinas que disminuyen la inflamación (citocinas anti-inflamatorias):

- \* la interleucina-4
- \* la interleucina-10
- \* la interleucina-13
- \* el factor transformador del crecimiento beta
- \* el interferón-alfa
- \* el interferón-beta.

### *Clases de linfocitos T CD4+.*

Se han descrito varias clases de linfocitos T CD4+ según las citocinas que secretan y la función que hacen. La Tabla 1.2 muestra las clases de linfocitos T CD4+ establecidas hasta ahora; aunque probablemente aparecerán más clases de linfocitos T CD4+:

Tabla 1.2. Clases de linfocitos T CD4+.

Linfocito T CD4+	Citocinas producidas	Función
Th1	interferón-gamma	eliminación de microorganismos intracelulares, inmunidad celular
Th2	interleucinas 4, 5, 13	eliminación de lombrices, producción de anticuerpos IgE, alergia (hipersensibilidad inmediata)
Tregulador	interleucinas 10 y 35, factor transformador del crecimiento beta	suprime la proliferación del linfocito T, disminuye la respuesta inmune
Th17	interleucinas 17, 21, 22	defensa contra bacterias extracelulares, autoinmunidad

Th1, Th2, y Th17: inicialmente se descubrió que algunos linfocitos T ayudaban a proliferar a los linfocitos T CD8+ y a los linfocitos B: esos linfocitos T auxiliares, o cooperadores, recibieron el nombre de linfocitos Th (del Inglés helper).

## Otras cuestiones de Inmunología.

### *Activación específica (o antigénica) y activación mitogénica (o policlonal) del linfocito.*

Normalmente, el linfocito (T y B) prolifera cuando el antígeno apropiado se une a un receptor, para ese antígeno, presente en la membrana del linfocito: a la izquierda de la Figura 1.5, se muestra el antígeno unido al linfocito B que aun no ha proliferado. Este tipo de proliferación linfocitaria necesita de la unión del antígeno, y por tanto se llama activación antigénica. No obstante, el linfocito puede ser inducido a proliferar por otro mecanismo diferente: la activación mitogénica o policlonal. La mejor forma de entender las diferencias entre la activación antigénica y la mitogénica es comparar las características de una y de otra:

- \* la activación antigénica se hace con la participación de un antígeno, que selecciona los linfocitos que se van a activar (Figura 1.5); la activación mitogénica la llevan a cabo ciertos productos vegetales (mitógenos) sin la participación del antígeno,
- \* en la activación antigénica, un número pequeño de linfocitos (aquellos que han sido seleccionados por el antígeno; aproximadamente 1 de cada  $10^4$  o  $10^5$  linfocitos) prolifera durante varios días; en la activación mitogénica, un número grande de linfocitos (aproximadamente 30 de cada 100 linfocitos) prolifera durante un corto tiempo (1 o 2 días),
- \* por consiguiente, en la activación mitogénica, se secreta una gran cantidad de anticuerpos (si se activan los linfocitos B) o una gran cantidad de citocinas (si se activan los linfocitos T).

Los principales mitógenos utilizados son:

- el lipopolisacárido de ciertas bacterias, que activa el linfocito B del ratón
- la proteína A de ciertas bacterias, que activa el linfocito B humano
- las proteínas vegetales fitohemaglutinina y concanavalina A, que activan los linfocitos T (humanos y del ratón)
- la proteína vegetal "pokeweed", que activa los linfocitos T y B (humanos y del ratón).

### *Resumen del funcionamiento del sistema inmune.*

Las figuras siguientes (Figuras 1.6, 1.7, y 1.8) dan una visión esquemática, y simplificada, del funcionamiento del sistema inmune en caso de contacto con un antígeno.

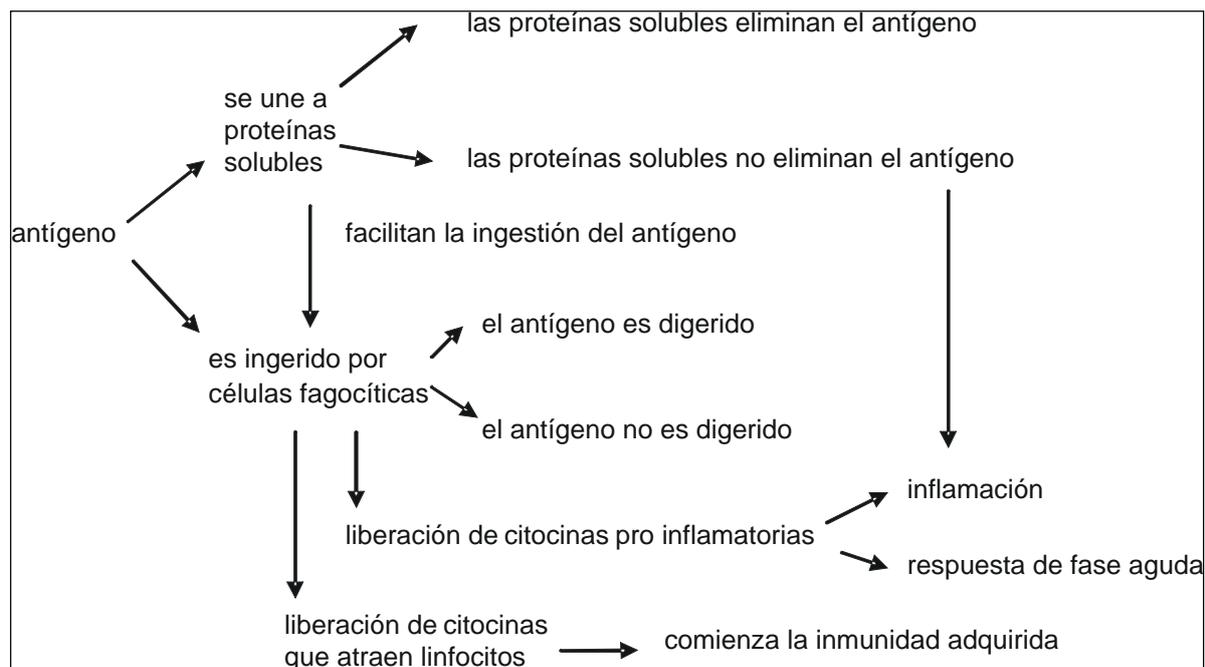


Figura 1.6. Inmunidad innata (o natural).

Cuando un antígeno (en este caso un microorganismo) atraviesa la piel, se encuentra con ciertas proteínas solubles (en la sangre) que se unen al microorganismo; las proteínas solubles pueden destruir el microorganismo, con lo que se acaba la infección, o pueden no destruirlo; en este caso, algunas proteínas solubles producen inflamación o facilitan la ingestión de los microorganismos por las células fagocíticas (ej. neutrófilos, Figura 1.1). Las células fagocíticas ingieren los microorganismos y tratan de digerirlos: si tienen éxito, se eliminan los microorganismos y se acaba la infección; si no, ciertas células fagocíticas (monocitos, macrófagos; Figura 1.1) secretan (i) citocinas pro-inflamatorias, que producen inflamación (es una forma de mantener los microorganismos confinados en el sitio de su entrada) y la respuesta de fase aguda (es una forma de controlar la infección mientras se activa la inmunidad específica a los microorganismos infectantes), y (ii) citocinas que atraen los linfocitos al sitio de la infección a fin de activar la inmunidad específica.

En la inmunidad adaptativa (Figuras 1.7. y 1.8), el sistema inmune ha de decidir si utiliza anticuerpos (inmunidad humoral), linfocitos T (inmunidad celular), o ambos. Una regla aproximada, aunque no siempre exacta, es usar anticuerpos para un antígeno extracelular y linfocitos T para un antígeno intracelular. En casi todos los casos, las células presentadoras de antígeno ingieren el antígeno y lo descomponen en pequeños fragmentos, que presentan al receptor antigénico del linfocito T CD4+; a consecuencia de esto, el linfocito T CD4+ es activado. Este linfocito activado ayuda al linfocito B a transformarse en plasmocito (Figura 1.5), que fabrica anticuerpos, y al linfocito T CD8+ a transformarse en linfocito T citolítico. Además, el linfocito T CD4+ aumenta la capacidad digestiva del macrófago, lo que le permite destruir microorganismos que antes eran resistentes.

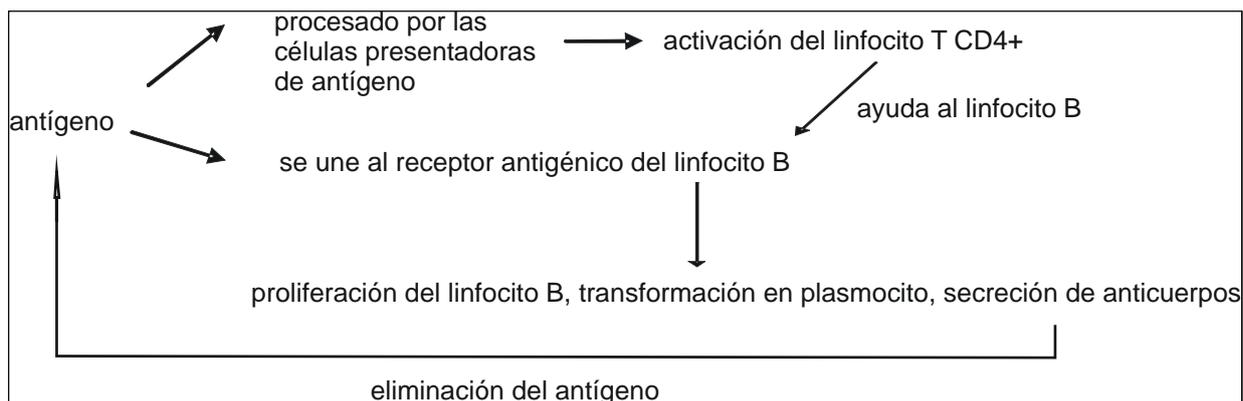


Figura 1.7. Inmunidad específica (o adquirida, o adaptativa) humoral.

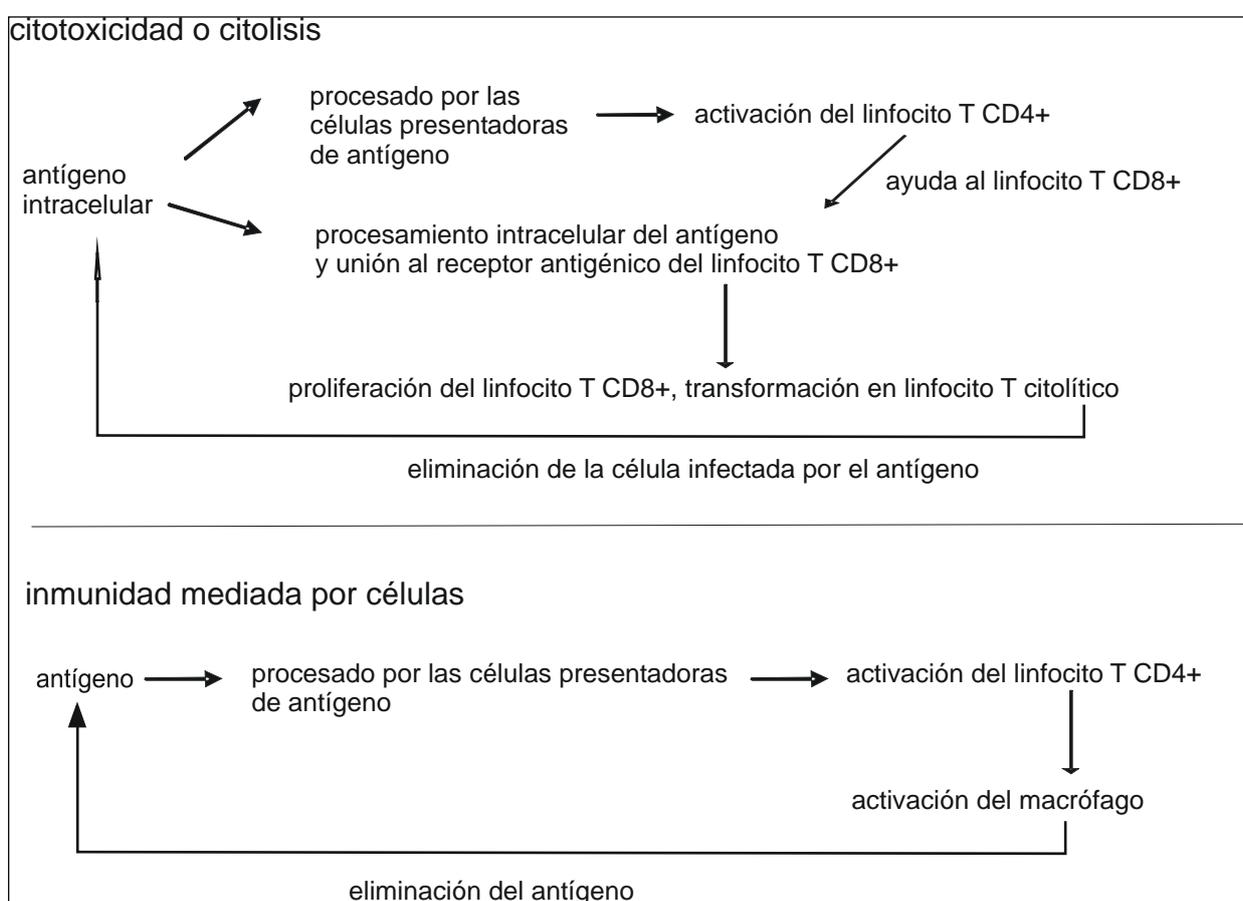


Figura 1.8. Inmunidad específica (o adquirida, o adaptativa) celular.

## Bibliografía.

Male, D., Brostoff, J., Roth, D.B., Roitt, I. (2007). *Inmunología*, 7a edición. Amsterdam: Elsevier.

Regueiro, J.R., López Larrea, C. (2004). *Inmunología: Biología y patología del sistema inmune*, 3a edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana.

Rojas-Espinosa, O. (2006). *Inmunología (de memoria)*, 3a edición. México, D.F.: Médica Panamericana.

Warrington, R., Watson, W., Kim, H.L., Antonetti, F.R. (2011). An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 7(Suppl 1), S1. Internet: <http://www.aacijournal.com/content/7/S1/S1>.

## Tema 2. Estado de ánimo, salud, e inmunidad.

La creencia popular es que el estado de ánimo positivo está asociado a una mejor salud. Ahora bien, ¿es esto cierto? Esta cuestión se ha investigado de diversas maneras, y este tema expone las diferentes maneras de averiguar la relación entre el estado de ánimo y la salud: se considera la relación del estado de ánimo con manifestaciones globales de la salud (longevidad, sobrevivencia a una enfermedad, frecuencia de enfermedades) y con un mediador de la salud (el sistema inmune). Antes, sin embargo, es conveniente dedicar unas líneas al concepto de estado de ánimo y la forma de evaluarlo.

### Estado de ánimo.

No hay una definición universal de estado de ánimo. En lugar de definir el estado de ánimo, se le suele comparar con la emoción: el estado de ánimo dura más que la emoción, no tiene una causa específica, puede consistir en una mezcla de experiencias afectivas diferentes, no tiene una expresión facial única, y se acompaña, a menudo, de cogniciones persistentes y distintivas (ej., ánimo deprimido y pensamientos negativos acerca de uno mismo y del futuro). Hay varios modelos de estado de ánimo y, por tanto, hay varios cuestionarios para evaluar el estado de ánimo. En el estudio de la relación del estado de ánimo con la salud, o con la inmunidad, se ha utilizado bastante, aunque no exclusivamente, el modelo de Watson y Tellegen (1985); este modelo consta de dos dimensiones no correlacionadas llamadas "afecto positivo" y "afecto negativo". El afecto positivo se define como (i) el nivel de participación placentera en el medio ambiente (ej., felicidad, alegría, entusiasmo), o (ii) las ganas de vivir que siente una persona. El afecto negativo se define como el nivel de turbación, o de activación desagradable, que experimenta una persona. El instrumento para evaluar el estado de ánimo del modelo de Watson y Tellegen es el PANAS (Positive Affect Negative Affect Schedule, o Escala de Afecto Positivo y Afecto Negativo). También se han utilizado otras escalas para evaluar el estado de ánimo: entre ellas el POMS (Profile of Mood States, o Perfil de Estados de Ánimo) y el CES-D (Center for Epidemiological Studies Depression Scale, o Escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos).

Aunque el modelo de Watson y Tellegen considera que el afecto positivo y el afecto negativo no correlacionan, no todos los autores están de acuerdo con esta afirmación: algunos autores consideran que el afecto negativo es el polo opuesto del afecto positivo (y, por tanto, ambas formas de afecto correlacionarían negativamente). Algunos de los estudios sobre la relación del afecto con la salud, o con la inmunidad, utilizan escalas bipolares (en un polo, el afecto positivo, en el otro, el afecto negativo), por lo que no se puede concluir que el efecto observado (ej. sobre la salud) se deba a un afecto positivo alto o a un afecto negativo bajo.

### Estado de ánimo y mortalidad.

¿Está asociado el estado de ánimo positivo con la longevidad (a mejor estado de ánimo mayor longevidad)? Esta cuestión se ha estudiado por el método correlacional, correlacionando el estado de ánimo con los años de vida. En un estudio típico, se evalúa el afecto antes del comienzo del estudio y, al cabo de los años, se comprueba qué participantes están vivos: se comprueba si los sujetos vivos tenían inicialmente mejor calidad del afecto que los sujetos muertos. Idealmente, se habría de partir de un grupo de personas sanas; si algunos participantes están enfermos, se controla estadísticamente la influencia de la enfermedad en la predicción de la sobrevivencia. También se ha controlado estadísticamente la contribución de otros factores (características sociodemográficas, ejercicio, uso de medicinas, etc.) a la sobrevivencia.

Los resultados obtenidos han sido variados: aunque la mayoría de los estudios ha encontrado una asociación del afecto positivo con la longevidad (a más afecto positivo, mayor

longevidad), algunos estudios han encontrado el resultado opuesto (a mejor afecto, menor longevidad), y algún estudio no ha encontrado ninguna asociación del afecto con la longevidad (los sujetos con afecto positivo y los sujetos con afecto negativo viven los mismos años).

No obstante, parece que se observa un patrón: en los ancianos que viven en sus casas, el afecto positivo está relacionado con mayor sobrevivencia, mientras que en los ancianos ingresados (p.ej. en un geriátrico), el afecto positivo está relacionado con una menor sobrevivencia.

### **Estado de ánimo y morbilidad.**

¿Está asociado el estado de ánimo con la frecuencia de enfermedades padecidas, o con la gravedad de la enfermedad? Esta cuestión se ha estudiado mediante el método correlacional: se evalúa, a lo largo del tiempo, en un grupo de sujetos sanos, el afecto y la aparición de enfermedades; se comprueba si los sujetos con más afecto positivo padecen menos enfermedades, o si la enfermedad es menos grave en esas personas. (Si algunos participantes no están sanos al comienzo del estudio, se controla estadísticamente su estado de salud.)

Los resultados obtenidos parecen coherentes: a mayor afecto positivo, menor riesgo de enfermedad, y mejor salud. Sin embargo, estos resultados se han de confirmar, porque el (i) número de estudios hechos es pequeño, (ii) las enfermedades estudiadas son pocas y diversas (ej. un estudio sobre el catarro común, un estudio sobre infarto) y (iii) algunos estudios no consideran enfermedades en sentido estricto (ej. lesiones deportivas, éxito de una fertilización in vitro).

### **Estado de ánimo y sobrevivencia.**

¿Está asociado el estado de ánimo con la sobrevivencia en una enfermedad, generalmente grave? (Observación: la diferencia entre esta pregunta y la pregunta del apartado "Estado de ánimo y mortalidad" es que entonces se partía de participantes sanos, mientras que aquí se parte de participantes gravemente enfermos.) Esta cuestión se ha estudiado mediante el enfoque correlacional: se evalúa el estado de ánimo de un grupo de personas enfermas y se comprueba, a lo largo del tiempo, qué personas están vivas. Idealmente, los participantes tendrían que estar, al comienzo del estudio, en el mismo estadio de la enfermedad; si no es así, se ajusta estadísticamente la gravedad de la enfermedad a la predicción de la sobrevivencia.

Los resultados obtenidos han sido variados: en algunos estudios, el afecto positivo está asociado a una mayor sobrevivencia; en otros estudios, a una menor sobrevivencia; y en otros estudios, el afecto no está asociado a la sobrevivencia. No obstante, parece que quiera emerger un patrón: en los pacientes con enfermedades menos graves, el afecto positivo se asocia a una mayor sobrevivencia, mientras que en los pacientes muy graves, o terminales, el afecto positivo se asocia a una menor sobrevivencia. Algunas explicaciones de este fenómeno serían: (i) cuando la enfermedad está muy avanzada (ej. un cáncer terminal) el afecto no puede contribuir mucho a la sobrevivencia, y (ii) un exceso de afecto positivo puede hacer que el paciente minimice la gravedad de la enfermedad, por lo que no toma las medidas adecuadas (ej. descripción adecuada de los síntomas al médico, ingesta de medicinas).

### **Estado de ánimo e inmunidad.**

¿Favorece el afecto positivo la inmunidad? ¿Está asociado el afecto, positivo o negativo, con la inmunidad? Estas cuestiones se han investigado mediante los enfoques experimental y correlacional.

### ***Enfoque experimental: Inducción de afecto e inmunidad.***

En un experimento completo, se evalúa el estado de ánimo de los sujetos, se mide la inmunidad de los mismos, se induce afecto (positivo, negativo, o neutro), y después se evalúa el estado de ánimo y la inmunidad. (En este diseño, se toman medidas, de afecto y de inmunidad, antes del tratamiento [línea base] y después del tratamiento.) La inducción del afecto se ha hecho por diversos procedimientos: películas (alegres para inducir afecto positivo, tristes para inducir afecto negativo, neutras para no alterar el estado de ánimo), lectura de textos (alegres, tristes, o irrelevantes), recuerdo de sucesos personales alegres o tristes, audición de música (alegre o triste). La medida del estado de ánimo se ha hecho mediante listados de adjetivos, y la inmunidad se ha medido mayoritariamente como la concentración de anticuerpos de clase IgA en saliva (nota 1), aunque también se han utilizado otros índices de inmunidad: actividad de las células NK (nota 2), concentración de diversas citocinas (nota 3).

Los resultados obtenidos han sido estos: (i) en general, la inducción de afecto positivo ha aumentado la concentración de IgA salivar, (ii) en algunos casos, la inducción tanto de afecto positivo como negativo ha aumentado la concentración de IgA salivar: parece que el aumento de activación ("arousal") que ocurre al inducir afecto positivo o negativo produjo el aumento de IgA salivar, (iii) los resultados han sido variables en cuanto al efecto del estado de ánimo sobre otras medidas de inmunidad: la actividad de las células NK aumentó cuando se indujo tanto afecto positivo como negativo, y la inducción de afecto positivo aumentó la concentración de algunas citocinas, pero disminuyó la concentración de otras citocinas.

Algunos de los estudios incurrieron en un fallo metodológico: no incluyeron un grupo control en el que no se indujo ni afecto positivo ni afecto negativo. La duración del estado de ánimo inducido fue corta (en general, menos de 1 hora), lo cual dificulta la interpretación de los resultados.

### ***Enfoque correlacional: asociación del estado de ánimo con la inmunidad.***

En un estudio típico, se evalúa el estado de ánimo varias veces a lo largo del tiempo (días o semanas), se mide un índice de inmunidad (una vez o varias veces), y se correlacionan las medidas de afecto con las medidas de inmunidad. En estos estudios, la media de las medidas de estado de ánimo representa el estado de ánimo "típico", o rasgo; por tanto, los resultados de estos estudios representan la relación entre la disposición a tener afecto positivo, o negativo, y la inmunidad. Se han medido, entre otros, los índices de inmunidad siguientes: concentración salivar de anticuerpos de clase IgA, concentración sanguínea de anticuerpos de clase IgG (nota 4) contra distintos virus, actividad de las células NK, concentración de citocinas de tipo Th1 (nota 5).

Los resultados han sido: (i) el afecto positivo está asociado inconsistentemente con la concentración salivar de anticuerpos de clase IgA (en unos estudios, a mayor afecto positivo, mayor concentración de IgA, pero en otros estudios, a mayor afecto negativo, mayor concentración de IgA), (ii) el afecto positivo está asociado inconsistentemente con la actividad de las células NK (en unos estudios, a mayor afecto positivo, mayor actividad de las células NK, pero en otros estudios, el afecto, positivo o negativo, no está asociado con la actividad NK), (iii) en un estudio, el afecto positivo está asociado a una mejor respuesta de anticuerpos en la vacunación contra la hepatitis B, (iv) en algún estudio, el afecto positivo está asociado a una mejor inmunidad celular (aumento de las citocinas de tipo Th1). Hay pocos estudios hechos, por lo que los resultados anteriores se han de confirmar.

### ***Humor, risa, e inmunidad.***

Como ocurre en el caso del afecto, la creencia popular es que el buen humor favorece la salud, pero la evidencia experimental es ambigua. El enfoque en este apartado es paralelo al enfoque en el apartado sobre el estado de ánimo: (i) las preguntas aquí son similares a las preguntas

acerca de la relación entre el afecto y la inmunidad, (ii) el enfoque experimental es el mismo, (iii) los resultados obtenidos son ambiguos, y (iv) las deficiencias metodológicas son similares, y quizás más acentuadas en el estudio del humor.

Los resultados obtenidos se pueden resumir de esta forma: (i) la relación entre la risa, o el buen humor, y la inmunidad (generalmente la concentración salivar de IgA) es contradictoria (en general, pero no siempre, el buen humor se asocia a mayor concentración de IgA), (ii) la relación entre el buen humor y la longevidad es contradictoria (en algún estudio, las personas con mejor humor vivieron menos), (iii) la relación entre el buen humor y los síntomas de la enfermedad, descritos en cuestionarios, es ambigua (en varios estudios, pero no en todos, las personas con mejor humor describieron menos síntomas de enfermedad).

La relación del optimismo con la inmunidad se describirá en el Tema 3.

### Notas.

1. Los anticuerpos son proteínas que utiliza el sistema inmune para eliminar componentes no propios (ej. bacterias, virus). Hay cinco clases de anticuerpos: IgM, IgG, IgA, IgD, IgE. Los anticuerpos IgA se encuentran en las secreciones (moco, saliva, etc.) y su función es defender las mucosas frente a las infecciones.

2. Las células NK ("Natural Killer" o citotóxicas naturales) destruyen células propias infectadas con virus diversos; forman parte de la inmunidad natural.

3. Las citocinas son pequeñas proteínas que sirven para que las células, del sistema inmune o fuera del mismo, se comuniquen entre sí.

4. Los anticuerpos de clase IgG son los anticuerpos más abundantes en la sangre, son los de mayor vida media, y su función es defender el organismo en una infección a largo plazo; también pasan la placenta para defender al feto.

5. Las citocinas de tipo Th1 favorecen la inmunidad celular (es decir, llevada a cabo mediante células especializadas [ej. linfocitos], no mediante productos solubles [ej. anticuerpos]); la inmunidad celular es necesaria para eliminar microorganismos intracelulares.

### Bibliografía.

Maltby, J., Day, L., Macaskill, A. (2010). Personality, individual differences and intelligence. 2a edición. Harlow, Inglaterra: Pearson Education Limited. Capítulo 23.

Marsland, A.L., Pressman, S., Cohen, S. (2007). Positive affect and immune function. En Psychoneuroimmunology, 4a edición. (Editor: Robert Ader.) Burlington, Massachusetts, USA: Elsevier Academic Press. Capítulo 35, volumen 2, pags. 761-779.

Martin, R.A. (2002). Is laughter the best medicine? Humor, laughter, and physical health. *Current Directions in Psychological Science*, 11, 216-220.

Pressman, S.D., Cohen, S. (2005). Does positive affect influence health? *Psychological Bulletin*, 131, 925-971.

### Tema 3. Diferencias individuales en conducta e inmunidad.

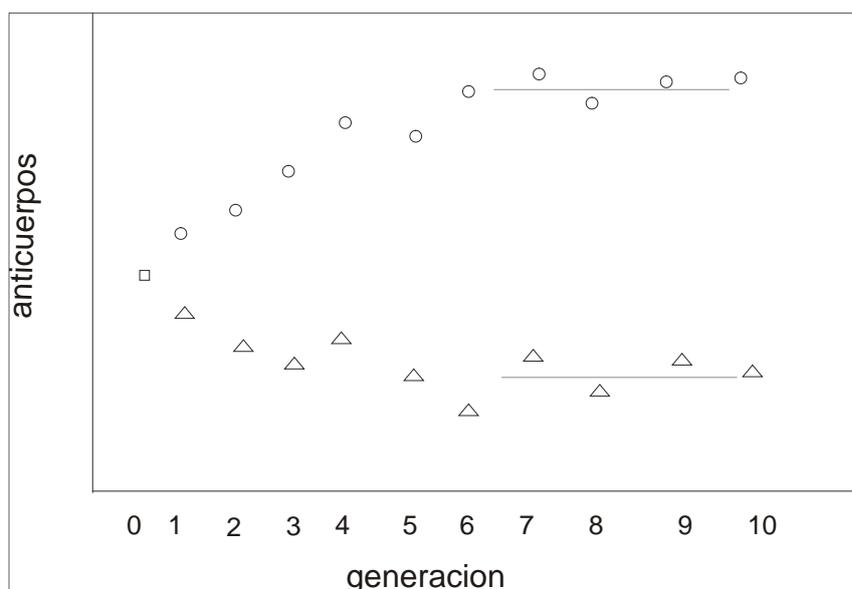
Se conoce la existencia de diferencias individuales en la conducta, y la pregunta ahora es si esas diferencias individuales van asociadas a diferencias en el funcionamiento del sistema inmune; por ejemplo, si las células NK (nota 1) de un ratón agresivo son más activas que las células NK de un ratón no agresivo, o si un individuo extrovertido produce más anticuerpos tras la vacunación que un individuo introvertido. Esta cuestión (asociación entre las diferencias individuales en conducta y las diferencias individuales en inmunidad) se ha estudiado en el hombre y en los animales de laboratorio.

#### Estudios en animales de laboratorio.

Se trata de saber si los animales de laboratorio que destacan en alguna conducta (agresividad, deambulación, incorporación sobre las patas traseras, etc.) también presentan diferencias en alguna medida de inmunidad (anticuerpos producidos tras la inmunización, proliferación de los linfocitos inducida por mitógenos, [nota 2] etc.); también puede plantearse la cuestión inversa: si los animales que destacan por su alta, o baja, respuesta de anticuerpos muestran diferencias en algunas conductas. El método más potente para encontrar la asociación de una conducta con un índice de inmunidad es la correlación genética, que permite averiguar si un gen influye a la vez en la conducta y en la inmunidad. El procedimiento para encontrar una correlación genética entre dos variables se basa en la cría selectiva.

En la cría selectiva, se selecciona un fenotipo concreto y se ve si dicha selección selecciona también otro fenotipo no relacionado: en caso afirmativo, se puede pensar que los genes que determinan las diferencias en el fenotipo seleccionado también influyen en el segundo fenotipo. Por ejemplo, la selección de ratones por su producción de anticuerpos tras la inmunización también selecciona diferencias en algunas conductas (resistencia a la captura, incorporación en el campo abierto).

Figura 3.1. Cría selectiva.



El procedimiento es este: Se inmunizan ratones elegidos al azar y se mide la respuesta de anticuerpos (generación 0 en la Figura 3.1); se cruzan los ratones hembra que han dado la mejor respuesta de anticuerpos con los ratones macho que han dado la mejor respuesta de

anticuerpos, y también se cruzan los ratones hembra que han dado la peor respuesta de anticuerpos con los ratones macho que han dado la peor respuesta de anticuerpos; se inmunizan los descendientes de ambos cruces y se mide la respuesta de anticuerpos (generación 1 en la Figura 3.1); se repite este proceso a lo largo de varias generaciones y se observa que los descendientes de los ratones buenos productores de anticuerpos cada vez producen más anticuerpos, mientras que los descendientes de los ratones malos productores de anticuerpos cada vez producen menos anticuerpos (Figura 3.1), hasta que las diferencias se estabilizan (líneas horizontales de la Figura 3.1); en ese momento, se han obtenido dos líneas de ratones (buenos y malos productores de anticuerpos; círculos y triángulos en la Figura 3.1). Los ratones de las dos líneas se diferencian no solo en la respuesta de anticuerpos, sino también en algunas conductas (resistencia que oponen cuando van a ser cogidos por el experimentador; incorporación sobre las patas traseras en un campo abierto; nota A), lo que indica que los genes responsables de la producción de anticuerpos también influyen en las conductas mencionadas. En este caso, se ha seleccionado el fenotipo "cantidad de anticuerpos tras la inmunización" y se han co-seleccionado los fenotipos "incorporación sobre las patas traseras" y "resistencia a la captura"; sin embargo, es más frecuente seleccionar una conducta concreta y comprobar si se co-selecciona un índice de inmunidad (Tabla 3.1). El método de la cría selectiva ha permitido afirmar que las diferencias en ciertas conductas están relacionadas con las diferencias en algunos índices de inmunidad, y los resultados se muestran en la Tabla 3.1 (las notas B-H amplían la información de la tabla):

Tabla 3.1.

especie	fenotipo seleccionado	fenotipo co-seleccionado	nota
rata	conducta de evitación activa	actividad NK, respuesta a mitógenos (nota 2)	B
ratón	sensibilidad al alcohol	inmunidad específica celular (nota 3), respuesta a mitógenos	C
ratón	conducta agresiva	actividad NK, respuesta a mitógenos	D
rata	respuesta de mordisqueo a la apomorfina	respuesta inmune tipo Th1 o Th2 (nota 4)	E
ratón	producción de anticuerpos	sensibilidad al alcohol, resistencia a la captura, incorporación en el campo abierto	F
ratón	actividad en una rueda	concentración de corticosterona, inmunidad anti-lombrices	G
pájaro (paro mayor)	velocidad de exploración	concentración de testosterona, respuesta a la fitohemaglutinina (nota 2)	H

### Estudios en el hombre.

En el hombre, se ha utilizado el método correlacional: se toma una medida conductual (ej. puntuaciones en una escala de personalidad), se hace una medida de inmunidad (ej. cantidad de anticuerpos producidos tras la vacunación), y se calcula el coeficiente de correlación de ambas medidas, conductual e inmune. Este procedimiento se ha hecho con medidas de las principales dimensiones de personalidad (extraversión, neuroticismo, etc.) y con medidas de otras variables relacionadas con la personalidad (optimismo, actividad de los hemisferios cerebrales).

### Grandes factores de personalidad.

Extraversión (según el modelo de Eysenck y el modelo de los Cinco Grandes Factores):

- correlaciona positivamente, o negativamente, con la actividad de las células NK (nota 1)

- correlaciona positivamente con la resistencia al catarro común; correlaciona negativamente, o no correlaciona, con la intensidad de los síntomas del catarro
- correlaciona negativamente, o no correlaciona, con la respuesta de anticuerpos a la vacuna de la hepatitis A
- correlaciona positivamente con la respuesta de anticuerpos a la vacuna de la hepatitis B
- correlaciona negativamente, o no correlaciona, con la concentración sanguínea de interleucina-6 (nota 4).

Neuroticismo (según el modelo de Eysenck y el modelo de los Cinco Grandes Factores).

- correlaciona negativamente con la respuesta de anticuerpos a la vacuna de la hepatitis B
- correlaciona negativamente con la respuesta de anticuerpos a la vacuna de la gripe (pero depende de la cepa de virus utilizada en la vacuna: el neuroticismo correlaciona negativamente con la respuesta de anticuerpos si se inyecta la cepa A/Panama, pero no si se inyectan las cepas A/Nueva Caledonia o B/Shangdong)
- correlaciona negativamente, o no correlaciona, con los síntomas del catarro común
- correlaciona positivamente, o no correlaciona, con la concentración de interleucina-6
- correlaciona positivamente con la concentración sanguínea de proteína C-reactiva (nota 4)
- correlaciona negativamente con la respuesta de anticuerpos a la vacuna de la rubeola (solo en niñas que no tenían anticuerpos anti-rubeola antes de la vacunación)
- correlaciona negativamente, o no correlaciona, con la actividad de las células NK
- correlaciona positivamente con la reacción de hipersensibilidad retardada (nota 5)
- correlaciona negativamente con la concentración de IgA en saliva (nota 6)
- correlaciona positivamente, o negativamente, con la concentración sanguínea de inmunoglobulinas (nota 6).

Responsabilidad (Conscientiousness del modelo de los Cinco Grandes Factores).

- correlaciona negativamente con la concentración sanguínea de interleucina-6
- correlaciona negativamente con la concentración sanguínea de proteína C-reactiva.

Cordialidad (Agreeableness del modelo de los Cinco Grandes Factores).

- correlaciona con el número de linfocitos B y de células NK en sangre.

Apertura a la experiencia (Openness del modelo de los Cinco Grandes Factores).

- correlaciona negativamente con la concentración sanguínea de interleucina-6.

Hostilidad y Agresividad.

- correlaciona positivamente con la concentración de interleucina-6
- correlaciona positivamente con la concentración de proteína C-reactiva
- correlaciona positivamente con la secreción de citocinas del tipo Th1 (factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma), pero no correlaciona con la secreción de citocinas del tipo Th2 (interleucina-4, interleucina-5, interleucina-10) (nota 4)
- correlación nula con las concentraciones de interleucina-1, interleucina-6, factor de necrosis tumoral alfa
- correlaciona positivamente con la secreción de factor de necrosis tumoral alfa
- la relación entre la hostilidad y la concentración de interleucina-6 (y quizás de proteína C-reactiva) depende de si el sujeto está deprimido o no: la correlación positiva de la

hostilidad con la interleucina-6 se observaría solo en los sujetos con síntomas depresivos

- correlación positiva con la secreción por los linfocitos de las citocinas interleucina-1 e interleucina-8; si se tienen en cuenta los síntomas depresivos, hay una correlación positiva con la secreción de interleucina-1, interleucina-8, y factor de necrosis tumoral alfa
- correlación positiva con el número de linfocitos sanguíneos
- la agresividad verbal está asociada a un alelo que codifica la síntesis de un componente del complemento (el factor H) (nota 7)
- la conducta agresiva presenta asociación positiva, y curvilínea, con el número de linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8+, y linfocitos B; la asociación es mayor con el número de linfocitos T CD4+ (nota 8)
- correlaciona positivamente con el número de células NK, y con su actividad.

### **Optimismo.**

El optimismo disposicional es la creencia general de que ocurrirán cosas buenas. Se ha estudiado la asociación del optimismo disposicional con la inmunidad (es decir, si los sujetos optimistas tienen mejor, o peor, inmunidad que los sujetos no optimistas). Se han utilizado diversas medidas de inmunidad: concentración de anticuerpos de clase IgA, número de linfocitos T CD4+ en sangre, número de linfocitos T CD8+ en sangre, número de linfocitos B en sangre, número de células NK en sangre, concentración de las citocinas interleucina-6 e interleucina-10, proliferación de los linfocitos inducida por mitógenos, reacción de hipersensibilidad retardada, actividad de las células NK. La correlación media de las puntuaciones en optimismo con los diversos índices de inmunidad ha sido: (i) en estudios longitudinales y transversales: coeficiente de correlación = 0,12, intervalo de confianza del 95%: -0,01 - 0,24; (ii) en estudios prospectivos: coeficiente de correlación = 0,21, intervalo de confianza del 95%: 0,05 - 0,36.

Los estudios anteriores han considerado la asociación del optimismo con la inmunidad en conjunto; ahora bien, la relación del optimismo con la inmunidad depende del estrés que sufre el sujeto en el momento de medir la inmunidad: si el estrés es controlable y de corta duración, los sujetos más optimistas tienen mejor inmunidad (reacción de hipersensibilidad retardada más intensa, mayor actividad de las células NK, mayor número de linfocitos T CD4+ y T CD8+), pero si el estrés es incontrolable, o de larga duración, los sujetos optimistas tienen peor inmunidad. Se han propuesto dos hipótesis para explicar esta interacción: la hipótesis de la frustración y la hipótesis del compromiso con la tarea. La primera hipótesis supone que la dificultad del optimista para hacer frente al estrés difícil resulta en frustración y estrés adicional, y ese estrés resultante baja la inmunidad. La hipótesis del compromiso supone que el optimista se involucra en el afrontamiento al estrés: si el estresor es controlable o de corta duración, el optimista lo resuelve y no experimenta estrés adicional; si el estresor es incontrolable, o de larga duración, el pesimista desconecta del estresor, mientras que el optimista intenta afrontar el estresor, lo que le causa estrés adicional, que le baja la inmunidad. No está claro cuál de las dos hipótesis es correcta, aunque la evidencia parece favorecer la hipótesis del compromiso.

### **Lateralización hemisférica (o asimetría cerebral) e inmunidad.**

En la década de 1980, Geschwind, Behan, y Galaburda describieron una asociación entre la zurdera y la frecuencia de enfermedades inmunes: concretamente, los zurdos presentaban una mayor incidencia de alergias y de enfermedades autoinmunes. Los autores postularon que la

testosterona prenatal creaba una asimetría cerebral (que explicaría la zurdera) y actuaba sobre el timo (predisponiendo el sujeto a trastornos de la inmunidad). La evidencia disponible no apoya consistentemente ni la influencia de la testosterona, ni la asociación de la lateralización hemisférica (reflejada en la zurdera) con la frecuencia de enfermedades inmunes. Esta asociación se ha extendido a índices inmunes (y no solo a enfermedades de origen inmune): los sujetos con predominio hemisférico izquierdo tienen, en sangre, un número mayor de linfocitos T, linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8+, y células NK que los sujetos con predominio hemisférico derecho.

En otra línea de investigación, se ha establecido el predominio de un hemisferio cerebral sobre el otro mediante medidas de la actividad neuronal (p.ej. por electroencefalografía), y no mediante conductas (ej. uso de la mano derecha, o izquierda, para escribir o manipular objetos). Los sujetos cuya región pre-frontal derecha es más activa que la región pre-frontal izquierda (i) producen menos anticuerpos tras la vacuna de la gripe, (ii) muestran menor actividad de las células NK, y (iii) presentan una mayor incidencia de infecciones de las vías respiratorias superiores.

### Notas.

A. El campo abierto es un espacio nuevo (para el roedor) rodeado por una pared y con el suelo marcado por líneas; la Figura 3.2 muestra un dibujo de un campo abierto.

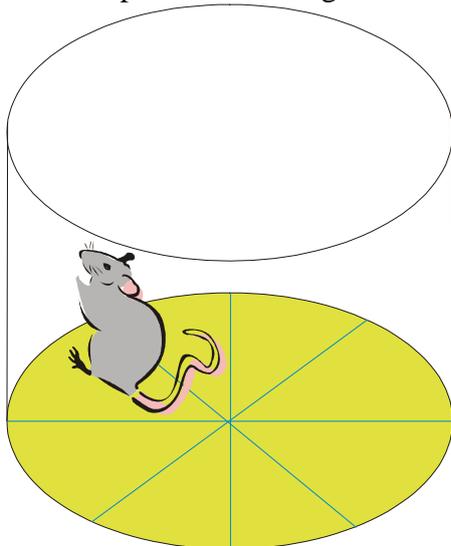


Figura 3.2. Campo abierto.

Cuando se introduce un roedor en el campo abierto, realiza, entre otras, las conductas siguientes: se desplaza (y el número de líneas cruzadas es una medida de la deambulación), se incorpora sobre las patas traseras, como en el dibujo, (y el número de veces que se levanta es una medida de la incorporación), se rasca con las patas delanteras (y el número de veces que lo hace es una medida de aseo o rascado), defeca (y el número de bolas fecales es una medida de emocionalidad o de territorialidad).

B. Las ratas criadas selectivamente por su alta o baja conducta de evitación activa [ratas Roman high-avoidance (RHA) y low-avoidance (RLA)] presentan diferencias en la respuesta de sus linfocitos a mitógenos. Los linfocitos esplénicos de las ratas RHA mostraron menor actividad NK (Natural Killer), y respondieron menos a la fitohemaglutinina y a la concanavalina A, que los linfocitos de las ratas RLA; hay que destacar, sin embargo, que

ambas líneas de ratas dieron, in vivo, una respuesta (primaria y secundaria) similar en anticuerpos anti-eritrocitos de cordero.

C. Los ratones seleccionados por su alta o baja sensibilidad a los efectos del alcohol (líneas "long-sleep" y "short-sleep") muestran diferencias en la inmunidad celular. La proliferación de los linfocitos T inducida por mitógenos (concanavalina A, fitohemaglutinina) es mayor en la línea "short-sleep"; así mismo, el rechazo de linfocitos de otro ratón histoincompatible (medido por las pruebas de citotoxicidad y cultivo mixto de linfocitos) es mayor en la línea "short-sleep"; no obstante, los ratones "short-sleep" no generaron memoria inmunológica para una inyección de recuerdo de los linfocitos histoincompatibles, mientras que los ratones "long-sleep" si lo hicieron.

D. Dos líneas de ratones criados por su agresividad normal o baja (NC900 y NC100 respectivamente), presentaron diferencias en la actividad de las células NK (NC900 > NC100), en la proliferación linfocitaria inducida por el mitógeno concanavalina A (NC900 > NC100), y en la producción de las citocinas interleucina-2 e interferón-gamma (NC900 > NC100), pero no se diferenciaban en la respuesta proliferativa del linfocito B al mitógeno lipopolisacárido.

E. La inyección de apomorfina, en la rata, hace que el animal mordisquee un objeto con más frecuencia. Se ha hecho una cría selectiva (a partir de ratas no consanguíneas de la cepa Wistar) en función de la frecuencia de mordisqueo tras la inyección de apomorfina, y se han obtenido dos líneas: Una (APO-SUS o apomorfina-susceptible) que muestra alta frecuencia de mordisqueo y otra (APO-UNSUS o apomorfina-no-susceptible) que muestra baja frecuencia de mordisqueo. Las ratas apomorfina-no-susceptibles generan una mejor respuesta inmune a la inoculación de proteína básica de la mielina que las ratas apomorfina-susceptibles (y, por tanto, desarrollan una encefalomiелitis autoinmune experimental más grave), mientras que las ratas apomorfina-susceptibles producen más anticuerpos IgE (que las ratas no susceptibles) tras la inoculación del nematodo *Trichinella spiralis*. Parece pues que la conducta de mordisqueo desencadenada por la apomorfina está relacionada con la tendencia a generar una respuesta inmune de tipo Th1 (encefalomiелitis autoinmune) o de tipo Th2 (anticuerpos IgE).

F. Los ratones criados selectivamente por su alta o baja producción de anticuerpos (ratones H y L de Biozzi; ver Tema I.7) presentan diferencias en su sensibilidad a los efectos somníferos de una dosis alta (3,6 g/kg) de etanol: Los ratones L (machos o hembras) tardaron más tiempo en quedarse dormidos, y durmieron menos tiempo, que los ratones H; al despertar, la concentración de alcohol en sangre era mayor en los ratones L machos que en los H machos, y similar en las hembras H y L.

Los ratones H y L de Biozzi se diferencian no sólo en la respuesta de anticuerpos anti-antígenos proteicos (ej., hemocianina de lapa; H>L), sino también en algunas conductas características del ratón: En la reacción (pasividad o huida) frente a un intento de captura por el operador (L>H), e incorporación en un campo abierto en penumbra y sin ruido (L>H). A pesar de que estos resultados sugieren una correlación genética, ésta no puede establecerse, ya que se daba un cierto grado de consanguinidad en los ratones H y L (en otras palabras, las diferencias conductuales podrían deberse a otros genes fijados, involuntariamente, durante la cría selectiva). Esta posibilidad está apoyada por la ausencia de correlación, en ratones genéticamente heterogéneos (outbred), de la respuesta de anticuerpos (IgM e IgG) anti-hemocianina con la reacción a la captura y con algunas conductas en el campo abierto (deambulación, incorporación, defecación).

G. Se hizo una cría selectiva de ratones que hacían girar mucho una rueda, y se mantuvo un grupo de ratones no seleccionados como control. Los ratones muy activos tenían una concentración sanguínea mayor de corticosterona, pero desarrollaron la misma inmunidad que los controles tras la inoculación del gusano *Nippostrongylus brasiliensis*.

H. Se hizo una cría selectiva de un pájaro (paro) en función de la velocidad con que exploraba el medio ambiente: los exploradores lentos tenían una concentración sanguínea mayor de testosterona, y respondían más intensamente a una inyección de fitohemaglutinina, que los exploradores rápidos.

1. Las células NK ("Natural Killer" o citotóxicas naturales) eliminan algunas células tumorales y células propias infectadas con diversos virus. Pertenecen a la inmunidad natural celular.
2. Los mitógenos son proteínas vegetales que inducen la proliferación de un alto porcentaje de linfocitos. La proliferación de los linfocitos inducida por mitógenos se considera una medida de inmunidad celular. Los mitógenos fitohemaglutinina y concanavalina A inducen la proliferación del linfocito T; el mitógeno pokeweed induce la proliferación de los linfocitos T y B.
3. La inmunidad específica, o adaptativa, celular la llevan a cabo células especializadas (ej. linfocitos) del sistema inmune; su función es (i) eliminar células infectadas con microorganismos intracelulares (ej. virus), y (ii) eliminar microorganismos resistentes a otros mecanismos del sistema inmune (ej. anticuerpos).
4. Las citocinas son proteínas que afectan a la función celular. Las citocinas de tipo Th1 favorecen la inmunidad adaptativa celular (nota 3), mientras que las citocinas de tipo Th2 favorecen la síntesis de anticuerpos de clase IgE (útiles para la eliminación de lombrices, aunque también generan una forma de alergia). El interferón -gamma es una citocina Th1, mientras que las interleucinas 4, 5, y 13 son citocinas de tipo Th2. Algunas citocinas pro-inflamatorias son la interleucina-1, la interleucina-6, el factor de necrosis tumoral alfa. La proteína C-reactiva es un marcador de la inflamación, no una citocina.
5. La reacción de hipersensibilidad retardada es una inflamación dirigida por el linfocito T CD4+ frente a una sustancia extraña concreta. Es una medida de la inmunidad adaptativa celular.
6. Los anticuerpos pertenecen a un grupo de proteínas llamadas gamma-globulinas o inmunoglobulinas. En el hombre, se han descrito 5 clases: IgM, IgG, IgD, IgA, IgE. La función de los anticuerpos IgA es impedir una infección por las mucosas.
7. El complemento es un conjunto de proteínas sanguíneas cuya función es: (i) generar inflamación, (ii) facilitar la ingestión de microorganismos por ciertas células del sistema inmune, y (iii) destruir las células extrañas o los microorganismos. Aunque el complemento pertenece a la inmunidad natural, la inmunidad adaptativa también utiliza el complemento para eliminar microorganismos.
8. Hay tres clases de linfocitos: linfocitos B, linfocitos T, y células NK. Los linfocitos T se dividen en linfocitos T CD4+ y linfocitos T CD8+.

## Bibliografía.

Petitto, J. (2001). Behavioral genetics and immunity. En: *Psychoneuroimmunology*, 3a edición, volumen 2, capítulo 38, pags. 173-186. Editores: R. Ader, D.L. Felten, N. Cohen. San Diego, California: Academic Press.

Rasmussen, H.N., Scheier, M.F., Greenhouse, J.B. (2009). Optimism and physical health: A meta-analytic review. *Annals of Behavioral Medicine*, 37, 239–256.

Seegerstrom, S.C. (2005). Optimism and immunity: Do positive thoughts always lead to positive effects? *Brain, Behavior, and Immunity*, 19, 195–200.

Seegerstrom, S.C., Kemeny, M., Laudenslager, M.L. (2001). Individual difference factors in *Psychoneuroimmunology*. En: *Psychoneuroimmunology*, 3a edición. Editores: R. Ader, D.L. Felten, y N. Cohen. Volumen 2, capítulo 33, pags. 87-109. San Diego, California: Academic Press.

## Tema 4. Estrés e inmunidad.

### Modelos de estrés.

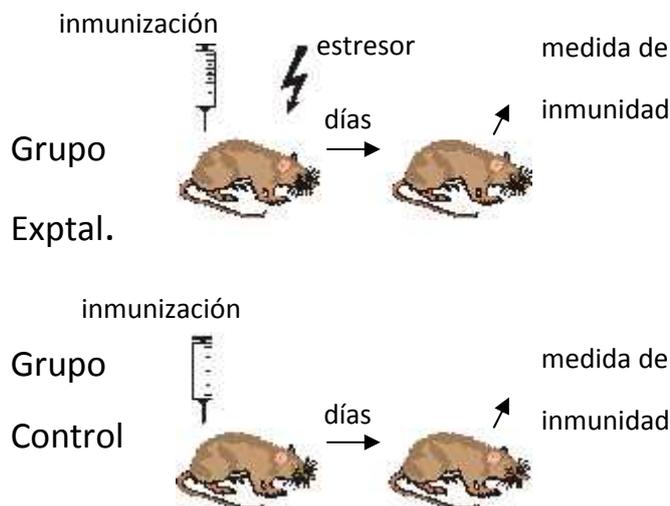
Hay dos modelos de estrés que están ampliamente aceptados: (i) un modelo evaluativo (el modelo de Lazarus y Folkman; 1984) y (ii) un modelo basado en la conservación de los recursos (el modelo de Hobfoll; 1989).

(i) En el modelo evaluativo, el estrés se genera cuando las demandas de la situación exceden los recursos para hacerles frente (según Lazarus y Folkman, el estrés es "una relación particular entre la persona y el medio ambiente, que es percibida por la persona como gravosa o que excede su capacidad y pone en peligro su bienestar"); en este modelo, la generación de estrés depende de la percepción que tiene el sujeto de las demandas ambientales y de su capacidad para hacerles frente (y no de la intensidad objetiva de la demanda), de forma que las demandas grandes, pero percibidas por el sujeto como pequeñas, no tienen por qué generar estrés.

(ii) El postulado principal del modelo basado en la conservación de recursos es que la gente se esfuerza en mantener, proteger, y construir recursos, y la pérdida, potencial o actual, de los recursos se percibe como amenazante. Los recursos se definen como los objetos, características personales, condiciones, o energías que son valiosas para el sujeto (ej. maestría, autoestima, estado socioeconómico, empleo). El estrés se define como la reacción a un entorno en el que se da (a) la posibilidad de una pérdida neta de recursos, (b) la pérdida neta de recursos, o (c) la falta de ganancia de recursos después de invertir recursos. Por tanto, el estrés se genera cuando se pierden recursos o cuando no se ganan recursos (ej. la pérdida de empleo, de la estabilidad económica, de la autoestima, de un ser querido).

### Efecto del estrés sobre la respuesta inmune en animales de laboratorio.

Se ha estudiado a fondo cómo el estrés altera la inmunidad de los animales de laboratorio. Se han llevado a cabo muchos experimentos al respecto; el esquema siguiente muestra como sería un experimento típico:



Hay dos grupos de animales: Un grupo experimental (los animales son estresados) y un grupo control (los animales no son estresados). Los animales de ambos grupos son inmunizados y, al cabo de unos días (necesarios para que se genere la respuesta inmune), se hace una medida de inmunidad: La mayor, menor, o igual inmunidad del grupo experimental (con respecto al grupo control) indica el efecto del estresor sobre la inmunidad.

Se han hecho muchas variaciones de este experimento básico:

\* naturaleza de los animales de experimentación: roedores (rata, ratón) y mamíferos mayores (corderos, monos);

\* estresor utilizado: diversos estresores; algunos son de naturaleza física (ej. descargas eléctricas), otros de naturaleza social (ej. aislamiento), y otros de naturaleza psicológica (ej. respuestas emocionales condicionadas);

\* antígenos utilizados para inmunizar (nota 1): prácticamente se ha utilizado toda la gama de antígenos (desde antígenos sencillos, como proteínas, a antígenos complejos como células, pasando por antígenos de complejidad intermedia [ej. virus, bacterias]);

\* índice de inmunidad medido (nota 2): se han utilizado varios índices de inmunidad (ej. respuesta de anticuerpos, actividad de células NK, medidas de inmunidad adaptativa celular) así como sucesos que no son medidas de inmunidad, pero que están relacionados con la inmunidad (ej. susceptibilidad a una infección);

\* órgano donde se mide la inmunidad: se han descrito efectos diferentes de un estresor concreto sobre un índice de inmunidad concreto en función de dónde se mide el índice de inmunidad (en la sangre o en el bazo, por ejemplo);

\* tiempo que transcurre entre la aplicación del estresor y la inmunización: el estresor puede aplicarse antes, durante, o después de la inmunización.

Después de haber hecho muchos experimentos acerca del efecto del estrés sobre la respuesta inmune, en animales, ¿podemos llegar a una conclusión firme sobre cómo afecta el estrés a la inmunidad? La respuesta es no (aunque haya una creencia generalizada de que el estrés disminuye la inmunidad); parece seguro que el estrés afecta a la respuesta inmune, pero no se puede predecir de qué manera. Así, un estresor concreto, actuando durante un tiempo concreto, en un animal concreto, puede aumentar, disminuir, o dejar inalterado un índice de inmunidad dado; ello depende de los siguientes factores conocidos:

- factores relacionados con el animal: ¿qué especie?, dentro de una especie, ¿qué cepa?, dentro de la cepa, ¿qué género (macho o hembra)?,

- factores relacionados con el estresor: ¿qué estresor (descargas eléctricas, frío, etc.)?, ¿qué intensidad del estresor (ej. mucho frío, poco frío)?, ¿durante cuánto tiempo actúa el estresor?, ¿cuánto tiempo transcurre entre la aplicación del estresor y la inmunización?

- factores relacionados con la respuesta inmune: ¿qué antígeno se ha utilizado?, ¿qué índice de inmunidad se ha medido (anticuerpos, citotoxicidad del linfocito T CD8+, actividad NK, etc.)?

## Estudios en el hombre.

### *\* Estudio global de la relación estrés-inmunidad.*

Seegerstrom y Miller (2004) realizaron un meta-análisis sobre la relación entre el estrés y la inmunidad en el hombre. Consideraron los siguientes tipos de estrés: (i) estresores agudos de corta duración (en general, estresores de laboratorio; ej. hablar en público, contar mentalmente), (ii) estresores naturales breves (el sujeto pasa por un breve periodo de estrés natural; ej. exámenes académicos), (iii) secuencias de sucesos estresantes (un suceso puntual [ej. la muerte del cónyuge, un desastre natural] afecta la vida del sujeto durante un tiempo incierto), (iv) estresores crónicos (duran mucho tiempo, quizás toda la vida, obligando al sujeto a reestructurar su identidad o papel social; ej. discapacidad, cuidado de un enfermo con demencia grave), (v) estresores distantes (son experiencias traumáticas ocurridas en un pasado lejano que dejan secuelas emocionales de larga duración; ej. abuso sexual de niño, ser prisionero de guerra). En cuanto a la evaluación de la inmunidad, se evaluaron los siguientes aspectos: medidas enumerativas (recuento del número y clase de leucocitos en sangre), medidas funcionales (actividad de las células NK [nota 3], respuesta de anticuerpos tras la vacunación, proliferación de los linfocitos inducida por mitógenos [nota 4], etc.), otros índices

de inmunidad (ej. concentración de diversas citocinas en la sangre). Como medida del tamaño del efecto, Segerstrom y Miller utilizaron el coeficiente de correlación de Pearson (en los resultados que se describen a continuación, se indica el coeficiente de correlación y su intervalo de confianza del 95%).

Los resultados fueron:

- en el estrés agudo (ej. estrés de laboratorio de menos de 2 horas), se observa:
  - un aumento del número de leucocitos en sangre (coeficiente de correlación =0,17; intervalo de confianza: 0,10 - 0,25)
  - un aumento del número de linfocitos (0,18; 0,09 - 0,26) (nota 5)
  - un aumento del número de linfocitos T (0,07; 0,01 - 0,12)
  - un aumento del número de linfocitos T citotóxicos (0,20; 0,15 - 0,25)
  - un aumento del número de células NK (0,43; 0,33 - 0,51)
  - un aumento de la concentración de IgA en saliva (0,22; 0,05 - 0,38)
  - un descenso de la proliferación linfocitaria inducida por los mitógenos concanavalina A (-0,17; -0,24 - -0,09), fitohemaglutinina (-0,17; -0,23 - -0,10), y "pokeweed" (-0,10; -0,19 - -0,01) (nota 4)
  - un aumento de la actividad citotóxica de las células NK (0,30; 0,20 - 0,39)
  - un aumento de la producción de interleucina-6 (0,28; 0,13 - 0,44) (nota 6)
  - un aumento de la producción de interferón-gamma (0,21; 0,01 - 0,40)
- en el estrés breve natural (ej. exámenes académicos), se observa:
  - un aumento del número de leucocitos sanguíneos (0,20; 0,07 - 0,32)
  - un aumento de la concentración de anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr (0,20; 0,10 - 0,30) (nota 7)
  - un descenso de la actividad de las células NK (-0,11; -0,21 - -0,01)
  - un descenso de la proliferación linfocitaria inducida por los mitógenos fitohemaglutinina (-0,19; -0,35 - -0,02) y concanavalina A (-0,32; -0,56 - -0,03)
  - un aumento de la producción de interleucina-6 (0,26; 0,06 - 0,44)
  - un aumento de la producción de interleucina-10 (0,41; 0,21 - 0,57)
  - un descenso de la producción de interferón-gamma (-0,30; -0,51 - -0,05)
- secuencias de sucesos estresantes (ej. luto por la muerte del cónyuge, desastres naturales). Cuando se consideran todos los estudios conjuntamente, apenas se aprecian cambios en los índices de inmunidad, pero cuando se consideran separadamente los estudios de luto y de desastres se aprecian diferentes alteraciones de la inmunidad:
  - luto. Se acompaña de un descenso de la actividad de las células NK (-0,23), y no se aprecian alteraciones de la proliferación linfocitaria inducida por los mitógenos fitohemaglutinina (-0,01), concanavalina A (-0,04), y "pokeweed" (-0,08), ni alteraciones del número de linfocitos T CD4+ (0,07) o T CD8+ (-0,13) en sangre
  - desastres. Se acompañan de aumento de la actividad de las células NK (0,25), aumento de la proliferación linfocitaria inducida por el mitógeno fitohemaglutinina (0,26), descenso del número de linfocitos T CD4+ (-0,20), y descenso del número de linfocitos T CD8+ (-0,23). Hay que destacar que las alteraciones de la inmunidad que se dan en los desastres no son estadísticamente significativas debido, probablemente, a los pocos estudios hechos.
- estresores crónicos (ej. paro, discapacidad, cuidado de enfermos de Alzheimer). Se acompañan de
  - un descenso de la actividad de las células NK (-0,12; -0,20 - -0,01)
  - un descenso de la proliferación linfocitaria inducida por los mitógenos fitohemaglutinina (-0,16; -0,27 - -0,05) y concanavalina A (-0,13; -0,24 - -0,02)
  - un descenso de la respuesta de anticuerpos a la vacuna de la gripe (-0,22; -0,33 - -0,11)
  - un descenso de la producción de la citocina interleucina-2 (-0,21; -0,31 - -0,11).

- estresores lejanos (el periodo de estrés ocurrió años antes de la evaluación de la inmunidad; ejemplos de estresores lejanos serían haber participado en combate, abusos sufridos): sólo se ha investigado el efecto de esos estresores sobre la actividad de las células NK y no se ha encontrado un efecto consistente (en unos casos aumenta moderadamente, mientras que en otros disminuye moderadamente).

**\* Relación del estrés con la respuesta de anticuerpos tras la vacunación.**

Se han utilizado dos procedimientos para averiguar si la respuesta de anticuerpos tras una vacuna está relacionada con el nivel de estrés del sujeto vacunado: (i) comparación del nivel de anticuerpos en personas estresadas (ej. cuidadores de enfermos de Alzheimer) con el nivel en personas no estresadas, y (ii) administración a los sujetos vacunados de un cuestionario que evalúa estrés, y correlación de la puntuación con el nivel de anticuerpos tras la vacunación.

En la vacuna contra la gripe, los estudios hechos muestran que ambos procedimientos dan una relación comparable del estrés con la respuesta de anticuerpos: hay una asociación negativa entre el nivel de estrés y el nivel de anticuerpos contra el virus de la gripe (es decir, a mayor estrés, menor producción de anticuerpos), pero (i) la magnitud de la asociación es pequeña (el estrés se asocia a un pequeño descenso de la producción de anticuerpos), y (ii) la asociación estrés-anticuerpos se observa con algunas cepas del virus de la gripe (ej. A/H1N1) pero no con otras (ej. A/H3N2).

En la vacuna contra la hepatitis B, los resultados han sido ambiguos: se ha descrito una asociación negativa entre el estrés percibido por los sujetos y el nivel de anticuerpos anti-hepatitis, aunque también se ha descrito una asociación nula, o incluso una asociación positiva (a mayor estrés percibido, mayor nivel de anticuerpos).

Estudios con otras vacunas: (i) los sujetos (cuidadores de enfermos) vacunados con el polisacárido pneumocócico (nota 8) produjeron el mismo nivel de anticuerpos que los sujetos control al mes de la vacunación, pero tenían un nivel más bajo de anticuerpos a los 3 meses de la vacunación, (ii) no se encontró relación entre el número de sucesos estresantes y el nivel de anticuerpos anti-meningococo en los sujetos (estudiantes) vacunados con un conjugado del polisacárido meningocócico a una proteína (nota 9); no obstante, los sujetos que declararon mayor estrés percibido produjeron menos anticuerpos (que los sujetos que declararon menor estrés percibido).

**\* Estrés agudo y citocinas.**

El efecto del estrés agudo sobre la secreción de citocinas se ha investigado en un grupo de sujetos, midiendo la concentración de citocinas en sangre antes de someter a los sujetos a estrés en el laboratorio, y midiendo la concentración de citocinas (hasta 2 horas) después del episodio estresante: la diferencia en la concentración refleja el efecto del estrés.

(Normalmente, se ha utilizado un solo grupo de sujetos, sin grupo control.) A veces, en vez de medir la concentración de citocinas en sangre, se ha medido la concentración de citocinas secretadas por los linfocitos estimulados con un mitógeno (generalmente el lipopolisacárido; nota 4). Se han utilizado sujetos sanos y enfermos (con artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, depresión, síndrome de fatiga crónica), hombres y mujeres. Se ha medido la concentración de las citocinas interleucina-1, interleucina-6, interleucina-2, interleucina-4, interleucina-8, interleucina-10, factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma, y también la proteína C-reactiva (nota 10). Los estresores utilizados han sido: cálculos mentales, dar un discurso, pasar una pseudo-entrevista de trabajo, la prueba color-palabra de Stroop. El tamaño del efecto se ha estimado mediante el coeficiente de correlación.

Resultados. El efecto del estrés sobre la concentración de citocinas ha sido:

- interleucina-6: (i) en sangre: coeficiente de correlación = 0,19; intervalo de confianza del 95%: 0,07 - 0,30; (ii) secretada por estimulación con mitógenos: coeficiente de correlación = 0,09; intervalo de confianza del 95%: -0,09 - 0,27;

- interleucina-1: (i) en sangre: coeficiente de correlación = 0,58; intervalo de confianza del 95%: 0,30 - 0,77; (ii) secretada por estimulación con mitógenos: coeficiente de correlación = 0,42; intervalo de confianza del 95%: 0,17 - 0,61;
- factor de necrosis tumoral alfa: (i) en sangre: coeficiente de correlación = 0,04; intervalo de confianza del 95%: -0,10 - 0,19; (ii) secretada por estimulación con mitógenos: coeficiente de correlación = 0,04; intervalo de confianza del 95%: -0,10 - 0,18;
- proteína C-reactiva: coeficiente de correlación = 0,12; intervalo de confianza del 95%: -0,02 - 0,25.

No se dan resultados de las otras citocinas porque hay pocos estudios hechos para dar valores significativos.

#### ***\* Estrés e infecciones del tracto respiratorio superior.***

Los estudios han sido prospectivos (es decir, se evalúa el estrés y se comprueba después si el sujeto desarrolla una enfermedad infecciosa de las vías respiratorias superiores [ej., catarro, gripe]). El estrés se ha evaluado como auto-informe (el sujeto declara el número de sucesos estresantes o el estrés percibido) o como realidad objetiva (ej. los cuidadores de enfermos crónicos están estresados, los sujetos control no). La enfermedad infecciosa se ha diagnosticado de diversas maneras: por auto-informe (el sujeto declara si sufre la enfermedad), por el médico, por aislamiento de virus, por la presencia de anticuerpos contra virus que producen enfermedades respiratorias. En el meta-análisis hecho, se ha usado el coeficiente de correlación para estimar el tamaño del efecto.

Resultados. Cuando se consideran todos los estudios en conjunto (sin clasificar por tipo de evaluación del estrés o por tipo de diagnóstico de la enfermedad), se encuentra una correlación positiva y moderada del estrés con la frecuencia de enfermedad (coeficiente de correlación = 0,21; intervalo de confianza del 95% : 0,15- 0,27); cuando se descompone la muestra según la forma de evaluar el estrés (número de sucesos vitales mayores, número. de sucesos vitales menores, y estrés percibido), el coeficiente de correlación es, respectivamente, 0,28, 0,14, y 0,17. Cuando se examina la muestra en función del diagnóstico (auto-informe, diagnóstico clínico, o diagnóstico biológico), el coeficiente de correlación es, respectivamente, 0,17, 0,26, y 0,25. La asociación del estrés con la susceptibilidad a la enfermedad es comparable en hombres y mujeres.

#### ***\* Estrés y brotes de herpes*** (nota 11).

Se ha llevado a cabo un meta-análisis con estudios prospectivos (en esos estudios, se evalúa el estrés de un grupo de sujetos, y se determina el tiempo que tardan los sujetos en desarrollar un brote de herpes o el número de brotes en un tiempo dado). El estrés se ha evaluado, mediante cuestionarios, como el número de sucesos estresantes o como el estrés percibido (en este caso, el estado de ánimo negativo se ha utilizado como una medida de estrés). El número de brotes de herpes, o la latencia hasta el primer brote, se ha obtenido generalmente de la historia clínica del sujeto, aunque a veces se ha utilizado el informe del propio sujeto. Se ha estudiado el herpes labial y el herpes genital. En el meta-análisis, se ha usado el coeficiente de correlación para estimar el tamaño del efecto.

Resultados. Cuando se incluyen las dos formas de evaluación del estrés (sucesos estresantes y estrés percibido), los dos tipos de herpes (labial y genital), y las dos medidas de estrés (número de brotes y latencia), se ha encontrado una asociación positiva del estrés con la recurrencia del herpes: coeficiente de correlación = 0,083; intervalo de confianza del 95% : 0,025 - 0,141. Esta asociación (i) es algo mayor en las mujeres: coeficiente de correlación = 0,137; intervalo de confianza del 95%: 0,036 - 0,235, (ii) es algo mayor si el estrés se evalúa como estrés percibido que si se evalúa como número de sucesos estresantes (coeficiente de correlación de 0,097 y de 0,082 respectivamente), (iii) es algo mayor para el herpes labial que para el herpes genital (coeficiente de correlación de 0,123 y de 0,096 respectivamente).

### Glucocorticoides y el equilibrio Th1/Th2.

Los glucocorticoides inhiben la síntesis de citocinas de tipo Th1 (interleucina-12, interferón-gamma) y favorecen la síntesis de citocinas de tipo Th2 (interleucina-4, interleucina-10, interleucina-13). Por tanto, los glucocorticoides disminuyen la inmunidad celular, y aumentan la inmunidad humoral que depende de los anticuerpos de clase IgE.

### Efecto del estrés sobre la inmunidad según el modelo de estrés basado en la conservación de recursos.

¿Se puede predecir de qué forma alterará el estrés la inmunidad? Según el modelo de estrés basado en recursos, el sistema inmune compite con otros sistemas del organismo por los recursos disponibles, de forma que la forma de inmunidad activada en una situación estresante, así como la intensidad de la respuesta inmune, dependerá de las prioridades del organismo en esa situación concreta. Se aplicarán estas consideraciones al estrés agudo y al estrés crónico.

\* Estrés agudo. Un caso típico de estrés agudo es la huida o lucha: en este caso, hay que afrontar una situación peligrosa (un depredador, un incendio, un rival, etc.), y ese afrontamiento requiere abundante energía (de hecho, hay un mayor suministro de glucosa a los músculos y al corazón). En esta situación, parecería adecuado quitar energía al sistema inmune para dársela a los músculos (es decir, suprimir la inmunidad), pero esta maniobra sería contraproducente porque el proceso de huida o lucha conlleva un riesgo de infección (ej. se pueden producir heridas o mordeduras durante la huida o la lucha). Por tanto, se da prioridad a la inmunidad natural (ej. aumenta el número de leucocitos neutrófilos y de células NK en la sangre), se reduce la inmunidad adquirida (ej. se inhibe la proliferación de los linfocitos T CD4+), y se utiliza la parte de la inmunidad adquirida ya existente (ej. aumenta la secreción de anticuerpos de clase IgA en saliva; aumenta el número de linfocitos T CD8+ en sangre). En resumen, en la huida o lucha, se potencia la actividad muscular y la inmunidad natural, inhibiendo la inmunidad adquirida (que requiere más energía).

\* Estrés crónico. En el estrés crónico, se produce un consumo constante de recursos (ej. desgaste de un cuidador de un enfermo de Alzheimer, desgaste de una persona con discapacidad, desgaste de un parado de larga duración, etc.) que altera la homeostasis: esta alteración de la homeostasis afecta al sistema inmune (entre otros sistemas). En este caso, se da prioridad al afrontamiento de la situación estresante y se reduce la inmunidad adquirida, que requiere energía: se reduce la inmunidad adquirida celular y la producción de anticuerpos. El grado de reducción de la inmunidad adquirida depende de la intensidad de la situación estresante y de la duración de la misma.

### Notas.

1. Un antígeno es una sustancia que "pone en marcha" la inmunidad específica (o adquirida, o adaptativa) contra ese antígeno; ej. tras la inyección de proteínas del tétanos, se generan anticuerpos contra esas proteínas.
2. Diversos índices miden las distintas formas de inmunidad; ej., la concentración de anticuerpos mide la inmunidad específica humoral, la destrucción de células por los linfocitos T mide la inmunidad específica celular, la destrucción de células por las células NK mide la inmunidad natural celular, etc.
3. Las células NK son linfocitos especializados en la destrucción de algunas células cancerosas o de células propias que albergan virus, u otros microorganismos, en su citoplasma.

4. Los mitógenos son proteínas vegetales que "ponen en marcha" a los linfocitos (es decir, que hacen que los linfocitos proliferen). Los mitógenos fitohemaglutinina y concanavalina A inducen la proliferación de los linfocitos T, el mitógeno "pokeweed" induce la proliferación de los linfocitos T y B, y el lipopolisacárido induce la proliferación de los linfocitos B. El lipopolisacárido induce la secreción de citocinas pro-inflamatorias por los macrófagos.

5. Los linfocitos son glóbulos blancos (o leucocitos) que llevan a cabo la inmunidad (reconocen un antígeno y generan los mecanismos necesarios [anticuerpos, células citotóxicas, etc.] para eliminar ese antígeno). Hay tres grupos de linfocitos: linfocitos T, linfocitos B, y células NK; dentro de los linfocitos T se encuentran los linfocitos T CD4+ (o auxiliares) y los linfocitos T CD8+ (o citotóxicos).

6. Las citocinas son proteínas que regulan la función celular. Las citocinas interleucina-1, interleucina-6, y factor de necrosis tumoral alfa pertenecen al grupo de citocinas pro-inflamatorias; el interferón -gamma y quizás la interleucina-2 son citocinas del patrón Th1, mientras que la interleucina-4 y quizás la interleucina-10 son citocinas del patrón Th2. La interleucina-8 es una quimiocina, es decir, una citocina que atrae ciertas células (linfocitos T, neutrófilos [células capaces de ingerir microorganismos]). La interleucina-8 participa en la inflamación y en la curación de heridas.

7. El virus de Epstein-Barr es un virus de la familia de los herpes-virus; produce la enfermedad mononucleosis infecciosa (los síntomas son como los síntomas de una gripe fuerte). Un aumento de la concentración de los anticuerpos contra los herpes-virus se ha de interpretar como un descenso de la inmunidad celular contra esos virus; la explicación es que la infección permanente por herpes-virus queda controlada por la inmunidad específica celular (dependiente del linfocito T); cuando se produce un descenso de esta inmunidad, los virus se reactivan, con lo que aumenta la producción de anticuerpos anti-herpes-virus.

8. El polisacárido pneumocócico forma parte de la pared exterior de la bacteria (pneumococo); este polisacárido dificulta la eliminación de las bacterias por las células del sistema inmune, pero los anticuerpos anti-polisacárido anulan el efecto protector (para la bacteria) del polisacárido.

9. La inyección del polisacárido bacteriano no siempre genera un nivel alto de anticuerpos protectores; por eso, se ha unido químicamente el polisacárido a una proteína extraña al organismo y el conjugado resultante suele generar más anticuerpos que el polisacárido solo.

10. La proteína C-reactiva se une a un componente bacteriano y facilita la ingestión de las bacterias por las células del sistema inmune. Su concentración en sangre sube cuando hay una herida, inflamación, o infección; además, una concentración crónicamente alta de esa proteína se ha asociado al riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular.

11. El virus del herpes simple 1 produce el herpes labial, mientras que el virus del herpes simple 2 produce el herpes genital; ambos tipos de virus pertenecen a la familia de los herpes-virus.

## Bibliografía.

Burns, V.E. (2004). Stress and antibody response to vaccination: implications of animal studies for human clinical research. *Expert Review of Vaccines*, 3, 141–149.

Burns, V.E., Carroll, D., Ring, C., Drayson, M. (2003). Antibody response to vaccination and psychosocial stress in humans: relationships and mechanisms. *Vaccine*, 21, 2523–2534.

Hobfoll, S.E. (1989). Conservation of resources. A new attempt at conceptualizing stress. *American Psychologist*, 44, 513-524.

Lazarus, R.S., Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal, and coping*. New York: Springer.

Pedersen, A.F., Zachariae, R., Bovbjerg, D.H. (2009). Psychological stress and antibody response to influenza vaccination: A meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, *23*, 427–433.

Pedersen, A., Zachariae, R., Bovbjerg, D.H. (2010). Influence of psychological stress on upper respiratory infection—A meta-analysis of prospective studies. *Psychosomatic Medicine*, *72*, 823–832.

Segerstrom, S.C., Miller, G.E. (2004). Psychological stress and the human immune system: A meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychological Bulletin*, *130*, 601–630.

Segerstrom, S.C. (2010). Resources, stress, and immunity: an ecological perspective on human psychoneuroimmunology. *Annals of Behavioral Medicine*, *40*, 114–125.

Stephens, A., Hamer, M., Chida, Y. (2007). The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: A review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, *21*, 901–912.

## Tema 5. Estrés temprano, inmunidad, y conducta.

La pregunta de este tema es si el estrés experimentado en las etapas tempranas del desarrollo influye en la inmunidad del sujeto adulto. Concretamente, ¿afecta el estrés de la madre gestante a la inmunidad del hijo nacido? ¿Afecta el estrés sufrido por el hijo tras el nacimiento a la inmunidad del hijo adulto? En estas preguntas se aprecia una dirección, a saber, del estrés a la inmunidad; ahora bien, la activación generalizada de la inmunidad natural puede considerarse una forma de estrés (nota 1) y, por tanto, se plantea la cuestión de si la activación del sistema inmune tras el nacimiento ocasiona alteraciones conductuales en el sujeto adulto. En este tema, se intentará contestar a estas preguntas.

### Estrés materno e inmunidad del hijo.

Esta cuestión se ha investigado mayoritariamente en animales de laboratorio (monos, ratas, ratones) por el método experimental. En un experimento típico, se aplica estrés a las madres gestantes, y se compara la inmunidad de los hijos adultos con la inmunidad de los hijos adultos de madres no estresadas. Se han utilizado varias formas de estrés (inmovilización, luz intensa, ruido intenso, descargas eléctricas de baja intensidad, frío, calor,...), se ha aplicado el estrés en periodos diferentes del embarazo (el primer tercio del mismo, el último tercio del mismo), se han medido índices diferentes de inmunidad (fagocitosis por macrófagos [nota 2], actividad de las células NK, respuesta de anticuerpos tras la inmunización, etc.), y las medidas de inmunidad se han hecho en momentos diferentes de la vida del hijo (en la niñez, en la edad adulta).

Los resultados de varios estudios muestran que el estrés materno no afecta a la inmunidad del hijo de forma simple (ej. el estrés disminuye la inmunidad del hijo, el estrés aumenta la inmunidad del hijo); por el contrario, el efecto del estrés depende de varios factores: especie estudiada (mono, rata, etc.), características del estrés (naturaleza, intensidad, y duración del mismo), periodo del embarazo cuando se aplica el estrés (los efectos mayores suelen darse en el último tercio del embarazo), edad del hijo cuando se mide la inmunidad, índice de inmunidad medido.

A pesar de las consideraciones anteriores, se puede concluir que

- (i) el estrés prenatal tiende a disminuir algunos índices de inmunidad natural (fagocitosis por los macrófagos [nota 2], actividad de las células NK)
- (ii) el estrés prenatal ejerce efectos variables sobre la proliferación de los linfocitos del sujeto adulto: el efecto (aumento o disminución) depende del mitógeno utilizado (nota 3) para hacer proliferar los linfocitos y de la edad del hijo (normalmente, la influencia del estrés prenatal se manifiesta cuando el hijo es joven y desaparece con el tiempo)
- (iii) el estrés prenatal tiende a disminuir algunos índices de inmunidad adaptativa celular (rechazo de injertos, reacción de hipersensibilidad retardada) (nota 4)
- (iv) el estrés prenatal ejerce efectos variados sobre la respuesta de anticuerpos tras la inmunización: puede disminuirla o aumentarla.

### Estrés postnatal e inmunidad del sujeto adulto.

La cuestión aquí es si el estrés sufrido por el sujeto joven altera la inmunidad de ese sujeto adulto. Esta cuestión se ha estudiado, en animales de laboratorio (principalmente monos y ratas), por el método experimental. En un experimento típico, se estresan los sujetos jóvenes, normalmente entre el nacimiento y el destete, y se compara la inmunidad de estos sujetos adultos con la inmunidad de otros sujetos adultos no estresados en la infancia.

Se ha utilizado dos formas de estrés: (i) los hijos son separados de la madre y manipulados durante un corto periodo de tiempo (menos de una hora), y (ii) los hijos son separados de la

madre durante un periodo de tiempo mayor (generalmente un día). Se han medido diversos índices de inmunidad: actividad de las células NK, proliferación de los linfocitos inducida por mitógenos, enumeración de los linfocitos T CD4+ y T CD8+ (nota 5).

Los resultados de varios estudios muestran que el efecto del estrés postnatal sobre la inmunidad del sujeto adulto no puede describirse de forma sencilla, ya que depende de varios factores: especie, edad del sujeto en la que se aplica el estresor, naturaleza del estresor (separación breve de la madre o separación más duradera), índice de inmunidad medido. Con estas consideraciones en mente, se puede intuir alguna generalización:

- (i) en el mono, la separación materna frecuente disminuye la proliferación de los linfocitos inducida por mitógenos, la actividad de las células NK, y el número de linfocitos T, pero la ausencia de la madre (cría del mono en una guardería con otros monos, con alimentación con biberón) aumenta la proliferación inducida por mitógenos (fitohemaglutinina, concanavalina A, "pokeweed"), disminuye la actividad de las células NK, disminuye la respuesta de anticuerpos, aumenta el número de linfocitos T CD4+ y disminuye el número de linfocitos T CD8+
- (ii) en la rata, el manejo frecuente de los sujetos jóvenes aumenta la inmunidad (respuesta de anticuerpos) de los sujetos adultos, pero la separación materna prolongada disminuye algunos índices de inmunidad (actividad de las células NK, proliferación inducida por el mitógeno concanavalina A).

Los estudios hechos muestran que (i) el desarrollo de la inmunidad es sensible al estrés experimentado en momentos concretos del desarrollo del sujeto (aunque no se pueda precisar de qué manera el estrés afectará a la inmunidad), y (ii) la madre juega un papel en el efecto del estrés sobre la inmunidad del hijo: no solo como suministradora de comida, sino también como suministradora de contacto (estimulación táctil).

### **Activación postnatal del sistema inmune y conducta del sujeto adulto.**

A partir del nacimiento, los mamíferos entran en contacto con diversos microorganismos y están expuestos a infecciones. Puesto que una enfermedad infecciosa puede considerarse una forma de estrés (nota 6), cabe preguntarse si una enfermedad infecciosa durante el desarrollo del sistema neuroendocrino puede causar trastornos conductuales de larga duración (que se manifiesten en la edad adulta). Este apartado intentará responder a esta pregunta.

Un experimento típico es así: se inyectan animales, en un momento temprano de su vida, con microorganismos, o con componentes microbianos, mientras que otro grupo de animales se inyecta con el vehículo (ej. suero fisiológico); cuando los animales son adultos, se les somete a diversas pruebas que evalúan constructos psicológicos (ej. ansiedad, actividad, exploración, etc.): las diferencias conductuales entre los dos grupos de animales se toman como evidencia del efecto de la activación temprana del sistema inmune.

Se han utilizado mayoritariamente ratas y ratones, aunque ocasionalmente también patos. Para estimular el sistema inmune se han inyectado mayoritariamente componentes de las bacterias (lipopolisacárido o LPS, nota 7), y más raramente un componente vírico (ácido poliinosónico: poli-citidílico), bacterias vivas, o células inocuas (glóbulos rojos de cordero). Se han inyectado los componentes anteriores en momentos diferentes del desarrollo: desde a los pocos días del nacimiento hasta cerca del destete (infancia). En las pruebas de los animales adultos, se ha evaluado el eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal (ej. concentración sanguínea de corticosterona, o concentración tras un episodio estresante) así como diversas conductas que evalúan constructos: ansiedad (laberinto elevado en forma de +, campo abierto), actividad (campo abierto), agresividad (ataques a otro animal de la misma especie), memoria y aprendizaje (laberintos).

Los resultados muestran que el efecto de la activación temprana del sistema inmune depende de varios factores: especie (rata, ratón, etc.), sexo, componente microbiano inyectado, dosis de componente microbiano, edad a la que se inyecta el componente microbiano, edad del sujeto adulto en la que se evalúa la conducta.

Teniendo en cuenta estas reservas, los resultados se podrían resumir de esta forma:

- (i) la activación postnatal del sistema inmune (a) aumenta, o no altera, la concentración sanguínea de corticosterona, y (b) aumenta, o no altera, la concentración sanguínea de corticosterona tras el estrés
- (ii) la activación postnatal del sistema inmune aumenta, disminuye, o no altera diversas conductas ansiosas (ej. tiempo en los brazos abiertos del laberinto elevado en forma de +, tiempo en el centro del campo abierto)
- (iii) la activación postnatal del sistema inmune aumenta, o disminuye, la exploración de objetos nuevos
- (iv) la activación postnatal del sistema inmune aumenta, o no altera, la actividad (ej. en el campo abierto)
- (v) en algún experimento, la activación postnatal del sistema inmune de ratones agresivos reduce su agresividad de adultos.

Parece pues que una infección temprana puede tener consecuencias conductuales a largo plazo, aunque queda por precisar los detalles del proceso.

### **Mecanismos por los que el estrés prenatal afecta a la inmunidad del hijo adulto.**

En principio, las hormonas maternas serían los vehículos por los que el estrés de la madre altera el desarrollo del feto. Ahora bien, la placenta (i) es una barrera poco permeable que deja pasar pocas hormonas al feto (ej. no deja pasar la corticotropina materna), aunque deja pasar pequeñas hormonas lipofílicas (ej. esteroides) y pequeñas hormonas peptídicas, (ii) metaboliza las hormonas (ej. solo deja pasar alrededor del 10% de la adrenalina materna, y una enzima [la 11<sup>o</sup>-hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2] metaboliza los glucocorticoides maternos, de forma que solo una parte de éstos pasan al feto).

¿Cómo cambia la situación cuando la madre está estresada? Puede pasar esto: (i) la mayor concentración materna de glucocorticoides (en respuesta al estrés) hace que pase una mayor cantidad de glucocorticoides al feto, (ii) la mayor concentración materna de catecolaminas constriñe los vasos sanguíneos de la placenta, con lo que pasa menos glucosa al feto y se reduce la actividad de la enzima metabolizadora de los glucocorticoides, que deja pasar más glucocorticoides al feto. En resumen, el estrés de la madre hace que el feto esté más expuesto a la acción de los glucocorticoides, que alteran el desarrollo del eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal; esta alteración puede ser directa (actuando sobre los genes del feto) o indirecta (alterando el funcionamiento de los órganos del feto).

Además de los glucocorticoides, se ha propuesto que otros mediadores podrían alterar el desarrollo del feto: péptidos opioides y citocinas pro-inflamatorias (ej. interleucina-6, factor de necrosis tumoral alfa).

### **Mecanismos por los que el estrés postnatal afecta a la inmunidad del hijo adulto.**

En este caso, la conducta de la madre hacia el hijo estresado parece decisiva: por una parte, el aseo, o el manejo, del hijo por la madre puede cancelar los efectos del estrés sobre el hijo; por otra parte, la falta de cuidado (ej. aseo) de la madre hacia el hijo da lugar a una reducción del número de receptores para glucocorticoides en el hipocampo del hijo, y a un eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal hiper-reactivo en el hijo. La reducción del número de receptores para los glucocorticoides se lleva a cabo epigenéticamente, por silenciamiento de los genes pertinentes vía metilación del ADN.

### Mecanismos por los que la infección postnatal altera la conducta del sujeto adulto.

Se cree que la respuesta inmune a una infección, en un periodo concreto del desarrollo del sujeto, puede dañar el cerebro y alterar el desarrollo del sistema nervioso (esta cuestión se tratará en el capítulo "Enfermedades psiquiátricas e inmunidad"). Ahora se considerará una respuesta inmune suave que no causa lesiones, pero que sí altera el funcionamiento, incluso a largo plazo, del sistema neuro-endocrino. En este caso, las citocinas pro-inflamatorias (ej. interleucinas 1, 6, y factor de necrosis tumoral alfa) liberadas por la glía en respuesta a la infección actúan sobre el sistema nervioso simpático y sobre el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, alterando su vulnerabilidad o su respuesta a los estímulos (ej. estresores).

### Estudios en el hombre.

Las personas criadas en una familia con estado socioeconómico bajo tienen mayor tendencia (que las personas criadas en un estado socioeconómico alto) a padecer diversas enfermedades, físicas (ej. cardiovasculares, respiratorias, algunos tipos de cáncer) y mentales (depresión, ansiedad, conductas disruptivas). Se piensa que las vivencias adversas en la infancia "programan" un estado defensivo, caracterizado por una regulación deficiente de la concentración de cortisol y por una respuesta inmune inflamatoria crónica. De acuerdo con esta hipótesis, las personas adultas que se criaron en un estado socioeconómico bajo presentan, con relación a las personas criadas en un estado socioeconómico alto, (1) mayor concentración de cortisol a lo largo del día, y (2) mayor producción de interleucina-6 (nota 8). Además, se ha encontrado que las personas adultas, criadas en un ambiente socioeconómico bajo, que recibieron afecto materno de niños, producen menos interleucina-6 que las personas criadas en un ambiente socioeconómico bajo y sin afecto materno; en otras palabras, el afecto materno probablemente protege contra una respuesta inmune inflamatoria excesiva, que es un riesgo para la salud. Por otra parte, las personas adultas que fueron maltratadas de niños sufren, de adultos, mayor estrés y más enfermedades. La pregunta es: ¿tienen las personas adultas que recibieron maltrato infantil una tendencia a desarrollar inflamación de origen inmune? La respuesta es sí: los adultos maltratados de niños tienen una concentración sanguínea mayor de proteína C-reactiva (nota 8) y de fibrinógeno, así como una concentración algo mayor de glóbulos blancos, que los adultos no maltratados de niños (este efecto es independiente del estado socioeconómico bajo).

### Notas.

1. La activación generalizada de la inmunidad natural (p.ej. frente a una infección potencialmente peligrosa) origina alteraciones neuro-endocrinas y conductuales similares (en naturaleza, no en intensidad) a las alteraciones que acompañan situaciones estresantes: en ambos casos se da activación del eje hipotálamico-hipofisario-adrenal con liberación de glucocorticoides, alteración del metabolismo de los neurotransmisores noradrenalina, dopamina y serotonina, fiebre (alta en la infección, baja en el estrés), sensación de malestar, disminución del apetito, etc.

2. Los macrófagos son células con varias funciones, siendo una de ellas la ingestión y digestión de microorganismos. La ingestión de microorganismos ocurre al poco tiempo de la infección (es por tanto inmunidad natural) y, según el microorganismo, las consecuencias pueden ser (i) generación de las alteraciones descritas en la nota 1, (ii) iniciación de la respuesta inmune adaptativa (anticuerpos, inmunidad celular) contra el microorganismo infectante.

3. Los mitógenos son proteínas, generalmente de origen vegetal, que inducen la división de (un gran porcentaje de) los linfocitos. Los mitógenos concanavalina A y fitohemaglutinina hacen proliferar a los linfocitos T; el mitógeno "pokeweed" hace proliferar los linfocitos B y T. Estas pruebas de proliferación linfocitaria (transformación linfocitaria, blastogénesis) se usan como una medida de la capacidad proliferativa de los linfocitos.
4. El linfocito T participa activamente en el rechazo de un trasplante; asimismo, el linfocito T inicia una reacción inflamatoria de curso lento en los tejidos que albergan ciertos microorganismos o sus productos (la reacción de hipersensibilidad retardada). Por tanto, estos dos fenómenos son índices de inmunidad adaptativa celular.
5. Hay dos clases de linfocitos T: T CD4+ y T CD8+ (las siglas CD4 y CD8 indican proteínas características presentes en la membrana de los linfocitos). Los linfocitos T CD4+ ejercen básicamente dos funciones: (i) generación de la inmunidad mediada por células (eficaz en la destrucción de microorganismos intracelulares), y (ii) ayuda a otros linfocitos (ej. al linfocito B para que cree anticuerpos). Los linfocitos T CD8+ destruyen células propias infectadas con virus.
6. El estrés clásico y una infección tienen aspectos en común, ya que en ambos casos: (i) se altera la homeostasis, (ii) se movilizan recursos para hacer frente al estrés, (iii) se activa el sistema simpático y el eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal, (iv) se producen alteraciones conductuales: fiebre (baja en el estrés, alta en una infección), anorexia, etc.
7. El lipopolisacárido (o abreviadamente LPS) es un componente de la pared de un grupo de bacterias (gram-negativas). La inyección de este componente activa la inmunidad natural, que produce alteraciones neuroendocrinas (ej. activación del eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal con aumento de la concentración de glucocorticoides) y conductuales (síntomas de enfermedad: fiebre, malestar, somnolencia, anorexia, etc.). Por tanto, la inyección de LPS ocasiona una enfermedad de corta duración, pero sin el riesgo que ocasiona la inyección de bacterias vivas. Por otra parte, el polinucleótido ácido poli-inosínico:poli-citidílico ocasiona los síntomas de una infección vírica, pero sin la inyección de virus completos.
8. La interleucina-6 es una citocina pro-inflamatoria que se secreta durante el estrés y durante una infección. La proteína C-reactiva es una proteína de fase aguda, es decir, que se fabrica en respuesta a una infección y que contribuye a la eliminación del microorganismo infectante.

### **Bibliografía.**

- Bellinger, D.L., Lubahn, C., Lorton, D. (2008). Maternal and early life stress effects on immune function: relevance to immunotoxicology. *Journal of Immunotoxicology*, 5, 419-444.
- Bilbo, S.D., Schwarz, J.M. (2009). Early-life programming of later-life brain and behavior: a critical role for the immune system. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, volumen 3, artículo 14. (disponible en [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org))
- Shanks, N., Lightman, S.L. (2001). The maternal-neonatal neuro-immune interface: Are there long-term implications for inflammatory or stress-related disease? *Journal of Clinical Investigation*, 108, 1567–1573.

## Tema 6. Enfermedades psiquiátricas e inmunidad.

En este tema, se tratará de encontrar respuesta a dos preguntas: (i) ¿participa el sistema inmune en la etiología de los trastornos mentales, concretamente de la depresión y de la esquizofrenia?, y (ii) ¿qué alteraciones de la inmunidad se dan en la depresión mayor y en la esquizofrenia?

### Depresión.

#### *Etiología de la depresión: teoría de las citocinas.*

¿Participa el sistema inmune en la génesis de la depresión mayor? La respuesta a esta pregunta arrancó originalmente de una comparación de los síntomas de la depresión con los síntomas del comportamiento enfermo (nota 1): se encontró una cierta similitud entre los síntomas de ambas situaciones, y se propuso que las citocinas pro-inflamatorias producidas por un sistema inmune crónicamente activado causaban los síntomas de la depresión. Ahora bien, ¿es esto cierto? La forma más simple de comprobarlo es comparar cuidadosamente los síntomas de la depresión con los síntomas del comportamiento enfermo. Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales, versión 4 (DSM-IV), se diagnostica un episodio de depresión mayor cuando el paciente presenta, durante 2 semanas, estado de ánimo deprimido, o anhedonia, y cuatro de los síntomas siguientes: pérdida de peso o de apetito, insomnio, agitación o retardo psicomotor, fatiga o pérdida de energía, sensación de inutilidad, capacidad disminuida de pensar o de concentrarse, y indecisión, pensamientos recurrentes de muerte, o ideas de suicidio. Los síntomas del comportamiento enfermo (inducido por la inyección de componentes microbianos a los animales) son: fiebre, reducción de la actividad, reducción de la ingesta de comida, sensibilidad al dolor aumentada, aumento del sueño, dificultad para ejecutar tareas de aprendizaje. Se comprueba que muchos síntomas de la depresión y del comportamiento enfermo son similares: anhedonia, disminución del apetito (aunque se da aumento del apetito en la depresión atípica), menor actividad (aunque se puede dar agitación en la depresión), aumento del sueño (en la depresión atípica), fatiga, menor capacidad de concentración. Sin embargo, no se sabe si, en el comportamiento enfermo, se da estado de ánimo deprimido, sensación de inutilidad, pensamientos de muerte, o ideas de suicidio; además, la fiebre no es un síntoma de la depresión, aunque sí del comportamiento enfermo. Esta comparación de síntomas muestra que la coincidencia no es total: por tanto, la comparación no permite afirmar que las citocinas causen, en general, los síntomas depresivos. Así pues, hay que buscar más evidencia que permita aceptar, o descartar, el papel de las citocinas en los síntomas depresivos. La comparación anterior ha sido de conductas, pero también se pueden comparar las alteraciones fisiológicas que ocurren en la depresión mayor y en el comportamiento enfermo. Las alteraciones comunes en ambos casos son: aumento de la concentración sanguínea de la citocina pro-inflamatoria interleucina-6, activación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (con aumento de la concentración de glucocorticoides), aumento de la concentración sanguínea de catecolaminas, aumento de la actividad de neuronas noradrenérgicas. Las alteraciones dispares son: aumento de la concentración sanguínea de la citocina pro-inflamatoria interleucina-1 en el comportamiento enfermo (pero aumento inconsistente, o ningún aumento, en la depresión), aumento consistente de la concentración de glucocorticoides en el comportamiento enfermo (pero solo en 50-70% de los pacientes depresivos), aumento de la actividad de las neuronas serotoninérgicas en el comportamiento enfermo (pero descenso en la depresión; estos dos hallazgos pueden reconciliarse si se considera que el tratamiento crónico, pero no agudo, con citocinas disminuye la concentración del aminoácido triptófano y, por tanto, de serotonina).

Puesto que la comparación de alteraciones fisiológicas tampoco permite afirmar, o negar, el papel de las citocinas en etiología de la depresión, se puede buscar evidencia farmacológica adicional. Si las citocinas pro-inflamatorias producen la depresión, se predice que (i) los antagonistas de las citocinas, o los fármacos anti-inflamatorios, reducirán los síntomas depresivos, y (ii) los antidepresivos disminuirán los síntomas del comportamiento enfermo. ¿Se cumplen estas predicciones? En cuanto al punto (i), muchos pacientes depresivos toman anti-inflamatorios no esteroideos (ej. aspirina, ibuprofeno) sin efecto notable sobre los síntomas depresivos; en cuanto al punto (ii), el efecto de los antidepresivos sobre el comportamiento enfermo depende del antidepresivo utilizado (ej. la fluoxetina atenúa el comportamiento enfermo, pero la paroxetina no) y del animal utilizado (ej. los antidepresivos imipramina y venlafaxina atenúan el comportamiento enfermo en la rata, pero no en el ratón). Así pues, la evidencia disponible no permite afirmar que las citocinas causen los síntomas depresivos en todos los pacientes. Sin embargo, caben dos opciones: (1) las citocinas producen los síntomas depresivos en algunos pacientes (no en todos), y (2) las citocinas actúan conjuntamente con otros factores para generar los síntomas depresivos.

### ***Alteraciones inmunes en la depresión.***

Independientemente de cómo se origina la depresión, la pregunta ahora es si los pacientes depresivos muestran alteraciones de su inmunidad. Se han comparado diversos índices de inmunidad en los sujetos depresivos y en los sujetos normales, y los resultados, agrupados en categorías de índices de inmunidad, han sido estos:

- \* Medidas enumerativas. Con relación a las personas control, las personas depresivas muestran un aumento del número de glóbulos blancos en sangre, concretamente de neutrófilos (nota 2); también se ha observado, en los depresivos, un descenso inconsistente del número de linfocitos B, linfocitos T, y células NK.
- \* Medidas de inmunidad celular. Con relación a las personas control, las personas depresivas muestran un descenso de la actividad de las células NK (nota 3), así como un descenso de la proliferación de los linfocitos inducida por mitógenos (fitohemaglutinina, concanavalina A, "pokeweed") (nota 4).
- \* Marcadores de inflamación. Con relación a los sujetos normales, los depresivos tienen una concentración mayor de interleucina-1 (aunque este aumento no se ha encontrado siempre) (nota 5), de antagonista del receptor de la interleucina-1 (esta asociación es moderadamente alta), de interleucina-6 (asociación moderadamente alta; mayor en pacientes hospitalizados, menor en pacientes no hospitalizados), de factor de necrosis tumoral alfa, de proteína C-reactiva (asociación baja; mayor en pacientes hospitalizados, menor en pacientes no hospitalizados).  
No se han encontrado diferencias significativas entre depresivos y controles en la concentración de la citocina interleucina-8.
- \* Citocinas Th1. No se han encontrado diferencias significativas entre depresivos y controles en la concentración de las citocinas interleucina-2, e interferón-gamma.
- \* Citocinas Th2. No se han encontrado diferencias significativas entre depresivos y controles en la concentración de las citocinas interleucina-4 e interleucina-10.

### ***Esquizofrenia.***

#### ***Etiología de la esquizofrenia.***

Se cree que la esquizofrenia es un trastorno del desarrollo del sistema nervioso, y que este trastorno requiere varios genes y la interacción de esos genes con el medio ambiente. Se han propuesto distintos factores ambientales que podrían interactuar con los genes; algunos de los factores ambientales están relacionados, directamente o indirectamente, con el sistema

inmune; concretamente, una infección prenatal, nacer durante el invierno o al principio de la primavera, y habitar en las ciudades.

- \* Infección de la madre del futuro sujeto esquizofrénico. Esta teoría postula que la infección de la madre, al final del primer trimestre o al principio del segundo trimestre de gestación, ocasiona alteraciones en el desarrollo del cerebro del feto, y estas alteraciones se manifiestan, cuando del hijo es adulto, como síntomas de la esquizofrenia.

Se ha propuesto una variedad de microorganismos como agentes infectantes: bacterias (*Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, (nota 6), virus (de la familia del herpes [virus del herpes simple 1 y 2, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, nota 7], influenza, sarampión, rubeola, paperas, polio, virus de la inmunodeficiencia humana, virus Borna [un virus neurotrópico], etc.), y un protozoo (*Toxoplasma gondii*, nota 8). Ahora bien, hay razones para descartar alguno de esos microorganismos: (i) se ha producido un descenso de la frecuencia de algunas enfermedades anteriores (sífilis, rubeola, sarampión, paperas) sin que haya descendido la frecuencia de la esquizofrenia; por tanto, esos microorganismos no son buenos candidatos, (ii) la esquizofrenia es anterior al síndrome de inmunodeficiencia adquirida, por lo que el virus de la inmunodeficiencia humana no es un buen candidato, (iii) algunos microorganismos están distribuidos localmente (ej. virus Borna, *Borrelia burgdorferi*), mientras que la esquizofrenia está ampliamente distribuida; por tanto, esos microorganismos tampoco son buenos candidatos. De los microorganismos restantes, el virus de la influenza, el citomegalovirus, y el protozoo *Toxoplasma gondii* han recibido mayor atención.

¿Cómo se comprueba la teoría de la infección prenatal? Puesto que la comprobación experimental no es posible, se ha obtenido evidencia por el método correlacional (nota 9); concretamente, se ha comprobado si las madres de los esquizofrénicos padecieron, durante el embarazo, mayor frecuencia de alguna de las enfermedades anteriores (en comparación con las madres de hijos sanos).

Un estudio prospectivo sería así: se guarda el historial médico de muchas madres gestantes que han padecido, o no, una enfermedad infecciosa dada durante el embarazo (el historial médico incluye el diagnóstico de la enfermedad y una muestra de sangre congelada); cuando los hijos son adultos, y desarrollan, o no, la esquizofrenia, se comprueba si las madres de los esquizofrénicos sufrieron una incidencia mayor de la enfermedad infecciosa que las madres de las personas sanas (esta comprobación se realiza mediante el historial médico guardado). Este estudio se ha hecho para la infección por el virus de la influenza, el virus de la rubeola, el virus del herpes, y el protozoo *Toxoplasma gondii*.

Los resultados obtenidos han sido: (i) un hijo nacido de una madre que padeció la gripe en el primer trimestre del embarazo tiene 7 veces más probabilidad de desarrollar la esquizofrenia que un hijo nacido de una madre que no padeció la gripe; la probabilidad es de 3 si la enfermedad ocurrió desde el principio hasta la mitad del embarazo, (ii) un hijo nacido de una madre que padeció de rubeola durante el embarazo tiene de un 10% a un 20% mayor probabilidad de desarrollar la esquizofrenia, (iii) el riesgo de esquizofrenia en los hijos de madres que estuvieron infectadas con *Toxoplasma* es 2,5 veces mayor que el riesgo en los hijos de las madres no infectadas. No se ha encontrado reproduciblemente que la infección materna con el virus del herpes tipo 2 confiera al hijo mayor probabilidad de desarrollar la esquizofrenia.

La infección prenatal puede alterar el desarrollo neurológico por dos mecanismos: (1) acción directa sobre el cerebro del feto, y (2) liberación de citocinas, que influirían en el desarrollo del sistema nervioso del feto. En cuanto al punto (1), se ha encontrado una asociación positiva entre la infección de la madre gestante (con influenza, toxoplasma,

enfermedades de las vías respiratorias, o infecciones genitales) y la longitud del cavum septum pellucidum (nota 10), lo que sugiere que la infección prenatal tiene que ver con esa anomalía del cerebro y con la aparición de la esquizofrenia. En cuanto al punto (2), la infección de la madre gestante va seguida de liberación de citocinas (interleucinas 1, 6, y factor de necrosis tumoral alfa) que pueden alterar el desarrollo del sistema nervioso y del eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal; también se ha encontrado una asociación entre la concentración de interleucina-8 en la madre gestante (nota 11) y la frecuencia de hijos esquizofrénicos.

- \* Fenómeno de la estación de nacimiento. Los sujetos esquizofrénicos no nacen uniformemente en todo el año: nacen más en el invierno y en la primavera temprana que en el resto del año (el exceso de nacimientos en ese periodo es del 5% al 15%). Aunque no se sabe por qué sucede esto, se especula que la frecuencia de infecciones por ciertos virus (ej. de la gripe) es mayor en el invierno y al comienzo de la primavera; por tanto, a mayor frecuencia de infecciones, mayor nacimiento de hijos que serán esquizofrénicos.
- \* Habitar en las ciudades. En el mundo desarrollado, la incidencia de esquizofrenia es mayor entre la gente que habita en las ciudades que entre la gente del campo. Aunque este fenómeno no tiene una explicación clara, se supone que el apiñamiento en la ciudad aumenta la frecuencia de infección por los virus que supuestamente participan en la génesis de la esquizofrenia.

La evidencia presentada anteriormente se basa en estudios epidemiológicos y es, por tanto, correlacional. Por consiguiente, la evidencia anterior sugiere, pero no demuestra, que una infección por ciertos microorganismos causa algunos casos de esquizofrenia. Los experimentos con animales de laboratorio demuestran que la infección de la madre, en un momento concreto de la gestación, produce (1) alteraciones del sistema nervioso del hijo y (2) alteraciones conductuales del hijo adulto. No obstante, no se sabe si esas alteraciones conductuales son propias de la esquizofrenia.

### *Alteraciones inmunes en la esquizofrenia.*

¿Presentan los esquizofrénicos alguna disfunción del sistema inmune? Hasta el año 2001, no se pudo dar una respuesta clara a esta pregunta, porque los resultados de diversos estudios eran inconsistentes. (Se había estudiado la alteración de la inmunidad en la esquizofrenia comparando varios índices de inmunidad en los esquizofrénicos con los mismos índices en los sujetos sanos: los índices medidos fueron la respuesta de anticuerpos tras la vacunación (contra la gripe, contra la fiebre tifoidea, etc.), la concentración de globulinas gamma en sangre (nota 12), concentración de citocinas en sangre, producción de citocinas por los linfocitos estimulados por mitógenos, etc.) Los resultados obtenidos fueron tan dispares que no se pudo dar una respuesta clara a la pregunta de si la inmunidad estaba alterada en la esquizofrenia.

Los resultados actuales tampoco son todo lo claro que desearíamos, aunque permiten poner algo de orden en ese cuadro confuso. A continuación se resumen los resultados más consistentes:

- \* Alteraciones en la concentración de citocinas. La pregunta es si los esquizofrénicos muestran, en sangre o líquido cefalorraquídeo, concentraciones de citocinas mayores, o menores, que las concentraciones en los sujetos sanos. Se ha medido la concentración de diversas citocinas: interleucina-1, antagonista del receptor de la interleucina-1, interleucina-6, receptor soluble de la interleucina-6, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina-2, receptor soluble de la interleucina-2, interleucina-4, interleucina-10, interferón -gamma (nota 5). En los esquizofrénicos, se ha encontrado una concentración

mayor de interleucina-6, de antagonista del receptor de la interleucina-1, y de receptor soluble de la interleucina-2. La mayor concentración de interleucina-6 se da en pacientes no medicados temporalmente, mientras que la mayor concentración de receptor soluble de la interleucina-2 se da en pacientes tratados con fármacos anti-psicóticos; la concentración del antagonista del receptor de interleucina-1 es similar en los pacientes medicados y no medicados.

También se ha medido la producción, en esquizofrénicos y en sujetos sanos, de diversas citocinas in vitro: interleucina-2, interleucina-4, interleucina-10, e interferón -gamma (nota 13); en estos estudios, se compara la concentración de citocinas generada por los linfocitos de los esquizofrénicos con la concentración generada por los linfocitos de los sujetos sanos. El único resultado consistente ha sido la menor producción de interleucina-2 por los linfocitos de los esquizofrénicos, concretamente por los linfocitos de los pacientes tratados con anti-psicóticos.

- \* Alteraciones de la inmunidad en función del tipo de respuesta inmune. Parece que un grupo de pacientes tendría alterada la inmunidad específica del tipo Th1, mientras que otro grupo tendría alterada la inmunidad específica de tipo Th2 (nota 5), y se daría activación de la inmunidad innata en muchos pacientes. La evidencia a favor de la alteración de la inmunidad de tipo Th1 es que, en algunos pacientes, se da mayor concentración, que en los sujetos sanos, de receptor soluble de la interleucina-2 en sangre, y los linfocitos de esos pacientes secretan más interferón-gamma cuando se estimulan con mitógenos. La evidencia a favor de la alteración de la inmunidad de tipo Th2 es que (1) en algunos pacientes, se da mayor concentración de interleucina-4 y de interleucina-10 que en los sujetos sanos, y (2) los esquizofrénicos tienen anticuerpos contra diversos componentes, propios o no; ej. anticuerpos contra el ADN, contra histonas, contra receptores colinérgicos muscarínicos, contra receptores dopaminérgicos D2, etc. La evidencia a favor de una activación de la inmunidad innata en los esquizofrénicos es la mayor concentración de las citocinas interleucina-6 y antagonista del receptor de la interleucina-1 en los pacientes.

Así pues, se dan alteraciones de la inmunidad en los esquizofrénicos, aunque esas alteraciones no son comunes a todos los pacientes, sino que son propias de grupos de pacientes. Probablemente se da una activación de la inmunidad innata en muchos pacientes.

- \* Asociación de la esquizofrenia con enfermedades autoinmunes. Una de las asociaciones más consistentes es la asociación negativa de la esquizofrenia y de la artritis reumatoide (nota 14): se da menor incidencia de artritis en los esquizofrénicos que en la población general. Sin embargo, también se han encontrado asociaciones de la esquizofrenia con otras enfermedades autoinmunes, aunque esas asociaciones están menos estudiadas: (i) asociación negativa con la diabetes mellitus insulina-dependiente (o diabetes tipo 1; nota 14), (ii) asociación positiva con las enfermedades siguientes: tirotoxicosis, enfermedad celíaca, anemia hemolítica adquirida, cistitis intersticial, y síndrome de Sjögren (nota 14). Estas asociaciones muestran una desregulación del sistema inmune en los pacientes, pero no permiten saber si la desregulación es la causa, o un epifenómeno, de la esquizofrenia.

## Notas.

1. El comportamiento enfermo (sickness behavior) es parte de la respuesta del organismo a una infección. La presencia de los microorganismos activa la inmunidad natural: se sintetizan citocinas pro-inflamatorias (ej. interleucinas 1 y 6, factor de necrosis tumoral alfa), que

causan alteraciones fisiológicas (respuesta de fase aguda) y de la conducta (comportamiento enfermo). Estas alteraciones son adaptativas, ya que facilitan la lucha contra los microorganismos.

2. Los glóbulos blancos neutrófilos son células con capacidad fagocítica (con capacidad de ingerir y destruir microorganismos).

3. Las células NK son linfocitos especializados en la destrucción de algunas células cancerosas o de células propias que albergan virus, u otros microorganismos, en su citoplasma. Las células NK pertenecen a la inmunidad natural.

4. Los mitógenos son proteínas vegetales que "ponen en marcha" a los linfocitos (es decir, que hacen que los linfocitos proliferen). Los mitógenos fitohemaglutinina y concanavalina A inducen la proliferación de los linfocitos T, mientras que el mitógeno "pokeweed" induce la proliferación de los linfocitos T y B.

5. Las citocinas interleucina-1, antagonista del receptor de la interleucina-1, interleucina-6, receptor soluble de la interleucina-6, y factor de necrosis tumoral alfa pertenecen al grupo de citocinas pro-inflamatorias, que se generan en una infección o en el estrés; la interleucina-4 es representativa del patrón de citocinas Th2 (que contribuye a la eliminación de parásitos extracelulares), el interferón  $\gamma$  es representativo del patrón de citocinas Th1 (que contribuye a la eliminación de parásitos intracelulares); la interleucina-2 se ha considerado como una citocina Th1, mientras que la interleucina-10 se ha considerado como una citocina Th2.

6. La bacteria *Treponema pallidum* causa la sífilis, y la bacteria *Borrelia burgdorferi* causa la enfermedad de Lyme (una enfermedad transmitida por garrapatas que, cuando se hace crónica, afecta las articulaciones, el corazón, y el sistema nervioso).

7. Los herpesvirus causan una infección permanente y, en la mayoría de los casos, asintomática. Esto se debe a que la replicación viral queda controlada por el sistema inmune, concretamente, por la inmunidad específica celular (dependiente del linfocito T). La infección por herpesvirus es muy frecuente; por ejemplo, para los citomegalovirus, la incidencia va del 40% (en los sujetos adultos de nivel socioeconómico alto) al 100% (en los sujetos adultos de nivel socioeconómico bajo). Las enfermedades causadas por estos virus son: virus del herpes simple 1: herpes labial; virus del herpes simple 2: herpes genital; virus de Epstein-Barr: mononucleosis infecciosa (los síntomas son como los síntomas de una gripe grave); citomegalovirus: en algunos casos, mononucleosis infecciosa.

8. Un protozoo es un microorganismo que consta de una sola célula. El *Toxoplasma gondii* vive en el gato, de donde infecta al hombre por diversos mecanismos. La infección en el hombre va seguida de fiebre, malestar, dolor de cabeza, anorexia, y dolor articular; una vez el cuadro ha remitido, la infección queda latente y asintomática. Entre un 10% y un 80% de las personas adultas están infectadas con *Toxoplasma gondii*. Este protozoo causa malformaciones en el feto.

9. No se pueden inyectar microorganismos a la mujer gestante, pero si se pueden inyectar a la hembra gestante de un animal de laboratorio, y se puede comprobar si los hijos adultos muestran alteraciones conductuales. Este experimento se ha hecho en roedores (ratas, ratones) inyectando a la madre virus de la influenza o, más generalmente, un componente bacteriano

(lipopolisacárido) o un ácido ribonucleico atípico (ácido poliinosínico:policitidílico); el lipopolisacárido imita una infección bacteriana, mientras que el ácido poliinosínico:policitidílico imita una infección vírica. El tiempo de inyección ha sido variable: desde una sola inyección, en momentos diferentes de la gestación, hasta una inyección diaria durante toda la gestación.

La infección de la madre ha ocasionado alteraciones de la morfología cerebral del hijo: gliosis, muerte neuronal en la sustancia blanca, neurogénesis disminuida en el hipocampo y alteraciones de las dendritas.

La infección de la madre ha ocasionado alteraciones conductuales del hijo adulto: la más consistente ha sido la inhibición prepulso, aunque también se han descrito inhibición latente deficiente, déficits del aprendizaje y de la memoria, aumento de la locomoción inducida por la amfetamina, y déficits en la interacción social.

10. El cavum septum pellucidum es el compartimento situado entre las láminas del septum pellucidum que separa las astas frontales ventriculares. En el desarrollo normal del sistema nervioso, las láminas se juntan, dejando una pequeña cavidad; este proceso ocurre antes de los 6 meses de edad. Se ha encontrado, reproduciblemente, que los esquizofrénicos tienen un cavum septum pellucidum más largo que los sujetos normales, aunque otras alteraciones del desarrollo neurológico (retraso mental, retraso del desarrollo, microcefalia) también van acompañadas de cavidades más largas.

11. La interleucina-8 es una quimiocina, es decir, una citocina que atrae ciertas células (linfocitos T, neutrófilos [células capaces de ingerir microorganismos]). La interleucina-8 participa en la inflamación y en la curación de heridas.

12. Los anticuerpos pertenecen a un grupo de proteínas sanguíneas llamado globulinas gamma. La concentración de globulinas gamma es una medida de la concentración de todos los anticuerpos; es decir, de los anticuerpos contra todos los antígenos (componentes extraños que desencadenan la producción de anticuerpos) que han contactado con el sistema inmune.

13. La síntesis in vitro de las citocinas se hace extrayendo glóbulos blancos de un sujeto y estimulándolos con mitógenos. Cuando los linfocitos proliferan, secretan citocinas, y la concentración de esas citocinas es la variable dependiente en los estudios mencionados.

14. La artritis reumatoide es una enfermedad, probablemente autoinmune, que afecta las articulaciones (de manos, pies, rodilla, etc.), causando la erosión del cartílago.

La diabetes mellitus insulina-dependiente ocurre cuando linfocitos T citotóxicos (o T CD8+) destruyen las células del páncreas que producen insulina; por tanto, el paciente depende de la insulina externa para metabolizar la glucosa.

En la tirotoxicosis (hipertiroidismo, enfermedad de Graves), el paciente produce anticuerpos contra el receptor de la hormona estimuladora del tiroides presente en el tiroides; estos anticuerpos imitan la acción de la hormona estimuladora del tiroides y, por tanto, aumentan la producción de hormonas tiroideas.

En la enfermedad celiaca, el sistema inmune del paciente ataca el gluten, a su paso por el intestino, causando una inflamación intestinal. Por tanto, la ingestión de productos que tienen gluten va seguida de trastornos intestinales (dolor abdominal, diarrea) y de pérdida de peso. En la anemia hemolítica adquirida, el paciente produce anticuerpos contra sus glóbulos rojos; la unión de esos anticuerpos a los glóbulos causa la destrucción de los glóbulos, y de aquí la anemia.

La cistitis intersticial es una inflamación de la vejiga de la orina, que aumenta la frecuencia de la micción y ocasiona dolor al orinar. Una de las causas de la enfermedad puede ser autoinmune.

El síndrome de Sjögren cursa con destrucción de las glándulas salivar y lacrimal, por lo que el paciente desarrolla sequedad en la boca y ojos; su causa es la respuesta inmune del paciente contra sus propias glándulas.

### **Bibliografía.**

Boksa, P. (2010). Effects of prenatal infection on brain development and behavior: A review of findings from animal models. *Brain, Behavior, and Immunity*, 24, 881–897.

Brown, A.S., Derkits, E.J. (2010). Prenatal infection and schizophrenia: A review of epidemiologic and translational studies. *American Journal of Psychiatry*, 167, 261–280.

Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E.K., Lanctôt, K.L. (2010). A metaanalysis of cytokines in major depression. *Biological Psychiatry*, 67, 446–457.

Dunn, A.J. (2008). The cytokines and depression hypothesis: An evaluation. *Cytokines and the Brain*. (Editores: C. Phelps y E. Korneva.) Elsevier. Pags. 485-506.

Howren, M.B., Lamkin, D.M., Suls, J. (2009). Associations of depression with C reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 71, 171–186.

Potvin, S., Stip, E., Sepehry, A.A., Gendron, A., Bah, R., Kouassi, E. (2008). Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: A systematic quantitative review. *Biological Psychiatry*, 63, 801–808.

Zorrilla, E.P., Luborsky, L., McKay, J.R., Rosenthal, R., Houldin, A., Tax, A., McCorkle, R., Seligman, D.A., Schmidt, K., (2001). The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behavior and Immunity*, 15, 199–226.

## Tema 7. Intervención psicológica e inmunidad.

Según el título de este tema, el objetivo es comprobar si una intervención psicológica altera la inmunidad. En realidad, los hallazgos que se describirán a continuación son indirectos, porque se han obtenido tras aplicar una intervención psicológica con otros objetivos (ej. reducir el estrés en sujetos estresados, mejorar la calidad de vida de pacientes con diversas enfermedades, etc.). A continuación, se describen los resultados según el tipo de intervención psicológica, pero hay que decir que se dan solapamientos: ej. se produce relajación en la hipnosis y en la relajación; la atención se concentra en unas imágenes tanto en la hipnosis como en la imaginación guiada.

En este tema, no se incluyen los estudios que han utilizado intervenciones no psicológicas en sentido estricto (ej. acupuntura, ejercicio físico, yoga, tai-chi, etc.).

### Hipnosis.

¿De qué manera se llevan a cabo los estudios del efecto de la hipnosis sobre la inmunidad? Se describen brevemente dos métodos, aunque pueden utilizarse variaciones de los mismos.

(i) Se hipnotizan los sujetos y se les pide que aumenten, o disminuyan, la intensidad de la inflamación (eritema o enrojecimiento, e induración o hinchazón; nota 1) que se les provoca por inyección en la piel de la sustancia apropiada. Si los sujetos son alérgicos a una sustancia dada, se les inyecta esa sustancia (alergeno); si los sujetos no son alérgicos, se les inyecta un compuesto que participa en la reacción de hipersensibilidad inmediata y provoca inflamación (por ejemplo, la histamina) (nota 2).

(ii) Se enseña a los sujetos a relajarse y a visualizar diversos contenidos, relacionados, o no, con el sistema inmune; en este caso, las instrucciones del hipnotizador son que el sujeto se relaje más y que visualice las imágenes pertinentes.

Los resultados obtenidos de los diversos estudios hechos son:

- \* Anticuerpos de clase IgA en saliva: En general, la hipnosis ha conseguido un pequeño incremento de la concentración de dicha clase de anticuerpos (nota 3).
- \* Reacción de hipersensibilidad inmediata (nota 2). Los sujetos hipnotizados que recibieron la orden de disminuir esa reacción redujeron, en general, tanto el eritema (enrojecimiento) como la induración (hinchazón) de la inflamación. Hay que hacer dos observaciones a los resultados sobre la reacción de hipersensibilidad inmediata: (a) los sujetos muy hipnotizables disminuyeron más el eritema y la induración, mientras que los sujetos poco hipnotizables no disminuyeron ni el eritema ni la induración, y (b) no se ha conseguido aumentar por hipnosis ni el eritema ni la induración, tanto en sujetos poco hipnotizables como muy hipnotizables.
- \* Reacción de hipersensibilidad retardada (nota 4). En general, la hipnosis ha conseguido un descenso moderado del eritema (cuando la sugestión hipnótica fue de disminuirla), y ha tenido efectos variables sobre la induración: desde ningún efecto a un descenso moderado.
- \* Proliferación de los linfocitos inducida por el mitógeno fitohemaglutinina (nota 5). La hipnosis ha ejercido efectos variables sobre la proliferación: un descenso pequeño, un aumento pequeño, o ningún efecto.
- \* Adherencia de los neutrófilos (nota 6). Se han descrito efectos variables de la hipnosis sobre la adherencia: en general, se produce un aumento, aunque se ha encontrado un descenso en algún estudio.
- \* Número y actividad de las células NK (nota 7). En general, la hipnosis ha conseguido aumentar el número y la actividad de las células NK; sin embargo, en algún estudio, la hipnosis no ha alterado el número de células NK.

- \* Exámenes académicos. Cuando los exámenes se acompañan de un descenso de algunos índices de inmunidad, ¿puede la hipnosis evitar el descenso de esos índices de inmunidad? Los pocos estudios hechos dan una respuesta positiva (con alguna excepción): La hipnosis evitó el descenso del número de células NK y de linfocitos, T CD4+ y TCD8+, así como el descenso de la proliferación linfocitaria causada por los mitógenos fitohemaglutinina y concanavalina A. Hay que mencionar, sin embargo, que hay pocos estudios hechos y que, por tanto, estos resultados son provisionales.

### Relajación.

¿De qué manera se llevan a cabo los estudios del efecto de la relajación sobre la inmunidad? Se pide a los sujetos que se relajen, mediante diversos procedimientos, y se evalúa un índice de inmunidad antes y después de la relajación (también se puede llevar a cabo el estudio con dos grupos: los sujetos de un grupo se relajan, mientras que los del otro grupo no lo hacen). Los procedimientos de relajación han sido: Relajación muscular progresiva, con o sin biofeedback, imaginación guiada, meditación, cintas de casete con instrucciones de relajación, masaje, flotar en agua salada.

Los resultados obtenidos de los diversos estudios hechos son:

- \* Anticuerpos de clase IgA en saliva. En general, la relajación ha aumentado la concentración de esos anticuerpos en saliva, aunque también se encuentra algún resultado negativo.
- \* Anticuerpos de clase IgA en sangre. La relajación ha aumentado, o disminuido, la concentración sanguínea de los anticuerpos de clase IgA.
- \* Número de glóbulos blancos en sangre. Se ha estudiado el efecto de la relajación sobre el número de glóbulos blancos por mm<sup>3</sup> de sangre; las clases de glóbulos blancos estudiadas fueron linfocitos totales, linfocitos T CD4+, células NK, monocitos, neutrófilos. No se han obtenido resultados consistentes: la relajación puede aumentar, disminuir, o no alterar, el número de esas células. En pacientes de cáncer de mama, la relajación, en sus diversas formas (relajación, imaginación guiada, masaje, etc.) ha aumentado, en general, el número y la actividad de las células NK (en algún estudio, la relajación no tuvo efecto).
- \* Proliferación de los linfocitos inducida por mitógenos. La relajación no ha alterado consistentemente la proliferación de los linfocitos inducida por los mitógenos fitohemaglutinina, concanavalina A, y "pokeweed": la relajación ha aumentado, disminuido, o no alterado la proliferación de los linfocitos.
- \* Induración de la reacción de hipersensibilidad retardada. La relajación ha ejercido efectos variables sobre la induración: aumento pequeño, descenso pequeño, o ningún efecto.
- \* Concentración de citocinas (nota 8). La relajación ha ejercido estos efectos sobre distintas citocinas: (i) ha aumentado la concentración de la citocina anti-inflamatoria interleucina-10, en sujetos sanos o con cáncer de mama, aunque no se ha encontrado ese efecto en algún estudio; (ii) no ha alterado la concentración de la citocina pro-inflamatoria interleucina-6, aunque la ha disminuido en algún estudio; (iii) ha disminuido la concentración de la citocina pro-inflamatoria factor de necrosis tumoral alfa; (iv) ha aumentado la concentración de la interleucina-4; (v) ha disminuido, o no ha alterado, la concentración de interferón-gamma.

Los resultados acerca del efecto de la relajación sobre la concentración de citocinas son provisionales, porque hay pocos estudios hechos, y se han de confirmar los resultados.

### Revelación de experiencias estresantes (o escritura expresiva).

Mantener oculto un suceso traumático ("guardarse para sí el suceso") puede ocasionar estrés a la persona que oculta esa vivencia. Es posible que la revelación de esa experiencia estresante mejore la salud, en parte gracias a una mejora de la inmunidad. (La simple revelación del suceso estresante no mejora la salud; parece que el sujeto ha de comprender el suceso y las emociones que genera; además, el sujeto ha de cambiar su actitud hacia ese suceso estresante.) La hipótesis de que la revelación de sucesos traumáticos mejora la inmunidad se ha investigado haciendo que los sujetos describan, por escrito o verbalmente, sus experiencias traumáticas no reveladas previamente; entre las experiencias traumáticas se encuentran dificultades sexuales, abuso sexual sufrido, fracaso personal, etc. Normalmente se utilizan dos grupos de sujetos: Los sujetos de un grupo describen, verbalmente o por escrito, durante varios días, sus experiencias traumáticas y los sujetos del otro grupo describen experiencias emocionalmente neutras. Se toma una medida de inmunidad en ambos grupos y se comparan las medias.

La mayoría de los estudios sobre revelación de experiencias estresantes e inmunidad se han hecho por el procedimiento descrito, aunque algunos estudios han utilizado la desensibilización para tratar una fobia.

Los resultados obtenidos de los diversos estudios hechos son:

- \* Número de linfocitos T CD4+. Por término medio, la revelación de experiencias estresantes ha producido un descenso moderado del número de linfocitos T CD4+. En pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia adquirida, (i) la revelación de la infección con dicho virus ha aumentado, en general, el número de linfocitos T CD4+ (aunque en algún caso ha disminuido el porcentaje de dichos linfocitos en sangre) (nota 9), y (ii) la revelación y asimilación de los traumas sufridos ha aumentado el número de linfocitos T CD4+ y de células NK. En atletas que se recuperan de una lesión deportiva, escribir acerca de la lesión aumentó el número de linfocitos T CD4+, aunque no alteró el número de células NK.
- \* Número de linfocitos T CD8+. Por término medio, la revelación de experiencias estresantes ha producido un descenso pequeño del número de linfocitos T CD8.
- \* Concentración de anticuerpos contra un herpesvirus (virus de Epstein-Barr; nota 10). Por término medio, la revelación de experiencias estresantes ha producido un descenso pequeño del nivel de anticuerpos contra dicho virus; es decir, ha mejorado algo la inmunidad celular.
- \* Respuesta de anticuerpos. La revelación de experiencias estresantes ha aumentado la concentración de anticuerpos tras la vacuna contra la hepatitis B, aunque ha disminuido la concentración de anticuerpos tras la vacunación contra la influenza. Escribir poesía, tanto sobre temas alegres como tristes, aumenta la concentración en saliva de anticuerpos de clase IgA; leer poesía sobre temas alegres, pero no sobre temas tristes, aumenta la concentración salivar de dicho anticuerpo.
- \* Cicatrización de heridas. La revelación de experiencias estresantes acorta el tiempo de cicatrización de la herida debida a una biopsia.
- \* Número de visitas al servicio médico. La revelación de experiencias estresantes ha disminuido, o no ha alterado, el número de visitas al servicio médico en los meses siguientes a la revelación de la experiencia traumática.
- \* Resultados negativos. La revelación de experiencias estresantes no ha alterado los parámetros inmunes en una muestra de pacientes de cáncer de próstata, ni ha alterado la concentración de las citocinas interleucina-6, interleucina-10, e interferón-gamma en pacientes de artritis reumatoide.

Es difícil sacar una conclusión general acerca del efecto de la revelación de sucesos estresantes sobre la inmunidad, porque el número de estudios hechos es pequeño y los resultados han de ser confirmados. (Hay más estudios hechos en pacientes infectados con el

virus de la inmunodeficiencia humana; así y todo, el efecto de la revelación depende de factores como el apoyo que recibe el paciente por parte de la familia, y de cómo asimila el paciente los sucesos estresantes.)

### **Manejo cognitivo-conductual del estrés.**

Se ha aplicado intervención cognitivo-conductual en el tratamiento de pacientes de cáncer, de infección con el virus de la inmunodeficiencia humana, y, en menor medida, en pacientes de otras enfermedades (artritis reumatoide, colitis ulcerosa, etc.). Los resultados siguientes se refieren a pacientes de cáncer y de infección con el virus de la inmunodeficiencia humana. (La intervención cognitivo-conductual se ha aplicado también a personas sanas y estresadas [ej. cuidadores de enfermos de demencia, empleados de multinacionales, personas adultas que sufrieron abuso sexual en la infancia], pero los resultados no se incluyen aquí porque hay pocos estudios hechos.)

La intervención para el manejo del estrés suele constar de lo siguiente: información sobre la enfermedad, reestructuración cognitiva, entrenamiento en técnicas de afrontamiento al estrés, y apoyo social. A veces, se ha incluido algún otro componente (ej. ejercicio físico).

El manejo cognitivo-conductual del estrés en los pacientes ha conseguido (en general, con alguna excepción): (i) aumento del número de linfocitos T CD4+, (ii) aumento de la proliferación de los linfocitos estimulados por mitógenos (ej. fitohemaglutinina), (iii) aumento de la actividad de las células NK, (iv) mayor control de los virus de la familia del herpes, que se manifiesta como un descenso de la concentración de anticuerpos contra esos virus.

### **Comentario final.**

Los resultados de los estudios mencionados antes son provisionales, porque (i) se han hecho pocos estudios y, además, algunos de los estudios tienen errores metodológicos (ej. ausencia de grupo control, no asignación al azar de los sujetos a grupos, falta de información sobre el uso de fármacos, uso incorrecto de las pruebas estadísticas, etc.): si se eliminan los estudios con errores, el número de estudios restantes es pequeño, (ii) el pequeño número de estudios hechos, sumado a la variedad de intervenciones psicológicas y a la variedad de índices de inmunidad medidos, no ha permitido replicar la mayoría de los resultados, (iii) el efecto de las intervenciones psicológicas sobre las medidas de inmunidad ha sido de moderado a pequeño; por ejemplo, la tabla siguiente muestra algunos de los coeficientes de correlación (entre la intervención psicológica y el índice de inmunidad) en un meta-análisis hecho en el año 2001:

Intervención psicológica	Medida inmune	Coefficiente de correlación (intervalo de confianza del 95%)
relajación	IgA salivar	0,37 (0,25 0,47)
	actividad NK	0,13 (-0,02 0,29)
	fitohemaglutinina	0,13 (-0,03 0,29)
hipnosis	IgA salivar	0,15 (0,01 0,28)
	eritema	0,23 (0,04 0,41)
	induración	0,16 (-0,04 0,36)
revelación de experiencias estresantes	Th	-0,31 (-0,50 -0,08)
	anticuerpos VEB	-0,28 (-0,44 -0,10)

Fitohemaglutinina: proliferación linfocitaria inducida por la fitohemaglutinina; eritema: enrojecimiento en la reacción de hipersensibilidad inmediata; induración: hinchazón en la reacción de hipersensibilidad inmediata; Th: número de linfocitos T CD4+ en sangre; anticuerpos VEB: anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr.

### Notas.

1. La inflamación presenta los signos siguientes: calor, tumor (o hinchazón), dolor, y rubor (o enrojecimiento). Estas manifestaciones de la inflamación se producen por dilatación de los vasos sanguíneos de la zona inflamada e irritación de las terminaciones nerviosas de la misma zona.

2. La reacción de hipersensibilidad inmediata es una forma de reacción alérgica iniciada por los anticuerpos de clase IgE. Ocurre cuando se inyecta en la piel de un sujeto alérgico la sustancia a la que ese sujeto es alérgico: a los pocos minutos de la inyección, se produce una zona inflamada que está roja (eritema) y algo dura (induración); la inflamación disminuye rápidamente. La inflamación se produce por liberación de sustancias pro-inflamatorias (ej. la histamina).

3. Los anticuerpos de clase IgA pertenecen a una de las cinco clases de anticuerpos; se encuentran en la sangre y en las secreciones (saliva, moco, etc.) y su función es evitar una infección a través de las mucosas.

4. La reacción de hipersensibilidad retardada es un índice de inmunidad específica celular, porque está iniciada por linfocitos T CD4+ que reconocen el antígeno aplicado en la piel; se manifiesta como una mancha (eritema) dura (induración) que aparece y desaparece lentamente (a lo largo de varios días).

5. Los mitógenos son proteínas de origen vegetal que hacen que los linfocitos proliferen. Los mitógenos fitohemaglutinina y concanavalina A estimulan la proliferación de los linfocitos T, mientras que el mitógeno "pokeweed" estimula la proliferación de los linfocitos T y B.

6. Los neutrófilos son células capaces de ingerir y digerir microorganismos. La presencia de microorganismos en un tejido inicia una inflamación, y la adherencia de los neutrófilos a la pared de los vasos sanguíneos, en la zona inflamada, permite que los neutrófilos se acumulen en el sitio de la inflamación (donde están los microorganismos).

7. Las células NK son linfocitos capaces de destruir algunas células tumorales y células propias que tienen virus en su citoplasma. Pertenecen a la inmunidad natural, porque (i) actúan de inmediato tras la infección, y (ii) una célula NK puede destruir células propias infectadas con virus diferentes.

8. Las citocinas son proteínas que utilizan las células para "comunicarse entre sí" (en realidad, una citocina altera el funcionamiento de la célula que se une a dicha citocina). Hay citocinas pro-inflamatorias (ej. las interleucinas 1 y 6, el factor de necrosis tumoral alfa, el interferón-gamma) y anti-inflamatorias (ej. las interleucinas 4 y 10).

9. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) infecta y destruye los linfocitos T CD4+, causando así un descenso considerable de la inmunidad. Por tanto, la determinación del número de linfocitos T CD4+ por mm<sup>3</sup> de sangre es un índice de la marcha de la enfermedad (cuanto más rápidamente baja ese número, peor evoluciona el paciente).

10. El aumento de la concentración de anticuerpos contra virus de la familia del herpes (por ejemplo, virus del herpes simple tipo I y tipo II, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus de la varicela, etc.) no se ha de interpretar como un aumento de la inmunidad, sino como un descenso de la inmunidad celular contra esos virus. La razón es la siguiente: Esos virus establecen una infección crónica, y generalmente asintomática, y quedan controlados por la inmunidad específica celular. Cuando esta forma de inmunidad disminuye (por fármacos inmunosupresores, por estrés, en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, etc.), los virus se reactivan, lo que provoca un aumento del nivel de anticuerpos contra esos virus; cuando la inmunidad celular vuelve a controlar los virus, el nivel de anticuerpos desciende. Por tanto, el aumento del nivel de anticuerpos contra herpes virus refleja un descenso del control de la inmunidad celular sobre esos virus.

### **Bibliografía.**

Crepaz, N., Passin, W.F., Herbst, J.H., y cols. (2008). Meta-Analysis of Cognitive-Behavioral Interventions on HIV-Positive Persons' Mental Health and Immune Functioning. *Health Psychology*, 27, 4-14.

Gruzelier, J.H. (2002). A review of the impact of hypnosis, relaxation, guided imagery and individual differences on aspects of immunity and health. *Stress*, 5, 147-163.

Miller, G.E., Cohen, S. (2001). Psychological interventions and the immune system: A meta-analytic review and critique. *Health Psychology*, 20, 47-63.

Trakhtenberg; E. (2008). The effects of guided imagery on the immune system: A critical review. *International Journal of Neuroscience*, 118, 839-855.

<b>A</b>	
activación postnatal del sistema inmune y conducta .....	42
afecto	
positivo, negativo .....	21
anticuerpo .....	12
antígeno .....	9

<b>C</b>	
citocina .....	15
correlación genética .....	25
cría selectiva .....	25

<b>D</b>	
depresión	
e inmunidad .....	48
etiología .....	47

<b>E</b>	
esquizofrenia	
e inmunidad .....	50
etiología .....	48
estado de ánimo .....	21
inmunidad .....	23
morbilidad .....	22
mortalidad .....	21
sobrevivencia en la enfermedad .....	22
estrés .....	33
citocinas .....	36
conservación de recursos .....	38
e infecciones .....	37
e inmunidad, animales .....	33
e inmunidad, hombre .....	34
estrés materno	
e inmunidad del hijo .....	41
estrés postnatal	
e inmunidad .....	41
e inmunidad, mecanismos .....	43
estrés prenatal	
mecanismos .....	43
estrés temprano .....	41
e inmunidad, estudios en el hombre .....	44
extraversión	
e inmunidad .....	26

<b>H</b>	
hipnosis	
e inmunidad .....	55

humor	
inmunidad .....	24

<b>I</b>	
infección postnatal	
y conducta, mecanismos .....	44
inmunidad adaptativa .....	8
inmunidad adquirida .....	8
inmunidad celular .....	15
inmunidad humoral .....	12
Inmunidad natural .....	8
intervención psicológica	
e inmunidad .....	55

<b>L</b>	
linfocito B .....	13
linfocito T .....	15
linfocitos T CD4+	
clases .....	16

<b>M</b>	
mitógenos .....	17

<b>N</b>	
neuroticismo	
e inmunidad .....	27
NK, célula .....	11

<b>P</b>	
personalidad	
e inmunidad .....	26

<b>R</b>	
relajación	
e inmunidad .....	56
revelación de experiencias estresantes	
e inmunidad .....	57

<b>S</b>	
Sistema inmune .....	7

<b>T</b>	
tratamiento cognitivo-conductual	
e inmunidad .....	58