

Psicoimmunología.

Un libro de texto para estudiantes de Psicología.

Prefacio.

Al actualizar mi libro de texto Psiconeuroinmunología he intentado poner al día los conocimientos de la materia (como era de esperar), pero también he intentado algo más: hacer el contenido más accesible a los alumnos de la Facultad de Psicología de la Universidad de Barcelona. Las ediciones anteriores de mi libro daban unos conocimientos actuales, pero los conocimientos no eran fácilmente asimilables por los alumnos de Psicología.

Para conseguir los objetivos mencionados, he introducido (con respecto a las ediciones anteriores) las modificaciones siguientes: i) he eliminado un bloque de temas que no se daba en clase, ii) he insertado dibujos en color, iii) he ilustrado algunos conocimientos de Inmunología mediante animaciones, que se abren cuando se hace doble clic en el icono que aparece en el texto, iv) el texto contiene abundantes preguntas, que dirigen la atención del alumno hacia los párrafos de interés, y v) cada capítulo tiene un texto básico, que muestra el conocimiento esencial para los alumnos, y unas notas, al final del capítulo, que son una ampliación del texto básico.

Al igual que las versiones anteriores de este libro, el libro actual pretende ser un libro de texto para estudiantes de Psicología; por tanto, no tiene ni la extensión, ni la profundidad, de un manual. Y, como en las versiones anteriores, se da una versión incompleta de la Inmunología (sólo los conocimientos necesarios para seguir la asignatura), y no se incluye bibliografía en cada capítulo, aunque sí una bibliografía general al final del libro.

Tabla de contenido

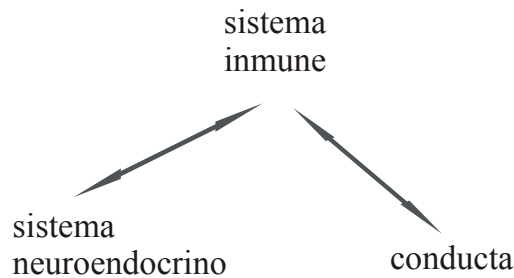
Psicoinmunología.....	i
Un libro de texto para estudiantes de Psicología.....	i
Prefacio.....	ii
Tema Preliminar: Concepto de Psiconeuroinmunología.....	1
Bloque I. Nociones de Inmunología.....	2
Tema I.1. El sistema inmune: Visión de conjunto.....	2
Formas de inmunidad.....	4
Función adaptativa del sistema inmune.....	5
Notas.....	5
Tema I.2. La inmunidad natural.....	7
Iniciación y funcionamiento de la inmunidad natural.....	7
La célula NK.....	8
Notas.....	9
Tema I.3. La inmunidad adquirida: anticuerpos.....	12
Definición de anticuerpo.....	12
Estructura de los anticuerpos.....	12
Clases de anticuerpos.....	13
Función de los anticuerpos.....	13
Notas.....	13
Tema I.4. El linfocito B.....	18
Definición de linfocito B.....	18
Especificidad antigénica del linfocito.....	18
Generación de anticuerpos.....	19
Respuesta inmune primaria y secundaria.....	20
Notas.....	20
Tema I.5. La inmunidad adquirida celular.....	22
Necesidad de la inmunidad adquirida celular.....	22
Definición de linfocito T.....	22
Clases y función de los linfocitos T.....	22
El receptor antigénico del linfocito T.....	22
El linfocito T en acción: citotoxicidad específica.....	23
El linfocito T en acción: la inmunidad mediada por células.....	24
Notas.....	24
Tema I.6 .Diversas cuestiones de inmunología.....	26
Citocinas.....	26
Una clasificación obsoleta de las citocinas.....	26
Función de algunas citocinas en la inmunidad.....	26
Linfocitos Th1 y Th2: Una clasificación basada en las citocinas.....	26
Activación específica (o antigénica) y activación mitogénica (o policlonal) del linfocito.....	27
Un comentario sobre la prueba de la activación mitogénica de los linfocitos.....	28
Resumen del funcionamiento del sistema inmune.....	28
Notas.....	30
Bloque II. Psicoinmunología.....	31
Tema II.1 Influencia del sistema inmune sobre el sistema neuroendocrino y sobre la conducta.....	31

Cambios neuroendocrinos y conductuales producidos por la inmunidad natural.....	31
El sistema inmune como órgano sensorial.....	32
Secreción de hormonas y neuropéptidos por las células del sistema inmune.....	32
Notas.....	33
Tema II.2. Modificación de la respuesta inmune por condicionamiento clásico.....	35
Modificación de la respuesta inmune mediante condicionamiento clásico: Efectos inmunofarmacológicos condicionados.....	35
Condicionamiento de la respuesta inmune utilizando el antígeno como estímulo incondicionado.....	38
Comentarios sobre el condicionamiento clásico de la respuesta inmune.....	39
Notas.....	40
Tema II.3. Estrés e inmunidad.....	41
Concepto de estrés.....	41
Efecto del estrés sobre la respuesta inmune en animales de laboratorio.....	41
Efecto del estrés sobre la respuesta inmune en el hombre.....	43
Respuesta inmune y mecanismos efectores del estrés.....	44
Estrés e inmunidad innata.....	44
Estrés, optimismo, e inmunidad.....	45
Notas.....	45
Tema II.4. Trastornos mentales e inmunidad.....	50
Depresión.....	50
Esquizofrenia.....	51
Autismo.....	53
Trastorno de estrés post-traumático.....	53
Notas.....	53
Tema II.5. Diferencias individuales e inmunidad.....	56
Relación, en animales, de algunos rasgos conductuales con distintos parámetros del sistema inmune.....	56
Dimensiones de personalidad e inmunidad.....	58
Necesidad de poder y de afiliación.....	59
Estilo atributivo.....	60
Otros modelos.....	60
Agresividad.....	61
Hostilidad cínica.....	61
Preocupación.....	61
Estados de ánimo positivos e inmunidad.....	62
Actividad neuronal hemisférica e inmunidad.....	62
Notas.....	63
Tema III.1. Intervención psicológica e inmunidad.....	66
Hipnosis.....	66
Relajación.....	67
Confrontación de experiencias estresantes.....	68
Mecanismos.....	69
Conclusión.....	70
Notas.....	70
Tema III.2. Aspectos psicológicos de algunas enfermedades médicas (en las que participa el sistema inmune).....	71
Algunas diferencias entre los modelos biomédico y biopsicosocial al enfocar la enfermedad.....	71
Cáncer.....	71

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).....	75
Notas.....	78
Bibliografía de Inmunología.	82

Tema Preliminar: Concepto de Psiconeuroinmunología.

¿Qué es la Psiconeuroinmunología? Como se deduce de su nombre, la Psiconeuroinmunología es el estudio de la relación entre el sistema inmune y el sistema neuroendocrino, así como el estudio de la relación entre la inmunidad y la conducta. Esquemáticamente, la definición de Psiconeuroinmunología es así:



donde cada flecha indica el sentido de la relación. Obsérvese que 1) la definición no incluye la relación entre la conducta y el sistema neuroendocrino, y 2) la relación del sistema inmune con el sistema neuroendocrino, y con la conducta, es bidireccional.

La definición de Psiconeuroinmunología es abstracta, pero unos ejemplos ayudarán a comprender mejor la definición:

* relación entre los sistemas inmune y neuroendocrino:

- del sistema neuroendocrino hacia el sistema inmune: En un periodo de estrés, aumenta el tono simpático (la actividad de las neuronas que utilizan adrenalina y noradrenalina) y la concentración de la hormona cortisol: Se plantea la cuestión de si estas alteraciones neuroendocrinas alteran la inmunidad frente a una infección (es decir, la resistencia a la infección)
- del sistema inmune hacia el sistema neuroendocrino: La inmunidad inicial tras una infección causa un incremento de la concentración de cortisol y de la actividad de ciertas neuronas adrenérgicas del sistema nervioso central

* relación entre el sistema inmune y la conducta:

- de la conducta al sistema inmune: Una esquizofrenia implica un profundo trastorno conductual y se dan alteraciones de la inmunidad en los esquizofrénicos
- del sistema inmune a la conducta: Una hipótesis propuesta para explicar el origen de los síntomas de la depresión mayor postula que ciertas proteínas secretadas por las células del sistema inmune producen algunos de los síntomas de la depresión mayor.

Estos son algunos ejemplos del campo de estudio de la Psiconeuroinmunología, aunque la amplitud de esta disciplina es mayor.

Bloque I. Nociones de Inmunología.

Tema I.1. El sistema inmune: Visión de conjunto.

Al hablar del sistema inmune, vienen a la mente varias preguntas: ¿qué es el sistema inmune? ¿cual es la función del sistema inmune? ¿de qué está compuesto el sistema inmune? En este tema, se dará una respuesta sencilla a las preguntas anteriores, y se contestarán otras preguntas que aparecerán sobre la marcha.

¿Qué es el sistema inmune? Es un sistema formado por células especializadas y sus productos solubles capaces de diferenciar lo propio de lo no-propio. Esta definición implica un conjunto de células especiales que son capaces de reconocer componentes no-propios (ejemplos de componentes no-propios: un virus, una proteína de una especie diferente, una célula transplantada proveniente de otro individuo). De aquí se deduce que la función del sistema inmune es reconocer los componentes no-propios que pueda haber en nuestro organismo y eliminarlos (nota 1). En temas sucesivos, se verá como el sistema inmune reconoce los componentes extraños y trata de eliminarlos.

¿Qué células forman el sistema inmune? La Figura I.1.1 muestra las células que se encuentran en la sangre, y la Figura I.1.2 muestra algunas células de la Figura I.1.1 teñidas y vistas al microscopio.

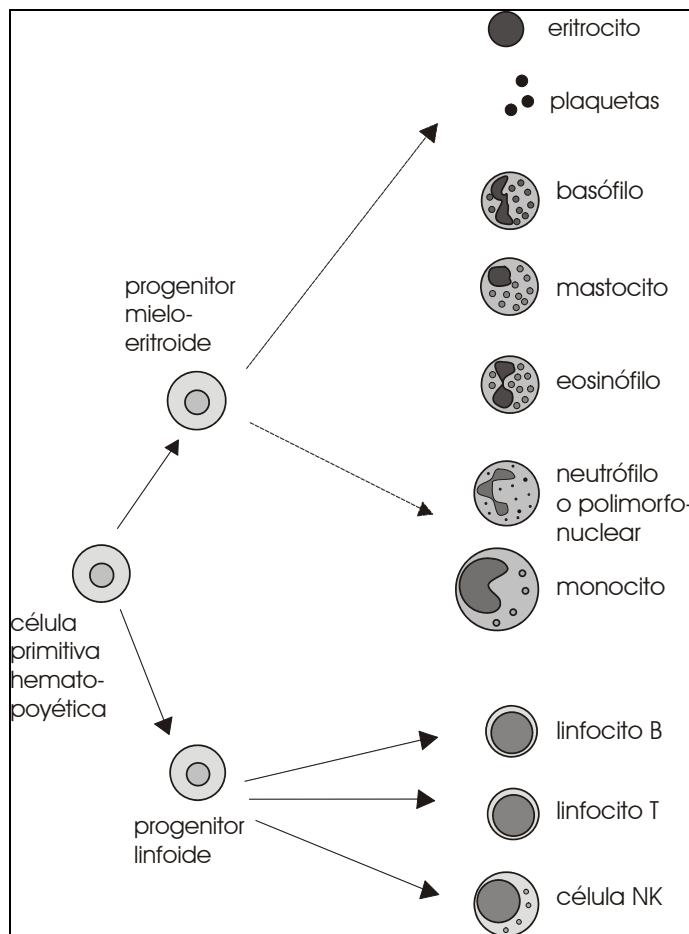


Figura I.1.1. Células de la sangre.

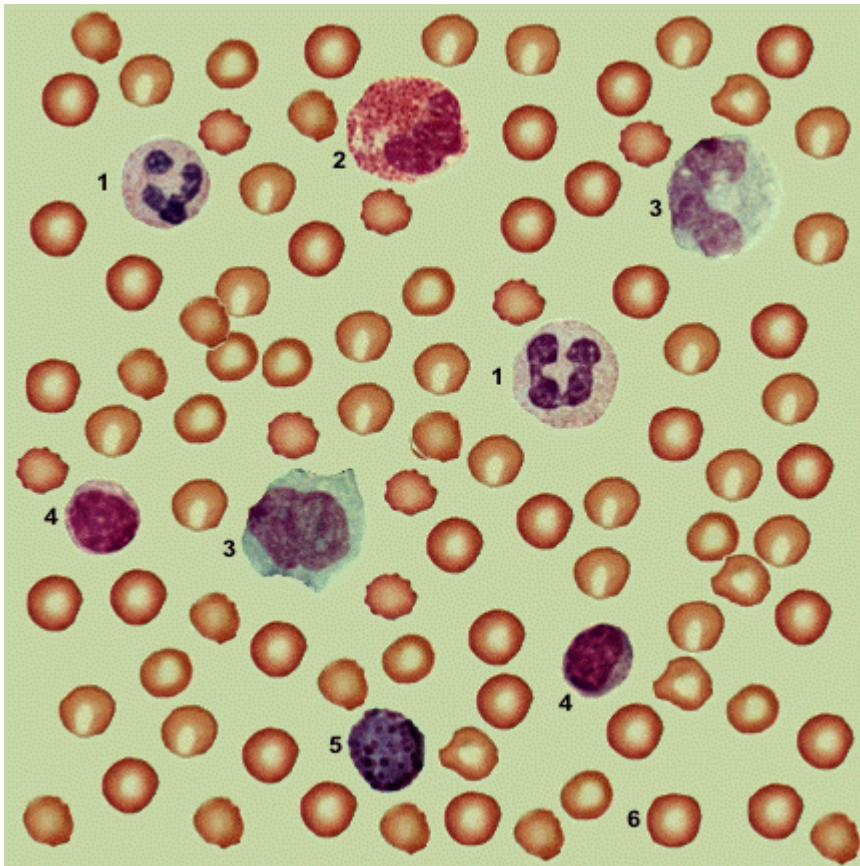


Figura I.1.2. Células de la sangre.

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

- * Las tres últimas células de la Figura I.1.1 son los linfocitos, las células "por excelencia" del sistema inmune, con capacidad de reconocer componentes no-propios. Hay tres grandes grupos de linfocitos: linfocitos T, linfocitos B, y células NK.
- * A continuación de los linfocitos (Figura I.1.1) viene el grupo de los fagocitos (monocitos y neutrófilos o polimorfonucleares): Son células capaces de ingerir microorganismos (y otras partículas microscópicas, vivas o inertes) y digerirlos con las enzimas de los gránulos del citoplasma.
- * Aunque los linfocitos y los fagocitos son las células que aparecerán con más frecuencia en este libro, las células que aparecen, en la Figura I.1.1, arriba de los fagocitos (los basófilos, los mastocitos, y los eosinófilos) participan en algunos procesos inflamatorios necesarios para eliminar ciertos parásitos (lombrices) o que ocasionan una forma de alergia.
- * Las células de la parte superior de la Figura I.1.1 son las plaquetas y los glóbulos rojos, que no se consideran células del sistema inmune.

¿Dónde se encuentran las células del sistema inmune? Aunque la Figura I.1.1 muestra células de la sangre, las células del sistema inmune se encuentran en prácticamente todo el organismo (como corresponde a unas células que han de detectar la presencia de componentes extraños). Las células se encuentran en la circulación (sanguínea y linfática; nota 2) y en los órganos

linfoides (nota 3), aunque las células pueden pasar de la sangre, u órganos linfoides, a los tejidos y viceversa.

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, el sistema inmune pone en marcha unos mecanismos capaces de eliminar una gran variedad de microorganismos. Hay dos aspectos que hay que destacar de la frase anterior: i) la inmunidad se pone en marcha al poco tiempo de producirse la infección, y ii) la inmunidad es efectiva contra diversos microorganismos. Estas dos características (actuación inmediata y amplitud de acción) 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*) 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 adquirida: i) tarda días en ser efectiva, y ii) solo es efectiva contra los microorganismos infectantes.

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

Tabla I.1.1. Formas de inmunidad.

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

Algunos conceptos útiles.

Hay unos conceptos que aparecerán en este libro y 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 adquirida.
- * inmunización: Es la toma de contacto del componente no-propio con el sistema inmune, de forma que éste genera la inmunidad adquirida (contra ese componente no-propio, y no contra otros componentes no-propios). Por ejemplo, la vacunación contra el virus de la gripe nos protege contra la gripe, pero no contra un catarro.
- * respuesta inmune: Es el conjunto de acciones que realiza el sistema inmune para reconocer y eliminar el componente no-propio. Estas acciones pueden ser del tipo inmunidad natural o del tipo inmunidad adquirida, pero la definición tradicional considera la respuesta inmune como las acciones de la inmunidad adquirida.
- * 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).

Notas.

1. La función del sistema inmune de reconocer y eliminar componentes no-propios se ve claramente en una infección: los microorganismos (bacterias, virus, etc.) que penetran en el organismo son reconocidos por el sistema inmune, que ejecuta las maniobras apropiadas (respuesta inmune) para eliminarlos y erradicar así la infección. Sin embargo, no se debe concluir que la única función del sistema inmune es reconocer microorganismos patógenos (que causan enfermedades), ya que el sistema inmune reconoce microorganismos (patógenos y no patógenos), proteínas (tóxicas o no), células (cancerosas del propio sujeto o normales de otro sujeto), y hasta grandes compuestos sintéticos (polímeros).

Un requisito para que el sistema inmune reconozca los componentes no-propios es que éstos tengan un tamaño y una complejidad estructural mínima (ej. una proteína formada por 300 aminoácidos, de peso molecular ~ 40000, puede ser reconocida como no-propia, pero un polipéptido formado por 3 aminoácidos, de peso molecular ~ 400, no es reconocido como extraño).

2. La circulación linfática es una circulación paralela a la circulación sanguínea, cuya función es devolver a la sangre el líquido que hay entre los tejidos. Esta circulación (linfática) se hace por unos canales (vasos linfáticos) que tienen ensanchamientos (ganglios linfáticos) formados por células del sistema inmune. Al final, la linfa (líquido que circula por los vasos linfáticos) va a parar a la sangre. La Figura I.1.3 muestra la distribución de la circulación linfática por el organismo.

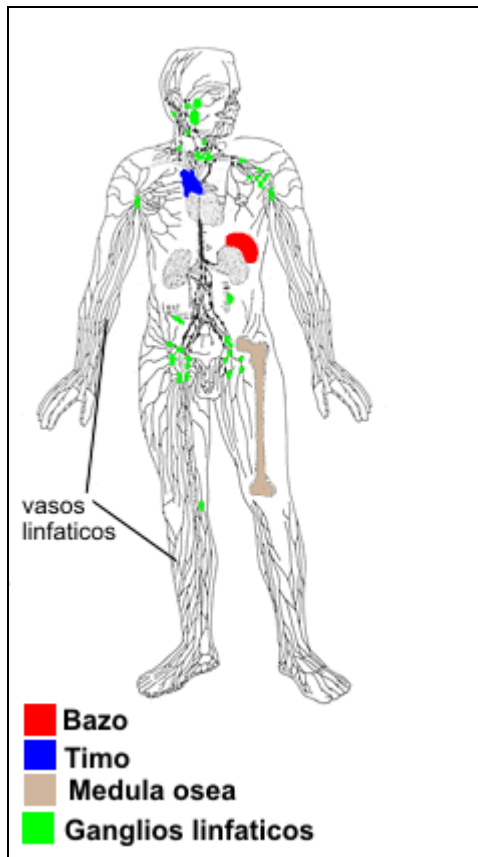


Figura I.1.3. Circulación linfática y órganos linfoides.

3. Los órganos linfoides son acumulaciones de células del sistema inmune. La Figura I.1.3 muestra la situación de los principales órganos linfoides. En algunos de esos órganos (médula ósea, timo) se generan ciertas células del sistema inmune (linfocitos), mientras que en otros órganos (ganglios, bazo) tiene lugar el encuentro de las células del sistema inmune con los componentes extraños.

Tema I.2. La inmunidad natural.

Iniciación y funcionamiento de la inmunidad natural.

Cuando se produce una infección, ¿cómo se da cuenta el sistema inmune de que hay microorganismos extraños? Porque tenemos productos solubles (en medio acuoso, por ejemplo en la sangre) que se unen a algunos componentes de los microorganismos extraños; además, también tenemos células (generalmente fagocitos) que poseen receptores de membrana para esos componentes microbianos (nota 1).

Una vez detectados los microorganismos, el paso siguiente es eliminarlos (ésta es la solución ideal, aunque no siempre se consigue eliminar los microorganismos). Para ello, el sistema inmune causa cambios, de mayor o menor amplitud, para i) destruir los microorganismos, ii) restringir la infección (es decir, mantener los microorganismos en el punto de entrada, evitando su expansión por el organismo), iii) iniciar la inmunidad específica (en caso de que la inmunidad natural sea incapaz de destruir los microorganismos). La figura siguiente (Figura I.2.1) muestra los sucesos que ocurren tras la infección:

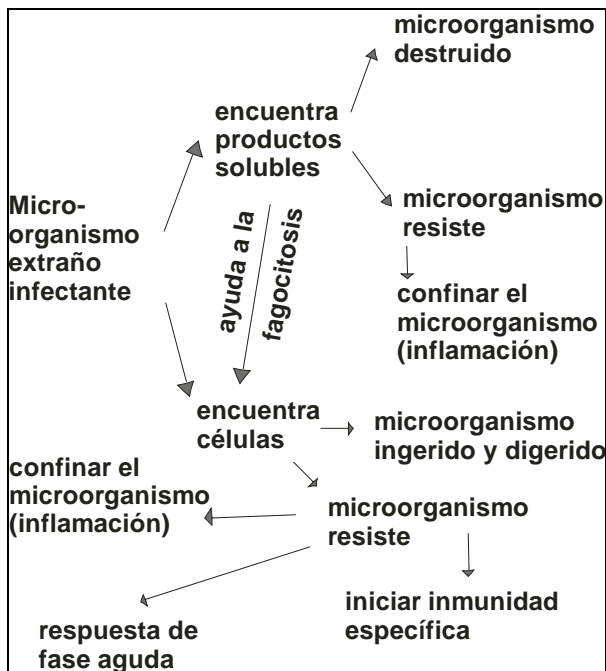


Figura I.2.1. Procesos en la inmunidad natural.

Los productos solubles intentan destruir el microorganismo mediante dos procesos (no mutuamente excluyentes; Figura I.2.2): i) directamente, por unión a la membrana del microorganismo y ii) indirectamente, a través de otros procesos (ej. activación del complemento y fagocitosis del microorganismo unido al complemento).

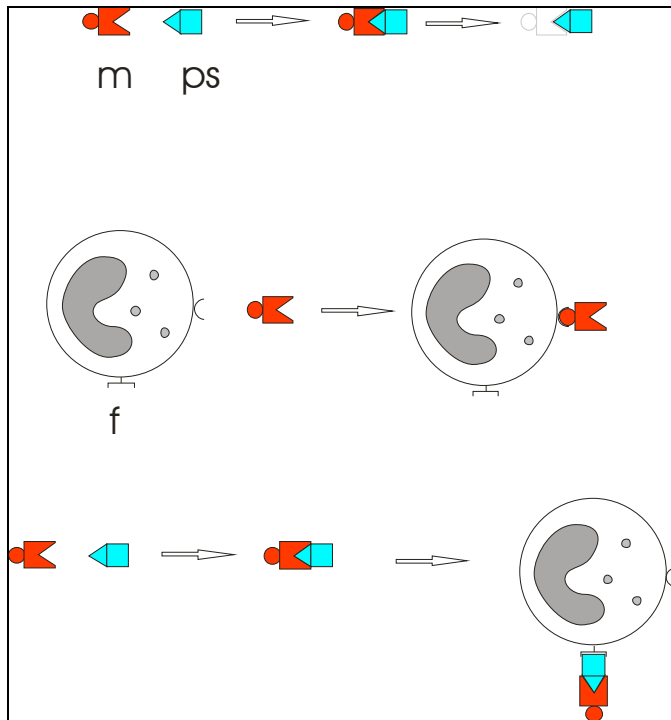


Figura I.2.2. Eliminación de los microorganismos mediante productos solubles y fagocitosis. m: microorganismo; ps: productos soluble; f: célula fagocítica. En la fila superior, la unión del producto soluble (ps) al microorganismo (m) daña al microorganismo. En la fila intermedia, una célula fagocítica (f) se une al microorganismo mediante un receptor de membrana, lo que facilita la ingestión del microorganismo por la célula (este proceso no se muestra). En la fila inferior, el producto soluble se une al microorganismo, que no es dañado por el producto soluble, y el conjunto se une al fagocito mediante un receptor para el producto soluble.

Las células de la inmunidad natural intentan destruir los microorganismos por diversos medios: i) los fagocitos ingiriendo y digiriendo los microorganismos (Figura I.2.2), ii) las células NK y NK T destruyendo las células propias infectadas con microorganismos, con lo que el microorganismo es desalojado de su escondite (ver más adelante la descripción de las células NK).

El sistema inmune realiza otras maniobras adicionales (en caso de que los microorganismos no puedan ser destruidos): i) producir inflamación, a fin de localizar la infección en el punto de entrada (nota 2), ii) preparar al organismo para controlar mejor la infección (respuesta de fase aguda; nota 3), iii) iniciar la inmunidad específica (para que esta forma de inmunidad pueda eliminar los microorganismos). Las ideas anteriores se ilustran en esta animación

InmunNat.swf

La célula NK.

* ¿Qué es la célula NK? Es un linfocito atípico (nota 4) capaz de destruir células tumorales y células propias infectadas con virus.

* ¿En que se diferencia la célula NK del linfocito T CD8+ citolítico? Como se verá más adelante (Tema I.5), el linfocito T CD8+ maduro también destruye células infectadas y células tumorales; hay que preguntarse, por tanto, si hay diferencias entre el linfocito T

CD8+ y la célula NK. Las diferencias son las diferencias entre la inmunidad natural (célula NK) y la inmunidad adquirida (linfocito T CD8+): i) el linfocito T CD8+ maduro no está disponible de inmediato porque necesita ser creado a partir de un linfocito T CD8+ precursor, mientras que la célula NK está disponible de inmediato y es efectiva sin activación previa, ii) el linfocito T CD8+ maduro destruye sólo las células infectadas con un virus concreto, mientras que la célula NK destruye células infectadas por virus diferentes.

- * ¿Es la célula NK un linfocito T, un linfocito B, u otro linfocito? (ver Figura I.1.1). Es un linfocito diferente de los linfocitos T o B, ya que carece de los marcadores propios de éstos (el concepto de marcador de membrana se explicará en el Tema I.5). La célula NK se identifica por la presencia en su membrana de los marcadores 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 "sabe" la célula NK que una célula es tumoral o está infectada? Probablemente porque detecta, en la célula tumoral o infectada, un descenso de los antígenos de histocompatibilidad de clase I (nota 5); la reducción de esas proteínas de histocompatibilidad indica a la célula NK que las células han de ser destruidas.
- * ¿Necesita la célula NK ser activada para hacer su función? No, pero la actividad lítica (destructora) de la célula NK aumenta cuando hay citocinas presentes (las citocinas se tratarán en el Tema I.6); concretamente, las citocinas interleucina-2 y los interferones hacen que la célula NK destruya células tumorales que no eran destruidas antes de la toma de contacto con las citocinas.
- * ¿Cómo destruye la célula NK otra célula (célula diana)? El proceso es este: La membrana de la célula NK toma contacto con 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) entra en acción al tiempo que un virus infecta el organismo, 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 estudios sobre la influencia del estrés en la inmunidad.

Inmunat.swf

La animación muestra el funcionamiento de la inmunidad natural.

Notas.

1. Es posible que, a lo largo de la evolución, algunos componentes presentes en los microorganismos, pero ausentes en las células de los mamíferos, se hayan asociado con la ocurrencia de enfermedades (es decir, la presencia de esos componentes microbianos iba seguida de la enfermedad). Por tanto, los mamíferos han desarrollado, i) productos solubles que se unen a esos componentes microbianos, y ii) receptores en los fagocitos para los mismos componentes microbianos.

Se han identificado varios componentes microbianos, productos solubles que se unen a ellos, y receptores para dichos componentes microbianos. Las tablas siguientes muestran algunos de ellos:

Tabla I.2.1. Componentes microbianos y productos solubles.

componente microbiano	producto soluble
peptidoglicano	lisozima
glucoproteínas ricas en manosa	proteína que se une a la manosa
lipopolisacárido	proteína que se une al lipopolisacárido
lipopolisacárido	CD14 soluble
polisacáridos y fosforilcolina	proteína C-reactiva
polisacáridos y proteínas de la superficie de los microorganismos	proteína C3 del complemento

Tabla I.2.2. Componentes microbianos y receptores para esos componentes.

componente microbiano	receptor
glucoproteínas ricas en manosa	receptor para la manosa
lipopolisacárido	CD14
ADN CpG (*)	receptor intracelular
peptidoglicano	receptor-tipo-Toll 2
lipopolisacárido	receptor-tipo-Toll 4
ADN CpG (*)	receptor-tipo-Toll 9

(*) ADN CpG es ácido desoxirribonucleico microbiano que tiene citosina no metilada emparejada con guanósina.

2. La inflamación es una respuesta de los tejidos a cualquier daño producido en ellos. En una infección, la inflamación es producida por los productos solubles unidos a los microorganismos (ej. proteínas resultantes de la activación del complemento) y por productos secretados por los fagocitos (ej. citocinas). (En temas posteriores, el complemento se describirá muy brevemente, y se tratarán las citocinas).

Macroscópicamente, la zona inflamada aparece como hinchada, caliente, roja, y dolorida (que corresponde a los signos clásicos de la inflamación: calor, rubor, tumor o hinchazón, y dolor); además, puede haber pérdida de función del miembro afectado. Estos síntomas están producidos por cambios vasculares (contracción de los músculos lisos de los vasos sanguíneos, vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar). Estos cambios vasculares producen, entre otros, los efectos siguientes: i) activación de la coagulación sanguínea, con lo que se forma un coagulo que impide a los microorganismos la entrada en la circulación sanguínea, ii) acumulación de productos solubles anti-microbianos y de fagocitos en los tejidos donde se ha producido la infección.

En general, la inflamación tiene valor adaptativo, aunque en algunos casos la inflamación puede convertirse en un problema (ej. en las alergias, en las enfermedades autoinmunes, o cuando se vuelve crónica).

3. La respuesta de fase aguda es una reacción protectora contra la infección (también en respuesta a traumatismos). Consiste en alteraciones del medio interno y en alteraciones conductuales. Entre las alteraciones del medio interno, cabe destacar:

- i) el aumento de la concentración de proteínas anti-infecciosas (los productos solubles mencionados antes; ejemplo, componentes del complemento, proteína que se une a la manosa, proteína que se une al lipopolisacárido, proteína C-reactiva, etc.),
- ii) el aumento de la concentración de proteínas que activan la coagulación sanguínea,
- iii) el aumento de la concentración de proteínas que se unen a iones metálicos [ejemplo, ceruloplasmina, haptoglobina, ferritina, etc.; estas proteínas se unen a metales (hierro, cinc, cobre), con lo que estos elementos no están disponibles para los microorganismos infectantes].

Además de las alteraciones anteriores, en la respuesta de fase aguda se dan alteraciones neuroendocrinas y conductuales (el llamado "comportamiento enfermo"). Estas alteraciones se verán con más detalle en el Tema II.1.

4. Al microscopio, la célula NK se diferencia de un linfocito típico (T o B) en estos aspectos: i) tiene mayor diámetro, ii) su núcleo ocupa una proporción menor del citoplasma, iii) su citoplasma tiene gránulos (ver Figura I.1.1).

5. Las proteínas (o antígenos) de histocompatibilidad son proteínas presentes en la membrana de las células que "deciden", en buena medida, si un tejido trasplantado será aceptado o rechazado (al reaccionar el sistema inmune del receptor contra las proteínas de histocompatibilidad de las células trasplantadas). Sin embargo, la función de las proteínas de histocompatibilidad es presentar un antígeno al linfocito T para que éste pueda activarse (ver Tema I.5).

Las proteínas de histocompatibilidad de clase I se encuentran en todas las células y son como el "carnet de identidad" de cada individuo, ya que son diferentes de un individuo a otro. El linfocito T CD8+ citolítico reconoce la presencia de péptidos virales unidos a las proteínas de histocompatibilidad de clase I (ver la Figura I.5.1 del Tema I.5), y este reconocimiento hace que el linfocito T CD8+ destruya la célula infectada. Por tanto, no es sorprendente que el virus disminuya la presencia de proteínas de histocompatibilidad de clase I (a fin de evitar la destrucción de la célula infectada por el linfocito T CD8+).

Tema I.3. La inmunidad adquirida: anticuerpos.

¿Qué mecanismos utiliza la inmunidad adquirida, o específica, 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 (nota 1).

En este tema, se describirá brevemente la estructura y la función de los anticuerpos.

Definición de anticuerpo.

¿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 (nota 2); 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 (vacunación, inmunización) 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 específica (o adquirida): i) los anticuerpos no están siempre presentes, sino que tardan unos días en crearse tras el contacto con un antígeno concreto; ii) 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 adquirida se le llame también inmunidad específica.

Estructura de los anticuerpos.

Un anticuerpo se une a un antígeno dado, y solo a ese antígeno. Ahora bien, ¿cómo se lleva a cabo esa unión tan 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 I.3.1 ilustra esta idea:

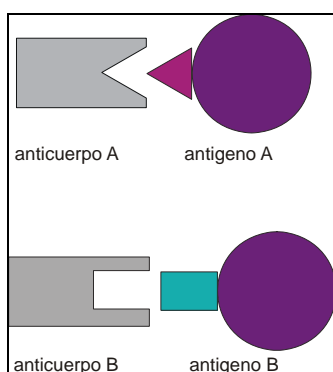


Figura I.3.1. Unión específica del anticuerpo al antígeno.

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 I.3.1 corresponden a figuras geométricas simples (triángulo, rectángulo); en la realidad, sin embargo, las cavidades son tridimensionales, y a menudo tienen formas irregulares.

En la naturaleza existen diversos microorganismos (virus, bacterias, hongos, protozoos), por lo que el número de formas geométricas diferentes es grande. De aquí se deduce que el sistema inmune debe ser capaz de generar una amplia gama de anticuerpos, cada uno con una cavidad de forma concreta. Por lo tanto, la zona que contiene la cavidad (sitio de combinación del anticuerpo) es variable de un anticuerpo a otro, mientras que el resto del anticuerpo es común a todos los anticuerpos (o más exactamente, común a todos los anticuerpos de una misma clase; ver más adelante el concepto de casos de anticuerpos). En la nota 3, se describe la estructura básica de un anticuerpo. Cada anticuerpo tiene dos sitios de unión al antígeno.

Clases de anticuerpos.

Lo dicho hasta ahora sugiere que los anticuerpos se diferencian entre sí en el sitio de unión al antígeno, siendo el resto del anticuerpo igual de unos anticuerpos a otros. En realidad, la cosa es un poco más compleja, ya que hay diferencias en la zona supuestamente igual. Según las diferencias de composición encontradas en la zona común, se han descrito cinco clases de anticuerpos (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. La nota 4 concreta algo más las diferencias que originan las clases de anticuerpos.

Función de los anticuerpos.

¿Por qué existen cinco clases de anticuerpos? ¿No sería suficiente una sola clase? No, no es suficiente una sola clase porque cada clase de anticuerpos nos protege de forma diferente. La nota 5 resume las funciones principales de cada clase de anticuerpos. Todos los anticuerpos se unen al antígeno (por el sitio de combinación del anticuerpo) pero los anticuerpos de cada clase eliminan el antígeno de forma diferente, o se han especializado en una forma de protección concreta.

¿Ejercen los anticuerpos una función adaptativa? Sin duda alguna, porque los anticuerpos contribuyen a mantener nuestro medio interno libre de componentes extraños, entre ellos de microorganismos, lo que contribuye a mantenernos sanos. Sin embargo, el mal funcionamiento de los anticuerpos causa dos tipos de enfermedades: i) alergias, cuando se origina una inflamación contra antígenos inocuos (nota 6), y ii) enfermedades autoinmunes, cuando los anticuerpos se unen a componentes propios y los dañan.

La animación [anticuerpos.swf](#) muestra el funcionamiento de los anticuerpos.

Notas.

1. La división de la inmunidad adquirida en inmunidad humoral e inmunidad celular es clásica. Sin embargo, hoy se sabe que esa clasificación no es tan nítida, ya que i) intervienen células en la generación de anticuerpos, y ii) intervienen proteínas (humores) en la generación de la inmunidad celular.
2. Los anticuerpos pertenecen a un grupo de proteínas llamado gamma-globulinas (γ -globulinas); también se les llama inmunoglobulinas.
3. La estructura básica de un anticuerpo es

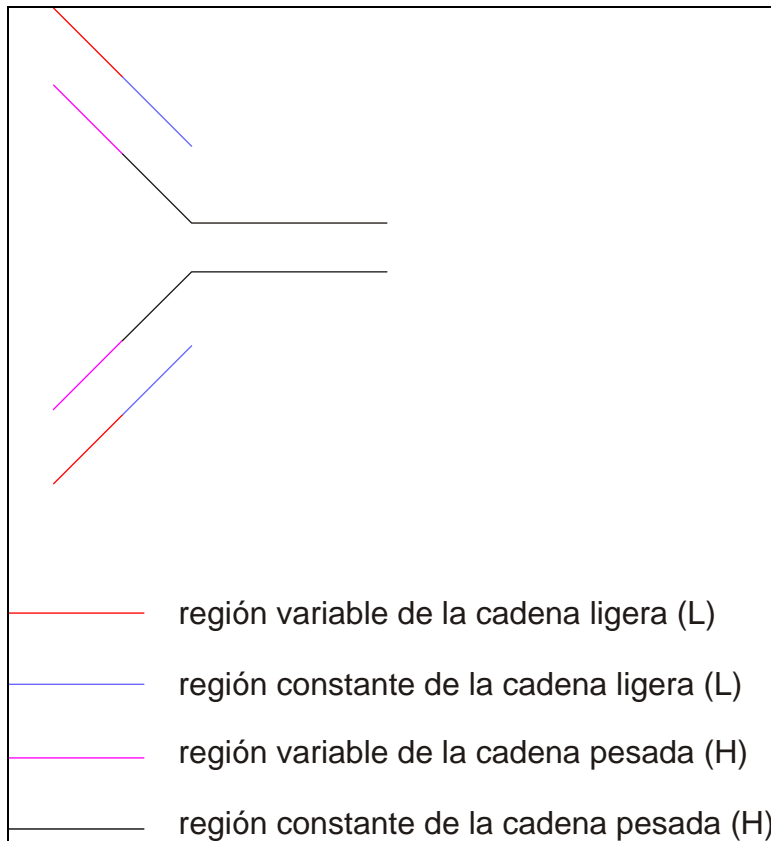


Figura I.3.2. Estructura básica de un anticuerpo.

Un anticuerpo está formado por 4 cadenas de aminoácidos: 2 cadenas cortas o cadenas L (del Inglés "Light" o ligeras) y 2 cadenas largas o cadenas H (del Inglés "Heavy" o pesadas). Cada cadena tiene una región constante (líneas azul y negro en la Figura I.3.2), igual de un anticuerpo a otro, y una región variable (líneas rojo y magenta) diferente de un anticuerpo a otro. La cavidad por donde el anticuerpo se une al antígeno (sitio de combinación del anticuerpo) se encuentra en las regiones variables de las cadenas L y H, según se muestra en esta figura:

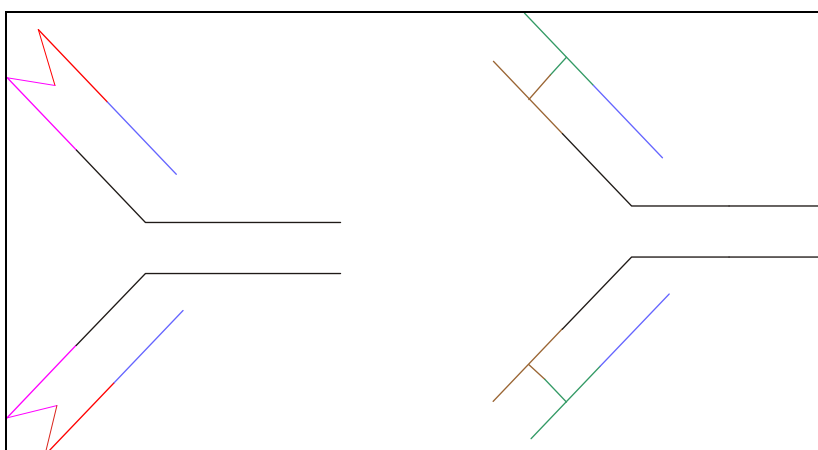


Figura I.3.3. Posición del sitio de combinación del anticuerpo.

En la Figura I.3.3, se ve que las regiones constantes de las cadenas L y H son comunes a los dos anticuerpos, mientras que las regiones variables de ambas cadenas son diferentes (diferente color) de un anticuerpo a otro.

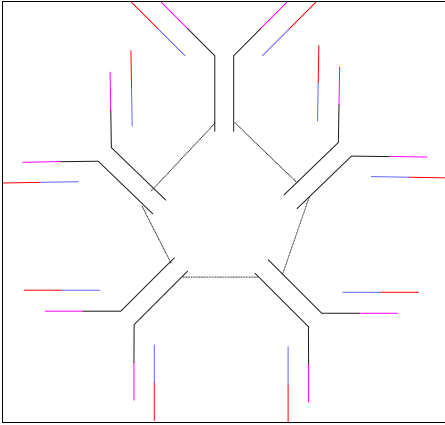


Figura I.3.5. Anticuerpo IgM.

* IgG.

Aparece después que el anticuerpo IgM. Aunque es menos eficiente que el anticuerpo IgM, immobilizando el antígeno, el anticuerpo IgG gana eficacia facilitando la ingestión del antígeno por las células fagocíticas (o fagocitos; células que ingieren partículas microscópicas). A diferencia del anticuerpo IgM, el anticuerpo IgG pasa de la sangre a los tejidos y protege a éstos. La inmunoglobulina IgG ejerce una defensa a más largo plazo que la IgM. Además, la IgG es la única clase de anticuerpos que cruza la placenta y protege al feto. La estructura de la IgG (Figura I.3.6) es la estructura simple (2 cadenas ligeras y 2 cadenas pesadas).

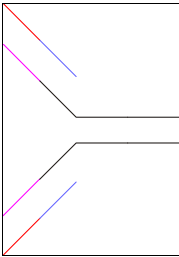


Figura I.3.6. Anticuerpo IgG.

* IgA.

La clase IgA de anticuerpos está especializada en la defensa de las mucosas (del aparato respiratorio, del aparato digestivo, etc.). Su estructura (Figura I.3.7) puede ser sencilla (2 cadenas ligeras + 2 cadenas pesadas) o dímera (dos unidades básicas de anticuerpo).

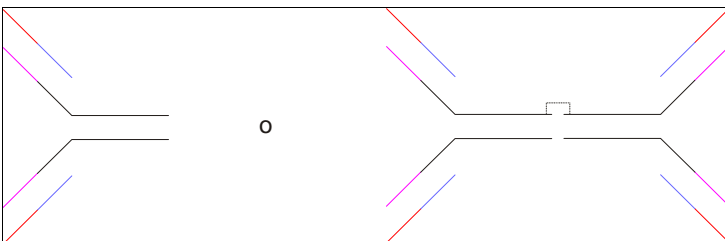


Figura I.3.7. Anticuerpo IgA.

* IgD.

Se encuentra en pequeña concentración en la sangre, y no se conoce qué función hace en la sangre. Su estructura es sencilla (Figura I.3.8).

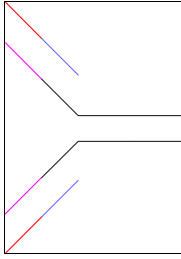


Figura I.3.8. Anticuerpo IgD.

* IgE.

Esta clase de anticuerpos está especializada en la defensa contra la invasión de lombrices. Esta es su función adaptativa, pero se ha descrito una actividad maladaptativa: Cuando la IgE nos "defiende" contra antígenos inocuos (ej. polen, proteínas de huevo, etc.) origina una forma de alergia (la reacción de hipersensibilidad inmediata). La estructura del anticuerpo IgE es sencilla (Figura I.3.9).

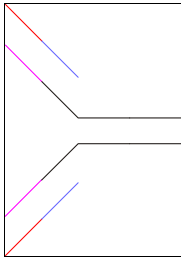


Figura I.3.9. Anticuerpo IgE.

6. Los anticuerpos contra un antígeno inocuo (alergeno) y ciertas células [basófilos de la sangre (ver Figura I.1.1) y mastocitos de los tejidos] producen una forma de alergia: La reacción de hipersensibilidad inmediata. Se llama así porque la inyección intradérmica del alergeno, en un sujeto alérgico, produce una inflamación que alcanza el máximo a los 15-30 minutos de la inyección; las otras formas de alergia tardan más tiempo en desarrollarse.

Tema I.4. El linfocito B.

En este tema, se estudiará qué es el linfocito B, qué función hace, y cual es la relación del linfocito B con los anticuerpos.

Definición de linfocito B.

¿Qué es el linfocito B? Es el linfocito que da origen a la célula plasmática (o plasmocito), la cual fabrica anticuerpos. Esquemáticamente, sería así (Figura I.4.1):

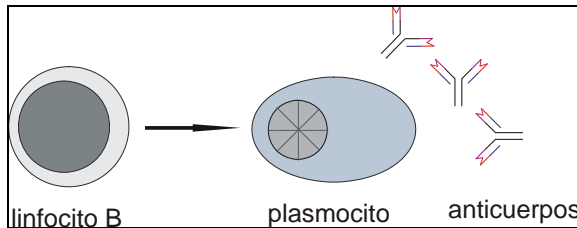


Figura I.4.1. Linfocito B, plasmocito, y anticuerpos.

Por consiguiente, el conjunto linfocito B-plasmocito-anticuerpos constituye la llamada inmunidad específica (o adquirida) humoral.

Especificidad antigénica del linfocito.

¿Cómo reconoce un linfocito a un antígeno concreto? Mediante la existencia de anticuerpos en la membrana del linfocito B (nota 1): El linfocito B de la Figura I.4.2 tiene cuatro anticuerpos idénticos (en realidad, tiene muchos más).

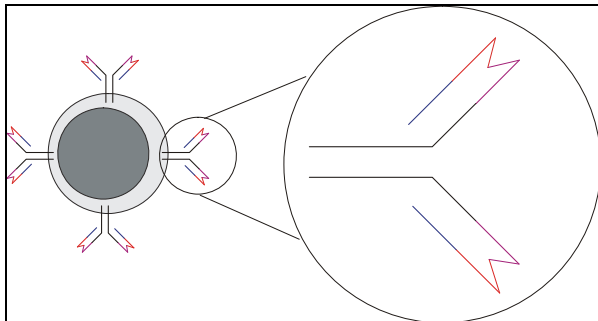


Figura I.4.2. El receptor antigénico del linfocito B.

Cada uno de los anticuerpos de membrana (también llamado receptor antigénico del linfocito B) tiene dos sitios de unión a un antígeno concreto (esquemático en el círculo de la parte derecha de la Figura I.4.2; allí encajaría un antígeno que tuviera una zona triangular, pero no una zona rectangular u otra forma geométrica diferente).

Los anticuerpos de la membrana del linfocito B son idénticos a los anticuerpos que fabrica la célula plasmática (nota 1).

Si los diversos microorganismos tienen partes con muchas formas geométricas diferentes, ¿quiere esto decir que el sistema inmune tiene muchos linfocitos B, y que los anticuerpos de membrana de cada linfocito B reconocen a un antígeno diferente? Efectivamente, eso es lo

que sucede; la animación siguiente [seleccionAg.swf](#) muestra esquemáticamente cómo un

antígeno dado selecciona un linfocito B (sólo se muestra un anticuerpo de membrana, pero hay muchos mas en la realidad).

Generación de anticuerpos.

Hemos visto como el linfocito B reconoce al antígeno, pero aun no sabemos como se genera un número suficiente de anticuerpos para eliminar el antígeno (nota 2). La forma de llevar a cabo este proceso es transformar el linfocito en una célula especializada en síntesis y secreción de anticuerpos: Esta célula es la célula plasmática (o plasmocito).

Antes de que el linfocito se transforme en plasmocito, ¿es conveniente que el linfocito proliferere? Decididamente si, porque la cantidad limitada de anticuerpos que produce un plasmocito es insuficiente para eliminar un microorganismo que prolifere. El proceso completo (reconocimiento del antígeno y generación de anticuerpos contra ese antígeno) se ilustra en la Figura I.4.3:

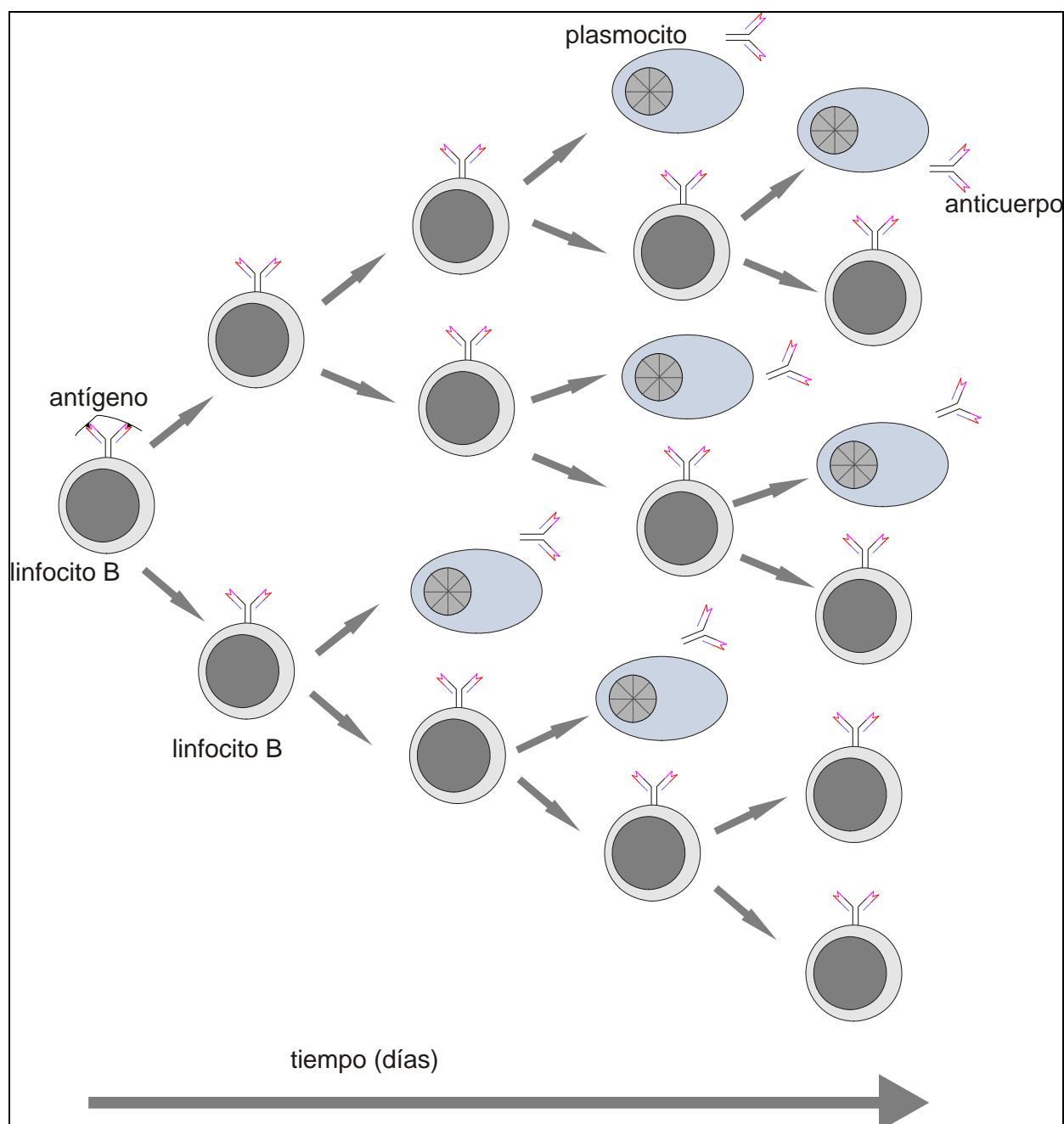


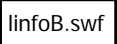
Figura I.4.3. Proliferación del linfocito B y generación de plasmocitos y de anticuerpos.

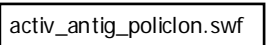
La Figura I.4.3 necesita algunas observaciones:

- i) parece que la unión del antígeno al linfocito B induce al linfocito a proliferar. Esto ocurre raramente; en la mayoría de las veces, otro linfocito (un linfocito T; ver el tema siguiente) estimula la proliferación del linfocito B que tiene el antígeno unido.
- ii) en la Figura I.4.3, el linfocito B sufre 4 ciclos de proliferación: en realidad, el linfocito B sufre muchos más ciclos de proliferación.
- iii) en el segundo, tercero, y cuarto ciclo de proliferación, algunos linfocitos proliferan, mientras que otros se transforman en plasmocitos: Siempre queda una reserva de linfocitos en caso de que ocurra un segundo encuentro con el antígeno.
- iv) el proceso descrito en la Figura I.4.3 tarda días en llevarse a cabo, por lo que la protección suministrada por los anticuerpos no está disponible en el momento de la infección. Además, los anticuerpos producidos son efectivos contra el antígeno que se unió al linfocito B, pero no contra otro antígeno.

Respuesta inmune primaria y secundaria.

La Figura I.4.3 indica lo que ocurre tras un primer encuentro del linfocito B con el antígeno: El conjunto de sucesos es la respuesta inmune primaria. Se observa en la Figura I.4.3 que un solo linfocito B ha generado 4 linfocitos (se ven a la derecha de la figura), aunque en la realidad se generan muchos más linfocitos. Estos linfocitos hijos (células de la memoria) quedan a la espera de otro encuentro con el mismo antígeno. Cuando este encuentro se produce, hay no solo un linfocito B, sino cuatro (en la realidad muchos más) que repiten el proceso de la Figura I.4.3. Por consiguiente, la cantidad de anticuerpos producida en la respuesta inmune secundaria es mayor que la cantidad producida en la respuesta inmune primaria (nota 3). Esto explica que muchos protocolos de vacunación consten de dos o más inyecciones de antígeno.

La animación  muestra la activación del linfocito B por antígenos; la animación

 muestra las diferencias entre la activación antigénica y policlonal del linfocito B.

Notas.

1. En realidad, la inmunoglobulina de la membrana del linfocito B presenta pequeñas diferencias de estructura con respecto a los anticuerpos. No obstante, se considerará en este libro que las inmunoglobulinas de la membrana son anticuerpos.
2. Antes de la inmunización, están los anticuerpos de la membrana del linfocito B, pero esos anticuerpos son insuficientes para eliminar el antígeno (por ejemplo, en una infección, las bacterias se multiplican rápidamente, por lo que se requiere una gran cantidad de anticuerpos).
3. Que la respuesta secundaria de anticuerpos sea mayor que la primaria depende de la clase de anticuerpos. La Figura I.4.4 ilustra las respuestas primaria y secundaria para los anticuerpos de clase IgM e IgG:

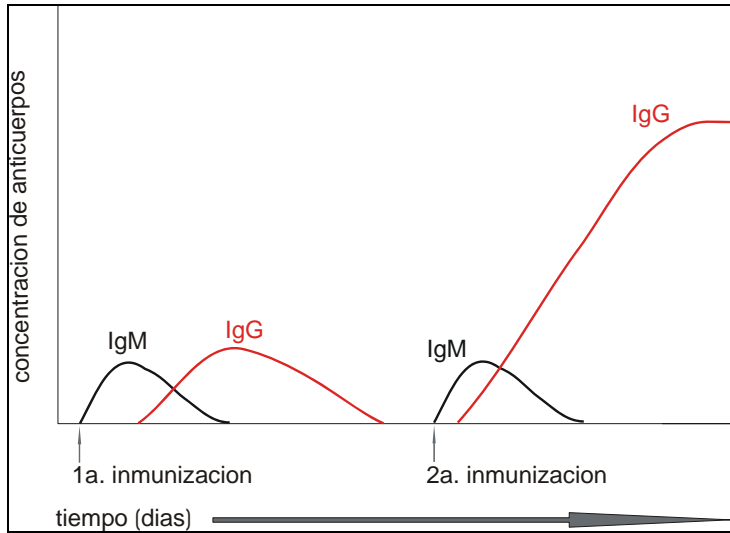


Figura I.4.4. Respuesta de anticuerpos primaria y secundaria.

La cantidad de IgM es la misma tras la segunda inmunización que tras la primera inmunización, pero la cantidad de IgG es mayor tras la segunda inmunización que tras la primera.

Tema I.5. La inmunidad adquirida celular.

Necesidad de la inmunidad adquirida 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 (solos o con la ayuda de los fagocitos y del complemento; nota 1) 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 una célula viva)
- b) haciéndose resistentes a la acción de los anticuerpos [solos o con la colaboración de los fagocitos o del complemento (nota 1); esto quiere decir que i) los microorganismos son ingeridos por las células fagocíticas, pero no son digeridos, con lo que los microorganismos permanecen vivos), o ii) los microorganismos no son destruidos por el complemento].

Hay microorganismos que reúnen las características *a* y *b* (por ejemplo, el bacilo de la tuberculosis).

¿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; nota 2), 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).

Definición de linfocito T.

¿Qué es un linfocito T? Es un linfocito generado en el timo (nota 3) a partir de una célula precursora proveniente de la médula ósea; de aquí el nombre de linfocito T (T de timo). [En los mamíferos, el linfocito B se genera en la médula ósea ("Bone marrow" en Inglés) y de aquí el nombre de linfocito B.]

Clases y función de los linfocitos T.

Se han descrito dos grandes grupos de linfocitos T: Linfocitos T CD4⁺ y linfocitos T CD8⁺ (nota 4), y los linfocitos de cada grupo ejercen funciones diferentes:

- * 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 I.4.3 del Tema I.4), ii) una función efectora: activan los monocitos y los macrófagos para que destruyan más microorganismos (inmunidad mediada por células).

El receptor antigénico del linfocito T.

El linfocito B reconocía el antígeno mediante los anticuerpos presentes en la membrana del linfocito, pero ¿qué receptor utiliza el linfocito T (CD4⁺ o CD8⁺) para reconocer el antígeno?

No es un anticuerpo, sino un grupo de proteínas, entre ellas el marcador CD3; dos de esas proteínas forman una cavidad donde puede encajar un pequeño polipéptido (el antígeno) unido, en la superficie de una célula, a unas proteínas llamadas complejo mayor de histocompatibilidad. La Figura I.5.1 ilustra esta idea.

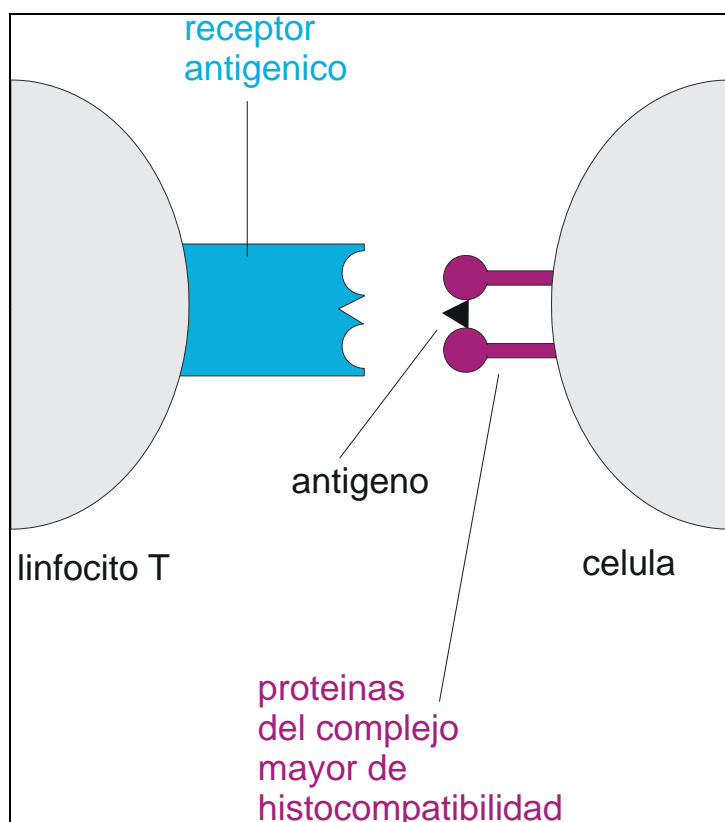


Figura I.5.1. La unión del antígeno al receptor antigénico del linfocito T.

De lo dicho antes, hay dos puntos a considerar: i) el linfocito T reconoce polipéptidos (secuencia de pocos aminoácidos), que pueden ser fragmentos de un antígeno complejo (ej. un virus, una bacteria), y ii) el linfocito T no reconoce polipéptidos libres, sino polipéptidos unidos a proteínas en la superficie de una célula.

El linfocito T en acción: citotoxicidad específica.

El linfocito T CD8+ maduro está especializado en destruir células infectadas por virus (también destruye células tumorales y células transplantadas de otro sujeto). Ahora bien, la generación del linfocito T citotóxico (linfocito T CD8+ maduro) sigue un curso paralelo a la generación del plasmocito (Figura I.4.3): En esa figura, se han de hacer los cambios siguientes: i) las células de la columna izquierda son linfocitos T CD8+ en vez de linfocitos B, ii) el linfocito T CD8+ que va a ser activado se une a un polipéptido (por ejemplo, de un virus) en la superficie de la célula infectada, iii) tanto el linfocito B como el linfocito T CD8+ necesitan la ayuda del linfocito T CD4+ para proliferar, iv) en la última columna de la derecha, aparecen dos linfocitos citotóxicos (en vez de dos plasmocitos) y cuatro linfocitos T CD8+ de memoria (en vez de 4 linfocitos B de memoria).

El plasmocito destruía el antígeno mediante anticuerpos, pero ¿cómo lo hace el linfocito T citotóxico? Mediante un contacto célula a célula: El receptor antigénico del linfocito T citotóxico se une a los péptidos antigénicos presentes en la célula infectada y, a continuación, el linfocito T citotóxico destruye la célula infectada mediante al menos dos mecanismos. Después, el linfocito T citotóxico se separa y busca otra célula infectada.

La animación  muestra el funcionamiento del linfocito T CD8+.


El linfocito T en acción: la inmunidad mediada por células.

Una función del linfocito T CD4+ es activar ciertas células fagocíticas (monocitos, macrófagos; Figura I.1.1) para que puedan digerir microorganismos que antes de la activación no eran digeridos. El proceso requiere la generación de células T CD4+ efectoras y es paralelo al descrito en la Figura I.4.3. para la generación de plasmocitos. En la I.4.3. hay que cambiar esto: i) los linfocitos de la columna de la izquierda son linfocitos T CD4+, en vez de linfocitos B, ii) la unión del antígeno al receptor del linfocito T CD4+ se hace cuando el antígeno es expuesto en la membrana de unas células especializadas en la presentación del antígeno (células presentadoras de antígeno profesionales), iii) para proliferar, el linfocito T CD4+ tiene que recibir la ayuda de la célula presentadora de antígeno, iv) en la última columna de la derecha, aparecerían 4 linfocitos T CD4+ de memoria y 2 linfocitos T CD4+ efectores.

Los linfocitos T CD4+ efectores secretan pequeñas proteínas (citocinas, ver Tema I.6) que i) atraen monocitos/macrófagos al lugar donde se encuentra los linfocitos (y el antígeno), ii) activan esos monocitos/macrófagos (es decir, aumentan la capacidad digestiva de esas células, de forma que las células ingieren y digieren los microorganismos, lo que lleva a la eliminación de los microorganismos).

Cuando se inyecta, en la piel de un sujeto que ha tenido contacto con un antígeno apropiado, el antígeno, se produce, por el mecanismo que se acaba de describir, una inflamación de curso lento (tarda entre 24 y 48 horas en alcanzar el máximo); esta reacción recibe el nombre de reacción de hipersensibilidad retardada. Un ejemplo típico es la reacción cutánea a la tuberculina (una proteína secretada por el bacilo de la tuberculosis), aunque la reacción de hipersensibilidad retardada se da en infecciones y en algunas alergias.

La animación  muestra la activación y las funciones del linfocito T CD4+; la

animación  muestra esquemáticamente como es la reacción de hipersensibilidad retardada.

Notas.

1. En este libro no se hablará del complemento. Es un conjunto de proteínas que cuando se activan (por los anticuerpos o por otros factores) ejerce los efectos siguientes: i) inflamación, ii) atracción de otras células, iii) daño en la membrana de antígenos particulados (células, microorganismos), iv) facilita la ingestión del antígeno por las células fagocíticas (polimorfonucleares y monocitos; ver Tema I.1).

Además, ciertos anticuerpos, de la clase IgG, facilitan la ingestión del antígeno por las células fagocíticas.

Hay, no obstante, microorganismos que i) su membrana no es dañada por el complemento, e ii) son ingeridos por las células fagocíticas, pero no son digeridos, con lo que vuelven a estar libres al cabo del tiempo.

2. Los monocitos (ver Figura I.1.1) y los macrófagos pertenecen a la misma línea celular: cuando los monocitos de la sangre se establecen en los tejidos, reciben el nombre de macrófagos.

3. El timo es un órgano situado detrás del esternón, en la parte alta del tórax. Con el tiempo, va disminuyendo de tamaño y, después de la pubertad, solo queda una pequeña parte del tamaño del timo al nacimiento. El timo tiene dos funciones: i) generación de linfocitos T, y ii) función endocrina (secreción de hormonas tímicas).

4. CD son las iniciales de "cluster of differentiation" (grupo de diferenciación). La nomenclatura CD (CD seguido de un número) se utiliza para nombrar componentes de la membrana de las células (el número que sigue a CD indica el orden en que ese componente fue identificado).

Algunas proteínas CD son únicas para una clase de células y por eso se utilizan para identificar las células de esa clase (se dice que son marcadores de esas células); así, todos los linfocitos T (pero no otras células) tienen el marcador CD3 (son CD3+), los linfocitos T CD4+ tienen los marcadores CD3 y CD4, los linfocitos T CD8+ tienen los marcadores CD3 y CD8, y los linfocitos B tienen el marcador CD19 y la inmunoglobulina de membrana.

Tema I.6 .Diversas cuestiones de inmunología.

En este tema, se tratan diversos aspectos que no se han tratado e los temas anteriores y se da, al final del tema, un resumen del funcionamiento del sistema inmune.

Citocinas.

¿Qué son las citocinas? (o citoquinas, depende de 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, y del linfocito T CD8+, mediante la secreción de citocinas que alcanzan la membrana de los linfocitos diana (B y T CD8+) y los inducen a proliferar.

Una clasificación obsoleta de las citocinas.

En muchos libros de texto de Inmunología aparece una clasificación de las citocinas según las células que las producen:

- * linfocinas (o linfoquinas): citocinas producidas por los linfocitos
- * monocinas (o monoquinas): citocinas producidas por los monocitos (ver Figura I.1.1)
- * interleucinas (o inteleuquinas): citocinas producidas por leucocitos y que actúan sobre otros leucocitos.

Esta clasificación es obsoleta por dos razones: i) da la impresión de que las citocinas son exclusivas del sistema inmune, cuando no es así: Las citocinas son secretadas por células del sistema inmune y por células fuera del sistema inmune, ii) las citocinas comunican células del sistema inmune entre si, pero también comunican células del sistema inmune con células fuera del sistema inmune; por ejemplo, algunas interleucinas son secretadas en el sistema inmune y actúan sobre neuronas hipotalámicas, dando lugar a alteraciones neuroendocrinas y conductuales (Tema II.1).

A pesar de que la clasificación anterior es obsoleta, los nombres (linfocinas, interleucinas, etc.) se continúan usando, por lo que es conveniente estar familiarizado con ellos.

Función de algunas citocinas en la inmunidad.

¿Qué papel juegan las citocinas en la generación de la inmunidad (natural y adquirida)?

Algunas citocinas inician aspectos de la inmunidad natural:

- * la interleucina-1, la interleucina-6, y el factor de necrosis tumoral alfa producen inflamación, la respuesta de fase aguda (Tema I.2) y el comportamientos enfermo (Tema II.1)
- * la interleucina-8 atrae neutrófilos (Figura I.1.1) y linfocitos T al sitio de la infección

Algunas citocinas participan en el desarrollo de la inmunidad específica:

- * la interleucina-1 participa en la activación del linfocito T
- * la interleucina-2 mantiene la proliferación del linfocito T activado
- * la interleucina-4, la interleucina-5, y la interleucina-6 favorecen la proliferación del linfocito B y su diferenciación a célula plasmática (secretora de anticuerpos)
- * el interferón-gamma activa los macrófagos (aumenta su actividad digestiva).

Linfocitos Th1 y Th2: Una clasificación basada en las citocinas.

Los linfocitos Th son los linfocitos T CD4+; el nombre Th se debe a su función auxiliadora para los linfocitos B y T CD8+ (auxiliador, en Inglés, es "helper", y de aquí el nombre Th). Todos los linfocitos T CD4+ son de idéntico aspecto, pero unos linfocitos secretan ciertas citocinas, mientras que otros linfocitos secretan citocinas diferentes:

- * linfocitos Th1: secretan interleucina-2, factor de necrosis tumoral beta, interferón-gamma,

- * linfocitos Th2: secretan interleucina-4, interleucina-5, interleucina-6, interleucina-10, interleucina-13
- * linfocitos Th0: secretan citocinas de tipo Th1 y Th2 (por ejemplo, interferón-gamma e interleucina-4) y son los linfocitos precursores de los linfocitos Th1 y Th2,
- * linfocitos Th3: secretan la citocina factor beta transformador del crecimiento, que inhibe las respuestas de los linfocitos Th1 y Th2.

¿Cuál es la razón de la existencia de los patrones de citocinas Th1 y Th2? Pues que los dos patrones de citocinas ejercen funciones diferentes: i) las citocinas Th1 favorecen la inmunidad contra microorganismos intracelulares (inmunidad celular) y contra microorganismos que pueden ser ingeridos y digeridos las células fagocíticas (ver Tema I.1); ii) las citocinas Th2 favorecen la síntesis de ciertos anticuerpos, especialmente de la clase IgE; estos anticuerpos y los eosinófilos y mastocitos (Figura I.1.1) son eficaces en la lucha contra parásitos grandes (ej. lombrices).

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

La activación del linfocito B (Tema I.4) y la activación del linfocito T (Tema I.5) tenía lugar con la participación del antígeno (de aquí el nombre de activación antigénica) e involucraba la proliferación de aquellos linfocitos cuyo receptor antigénico se había unido al antígeno (de aquí el nombre de activación específica).

No obstante, el linfocito puede activarse por otro mecanismo diferente: la activación mitogénica o policlonal (el porqué de de estos nombres se verá más adelante). La mejor forma de entender las diferencias entre ambas formas de activación es comparar los rasgos 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 I.4.3); la activación mitogénica se hace sin la participación del antígeno, pero con la participación de una sustancia vegetal llamada mitógeno, que induce la proliferación de los linfocitos (nota 1),
- * en la activación antigénica, un número pequeño de linfocitos (aquellos que han sido seleccionados por el antígeno) prolifera durante varios días; en la activación mitogénica, un número grande de linfocitos (en cuyos receptores antigénicos pueden encajar antígenos diferentes) prolifera durante un corto tiempo (1 o 2 días) (nota 2),
- * por consiguiente, la activación antigénica origina una gran cantidad de anticuerpos, que se unen sólo al antígeno que indujo la proliferación de los linfocitos, mientras que la activación mitogénica origina pequeñas cantidades de anticuerpos que se unen a antígenos diferentes; por ejemplo, en la Figura I.6.1 de la nota 1, la activación antigénica del linfocito A genera muchos anticuerpos que se unen al antígeno de forma triangular (y ningún anticuerpo que se une a antígenos de forma rectangular o circular), pero la activación mitogénica de los linfocitos A y D genera unos pocos anticuerpos que se unen al antígeno de forma triangular, y unos pocos anticuerpos que se unen al antígeno de forma rectangular. Si los linfocitos activados por mitógenos son linfocitos T, se genera una gran cantidad de citocinas.

Hasta ahora hemos hablado de los mitógenos en abstracto, pero ¿tienen los mitógenos "nombre y apellidos"? En efecto, lo tienen:

- * el lipopolisacárido de ciertas bacterias es un mitógeno para el linfocito B del ratón
- * la proteína A de ciertas bacterias es un mitógeno para el linfocito B humano
- * las proteínas vegetales fitohemaglutinina, concanavalina A, y "pokeweed" (esta última también se dice así en Castellano) son mitógenos del linfocito T (humano y del ratón), aunque el "pokeweed" es un mitógeno del linfocito T y del linfocito B.

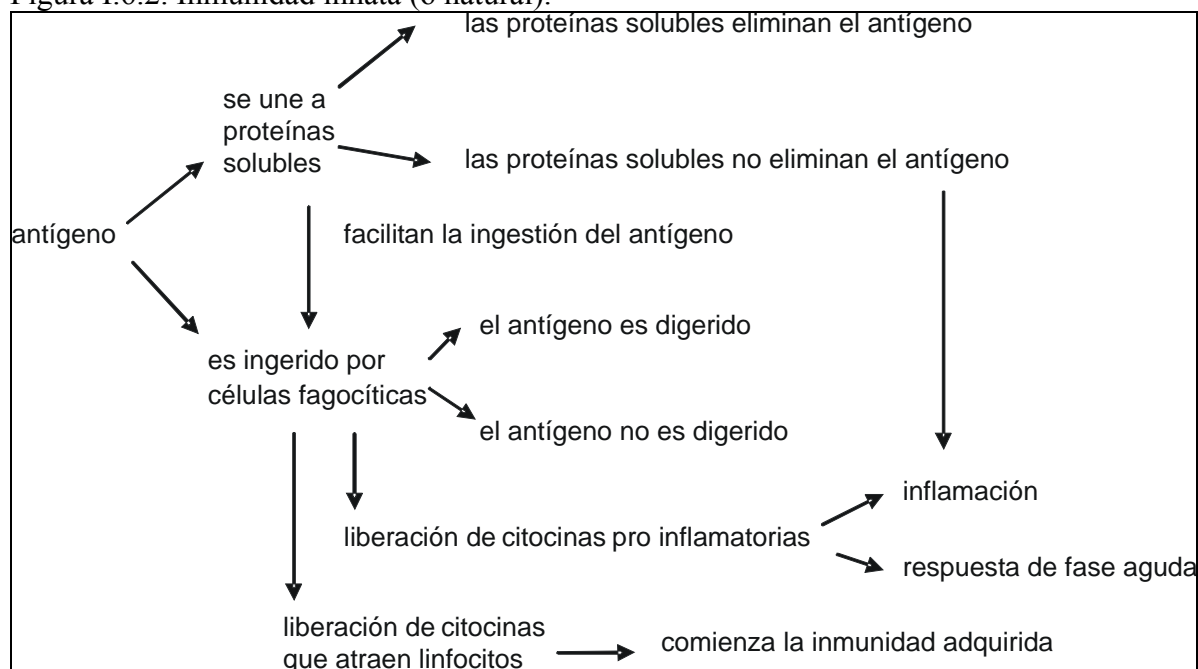
Un comentario sobre la prueba de la activación mitogénica de los linfocitos.

La prueba de la activación linfocitaria por mitógenos (también llamada "test de la transformación linfocitaria" o "transformación blastogénica") se utiliza en el laboratorio clínico (como una estimación de la capacidad proliferativa del linfocito) y en muchos estudios de Psiconeuroinmunología. En este caso (estudios de Psiconeuroinmunología), hay que llevar cuidado con la interpretación de los resultados obtenidos con esta prueba, ya que la prueba se hace *in vitro*, es decir, fuera del organismo y, por tanto, fuera de la regulación neuroendocrina (en otras palabras, no sabemos si i) el linfocito que prolifera en un tubo de ensayo proliferaría en la misma medida *in vivo*, ii) la cantidad de citocinas secretada por el linfocito en proliferación es la misma *in vitro* que *in vivo*, iii) algún efecto de alguna citocina (ej. inflamación) solo se conoce *in vivo*).

Resumen del funcionamiento del sistema inmune.

Las figuras siguientes (Figuras I.6.2 y I.6.3) dan una visión esquemática, y simplificada, del funcionamiento del sistema inmune en caso de contacto con un antígeno.

Figura I.6.2. Inmunidad innata (o natural).



Cuando un antígeno (en este caso un microorganismo) atraviesa la piel, se encuentra con 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 (Figura I.1.1 y Tema I.2). 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) 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 específica (Figuras I.6.3a y I.6.3b), 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, 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 I.6.3a. Inmunidad específica (o adquirida) humoral.

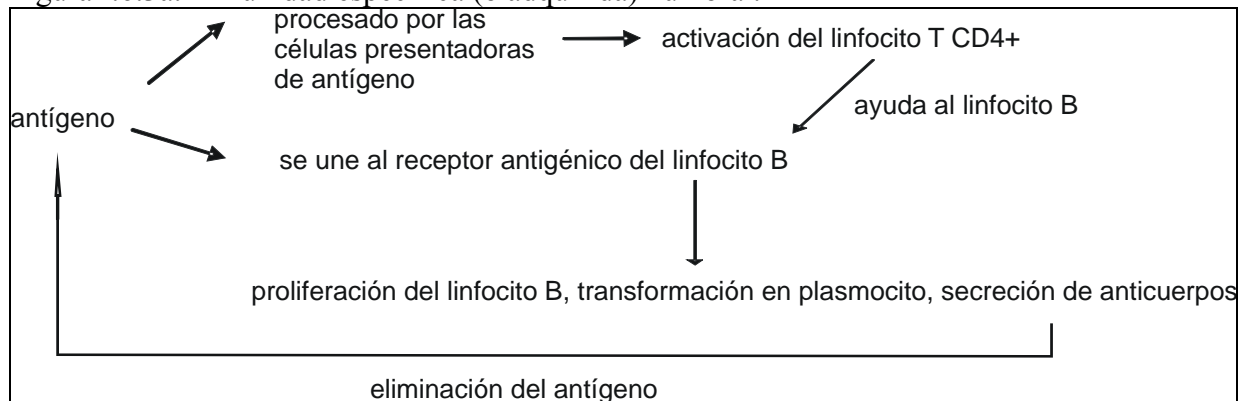
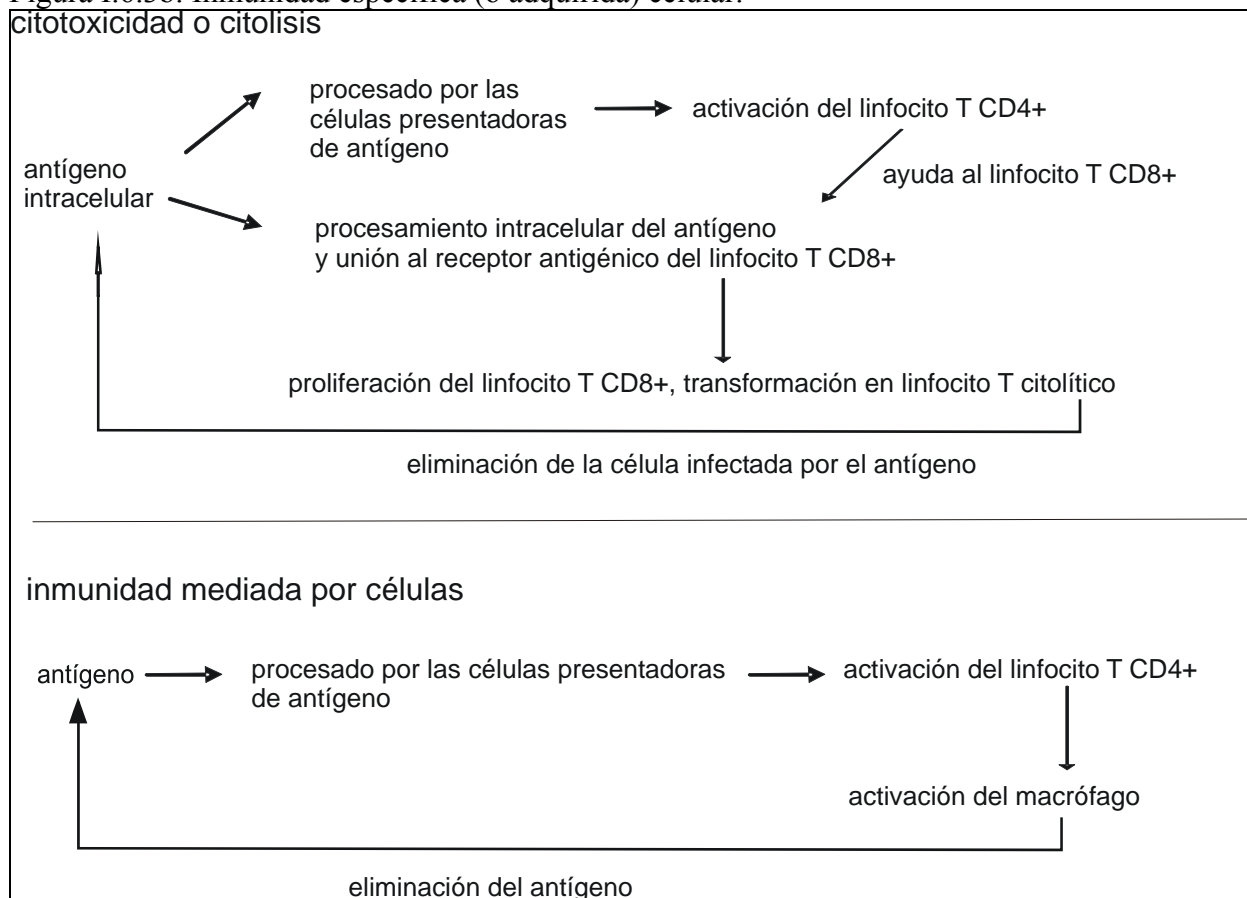


Figura I.6.3b. Inmunidad específica (o adquirida) celular.

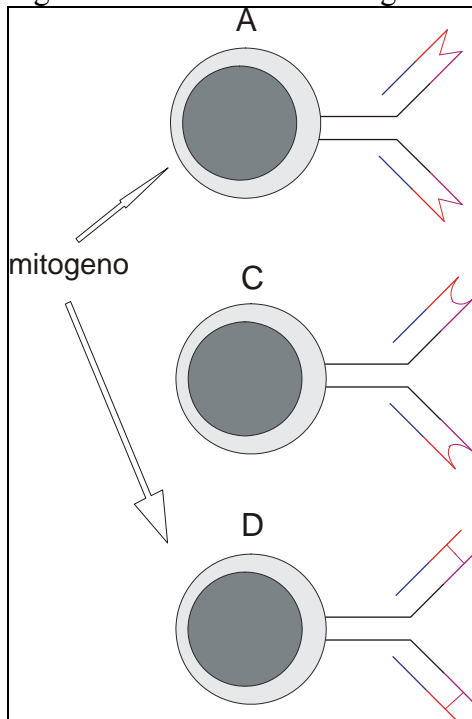


La animación [Sconjunto.swf](#) muestra una visión del funcionamiento del sistema inmune.

Notas.

1. Un mitógeno induce la proliferación de linfocitos cuyos receptores antigénicos son diferentes (es decir, en el receptor antigénico de cada linfocito encaja un antígeno diferente); por ejemplo, en la Figura I.6.1, el mitógeno estimula los linfocitos A y D; en el receptor del linfocito A encaja un antígeno de forma triangular, mientras que en el receptor del linfocito D encaja un antígeno de forma rectangular. El conjunto de células hijas formadas en la proliferación de un linfocito es un clon; como un mitógeno provoca la generación de varios clones (en la Figura I.6.1, se originan dos clones, uno proveniente del linfocito A y el otro proveniente del linfocito D), la activación mitogénica se llama también activación policlonal.

Figura I.6.1. Activación mitogénica.



2. Las cifras siguientes dan una idea del número de linfocitos movilizados en la activación linfocitaria: En un sujeto que no ha tenido contacto con un antígeno concreto, aproximadamente 1 de cada 10^5 linfocitos se une a ese antígeno y sufre la activación antigénica. Por el contrario, un mitógeno induce la proliferación de aproximadamente 30 de cada 100 linfocitos, es decir, 30000 linfocitos por 10^5 linfocitos.

Bloque II. Psicoimmunología.

Tema II.1 Influencia del sistema inmune sobre el sistema neuroendocrino y sobre la conducta.

Cuando se produce una infección, se activa el sistema inmune para combatir la infección; inicialmente entra en acción la inmunidad natural y, al cabo de unos días, se activa la inmunidad específica contra el microorganismo infectante. La pregunta básica de este tema es: ¿produce alteraciones neuroendocrinas y conductuales la activación de la inmunidad natural y específica? O, en otras palabras, cuando un individuo se infecta, ¿se producen alteraciones de la actividad de ciertas neuronas del sistema nervioso?, ¿o de la concentración de ciertas hormonas? ¿o incluso de la conducta habitual del sujeto, de forma que el sujeto se encuentra enfermo? La respuesta a estas preguntas es *si* para la inmunidad natural (es decir, la iniciación de la inmunidad natural a una infección causa alteraciones neuroendocrinas y conductuales), pero los cambios neuroendocrinos y conductuales causados por la inmunidad adquirida están menos estudiados.

Cambios neuroendocrinos y conductuales producidos por la inmunidad natural.

- * Cuando se produce una infección, ¿cómo se da cuenta el sistema inmune de la presencia de microorganismos patógenos? (nota 1). Como ya se mencionó en el Tema I.2, el organismo tiene proteínas y células que se unen a componentes concretos de los microorganismos patógenos; esta unión de las células fagocíticas a los microorganismos patógenos inicia la inmunidad natural.
- * ¿Qué ocurre después de la unión de los microorganismos patógenos a las células fagocíticas? Estas células secretan citocinas pro-inflamatorias (interleucina-1, interleucina-6, factor de necrosis tumoral alfa) que causan inflamación e inician la respuesta de fase aguda. La respuesta de fase aguda (ver Tema I.2) puede concebirse como una alteración del organismo para controlar la infección: se producen cambios de la composición del medio interno (ej. aumento de proteínas anti-microbianas), cambios neuroendocrinos, y cambios conductuales.
- * ¿Cuáles son las alteraciones neuroendocrinas causadas por las citocinas pro-inflamatorias? Las citocinas pro-inflamatorias producen un aumento de la actividad de neuronas, del sistema nervioso central, que utilizan los neurotransmisores noradrenalina, dopamina y serotonina: Se da un aumento de la actividad noradrenérgica, dopaminérgica, y serotoninérgica en el hipotálamo, hipocampo, y núcleo accumbens, así como aumento de la actividad noradrenérgica en muchas regiones cerebrales. Además, se produce la activación del sistema nervioso autónomo, simpático y parasimpático. La activación simpática (nota 2) prepara al organismo para una situación de emergencia, en la que se requiere un mayor gasto de energía para combatir la infección. La activación parasimpática tiene la finalidad de controlar una inflamación excesiva (nota 3), que sería peligrosa en si misma. La alteración endocrina mejor estudiada es la activación del eje hipotálamico-hipofisiario-adrenal (nota 4), que da por resultado un aumento de la concentración sanguínea de glucocorticoides (corticosterona en la rata; cortisol en el hombre). El objetivo del aumento de la concentración de glucocorticoides es preparar al organismo para hacer frente al estrés

de la infección, aunque la acción anti-inflamatoria de los glucocorticoides contribuye a controlar un efecto excesivo de las citocinas pro-inflamatorias.

- * ¿Qué alteraciones conductuales se producen durante la infección? Se producen alteraciones conductuales que hacen que el sujeto se sienta enfermo ("sickness behavior" o comportamiento enfermo). Estas alteraciones se pueden recordar porque ocurren en un cuadro gripal típico: fiebre, sensación de dolor (hiperalgia), malestar, disminución de la actividad, disminución de la conducta sexual, somnolencia (con sueño de ondas lentas), anorexia, dificultad cognitiva (disminución de la atención, interferencia con la memoria, etc.).
- * ¿Son beneficiosas las alteraciones descritas para el sujeto enfermo? Si, porque las alteraciones neuroendocrinas y conductuales descritas antes crean un medio ambiente favorable para el funcionamiento del sistema inmune del sujeto infectado y, al mismo tiempo, crean un ambiente desfavorable para la multiplicación de los microorganismos (nota 5). Por tanto, esas alteraciones tienen valor adaptativo, manteniendo el sujeto vivo hasta que la inmunidad específica, que se iniciará más tarde, pueda erradicar la infección. No obstante, hay que situar el comportamiento enfermo en el contexto de la vida del sujeto: Aunque es conveniente para el sujeto infectado abandonar la vida normal y adoptar el comportamiento enfermo, una situación de emergencia puede hacer que el sujeto abandone temporalmente el comportamiento enfermo (ej., a pesar de que el sujeto tiene pocas ganas de moverse, un incendio hace que el sujeto abandone la zona de peligro).
- * ¿De qué manera se producen las alteraciones descritas? Una infección ocurre normalmente en la periferia (fuera del sistema nervioso central), mientras que muchas de las alteraciones neuroendocrinas y conductuales descritas antes se originan en el sistema nervioso central. Por consiguiente, se plantea la cuestión de cómo los productos secretados en la periferia, en respuesta a la infección, ejercen su influencia en el sistema nervioso central. Se han propuesto varios mecanismos que pueden agruparse, a grosso modo, en dos grupos: acción a través del sistema nervioso, y acción a través de la circulación sanguínea; el primero es más rápido, mientras que el segundo es más lento (nota 6).

Por cualquiera de los mecanismos anteriores, las células del sistema nervioso central (células endoteliales de los vasos sanguíneos, microglía, o incluso neuronas) son inducidas a secretar mediadores, o citocinas pro-inflamatorias, que alcanzan diversas estructuras centrales (ej. hipotálamo) y originan las alteraciones neuroendocrinas y conductuales.

La animación [citocinasproinf.swf](#) muestra como el efecto de las citocinas pro-inflamatorias alcanza el sistema nervioso central.

El sistema inmune como órgano sensorial.

¿Es posible que el sistema inmune se comporte como otro órgano de los sentidos? Se ha propuesto que el sistema inmune informa al cerebro (sistema nervioso central) de aspectos de una infección no percibidos por los sentidos clásicos; así, los microorganismos no se detectan por los sentidos, aunque sí por el sistema inmune, y éste informa al cerebro de la respuesta inmune subsiguiente contra los microorganismos infectantes.

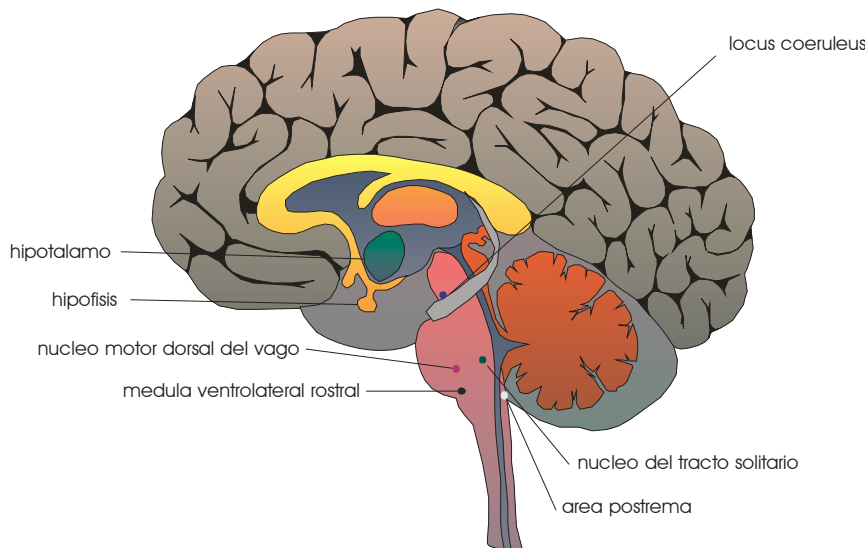
Secreción de hormonas y neuropéptidos por las células del sistema inmune.

Se sabe que las hormonas son secretadas por células especializadas; por tanto, no es de esperar que las células del sistema inmune secreten hormonas. Sin embargo, se sabe que las células del sistema inmune pueden secretar diversas hormonas y péptidos, entre ellos, las

hormonas de la hipófisis (anterior y posterior) (nota 7). ¿Qué sentido tiene que las células del sistema inmune fabriquen y secreten hormonas y péptidos?. No se sabe a ciencia cierta, aunque i) se sabe que las hormonas de origen inmune no reemplazan la función de las hormonas secretadas por la hipófisis, y ii) la cantidad de hormonas inmunes secretadas es muy pequeña, por lo que se ha sugerido que dichas hormonas controlan aspectos locales de la respuesta inmune (esta idea está apoyada por la presencia de receptores en las células del sistema inmune para diversas hormonas y péptidos).

Notas.

1. El sistema inmune reconoce la presencia de microorganismos no patógenos, o incluso de macromoléculas (proteínas, polisacáridos, etc.), pero las alteraciones neuroendocrinas y conductuales fuertes se producen cuando el microorganismo puede causar una enfermedad.
2. La activación del sistema nervioso simpático la llevan a cabo las citocinas pro-inflamatorias al actuar sobre el locus coeruleus y sobre la médula ventrolateral rostral; estas estructuras activan el sistema nervioso simpático periférico, lo que causa un aumento de la secreción de noradrenalina y adrenalina.
3. Las citocinas pro-inflamatorias estimulan el nervio vago (en la periferia), que envía impulsos nerviosos hacia el sistema nervioso central, concretamente hacia el núcleo del tracto solitario y, posiblemente, hacia el núcleo motor dorsal del vago y el área postrema. Estas estructuras envían hacia la periferia impulsos nerviosos por el nervio vago, cuyas neuronas secretan acetilcolina, que se une a los receptores nicotínicos para la acetilcolina presentes en la membrana de los macrófagos; esta interacción disminuiría la secreción de citocinas pro-inflamatorias por los macrófagos.



4. La activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal comienza cuando las citocinas pro-inflamatorias actúan sobre el hipotálamo, que secreta hormona liberadora de la corticotropina, arginina vasopresina, y urocortina. Estas sustancias alcanzan la hipófisis anterior a través de la circulación sanguínea portal de la hipófisis, donde inducen la secreción de corticotropina (hormona adrenocorticotrópica o ACTH). La corticotropina viaja por la circulación sanguínea hasta la corteza de las cápsulas suprarrenales, donde induce la secreción de glucocorticoides.

Además de las citocinas pro-inflamatorias, otras sustancias activan el eje hipotalámico-pituitario-adrenal: el factor inhibidor de la leucemia y la leptina (esta sustancia podría ser liberada del tejido adiposo por la acción de algunos componentes microbianos).

5. Durante la respuesta de fase aguda, se producen los cambios siguientes: a) se fabrican proteínas que ayudan a la ingestión de los microorganismos por las células fagocíticas, b) aumenta la concentración de proteínas que se unen a iones metálicos (hierro, cinc, etc.), haciendo que estos iones estén menos disponibles para los microorganismos, c) aumenta el número de células fagocíticas, d) la elevación de la temperatura corporal (fiebre) hace que el sistema inmune funcione mejor, y que la multiplicación de los microorganismos sea más lenta, e) el mantenimiento de la temperatura elevada supone un aumento de la producción de calor (mayor gasto energético) y una reducción de la pérdida de calor: esto último se consigue disminuyendo diversas actividades (deambulación, interacción social, actividad sexual), f) el comportamiento enfermo indica que el sujeto no debe hacer vida normal, ya que una parte de la energía se invertirá en combatir la infección.

6. Se han postulado varias vías por las que los productos secretados en la periferia, en respuesta a una infección, alcanzan el sistema nervioso central:

- i) estimulación de los nervios vagales aferentes, que envían un impulso nervioso hasta el núcleo del tracto solitario (y quizás otras estructuras cerebrales), que envía impulsos al hipotálamo, al hipocampo, y a otras estructuras, iniciando así las alteraciones mencionadas antes,
- ii) estimulación de los nervios que transmiten dolor: el impulso nervioso de estos nervios hace que las neuronas y las células de la microglía secreten, en el sistema nervioso central, citocinas pro-inflamatorias; estas citocinas actuarían sobre diversas estructuras cerebrales (ej., hipotálamo) para iniciar las alteraciones mencionadas antes,
- iii) las citocinas pro-inflamatorias cruzan la barrera hemato-encefálica (por puntos donde la barrera es más laxa o mediante transporte activo), ejerciendo su efecto en el sistema nervioso central,
- iv) las citocinas pro-inflamatorias inducen las células endoteliales y perivasculares a secretar mediadores (histamina, prostaglandinas, óxido nítrico) que pasan la barrera hemato-encefálica y actúan en el sistema nervioso central.

7. Las células del sistema inmune pueden secretar las siguientes hormonas y neuropéptidos:

- las hormonas de la hipófisis anterior (corticotropina, endorfina, [met]encefalina, tirotropina, hormona luteinizante, hormona estimuladora del folículo, prolactina, hormona del crecimiento)
- las hormonas de la hipófisis posterior (oxitocina, arginina-vasopresina)
- algunas hormonas hipotalámicas (hormona liberadora de la corticotropina, hormona liberadora de la hormona del crecimiento, hormona liberadora de la hormona luteinizante)
- otros péptidos (neuropéptido Y, péptido intestinal vasoactivo, sustancia P, somatostatina, etc.).

Tema II.2. Modificación de la respuesta inmune por condicionamiento clásico.

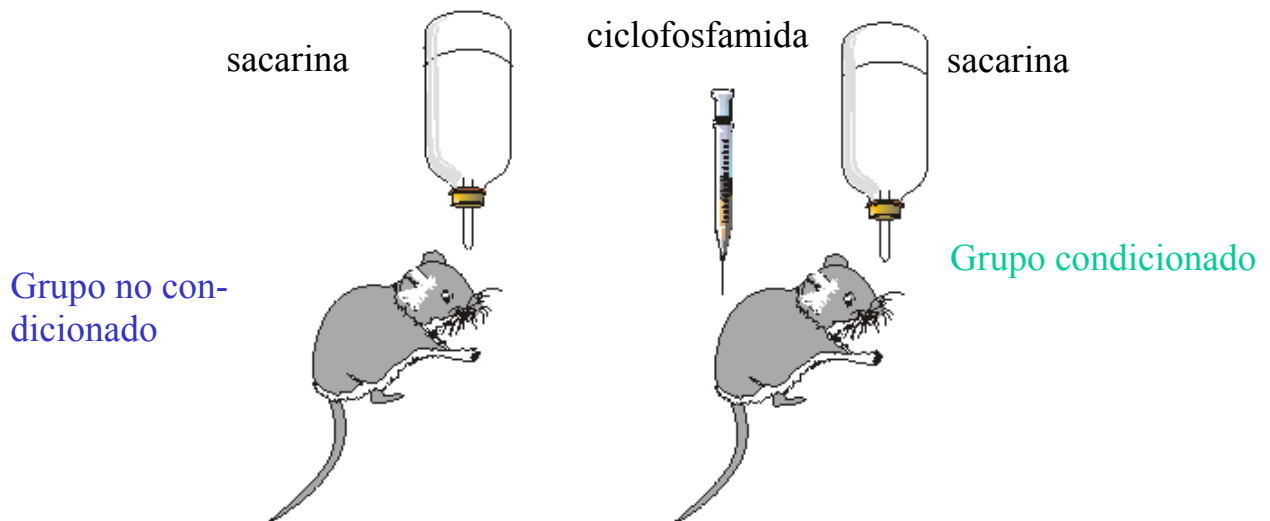
En este tema, se contestarán las preguntas siguientes: i) ¿puede la intensidad de la respuesta inmune ser modificada por condicionamiento clásico? o, en otras palabras, ¿es posible que un estímulo inmunológicamente neutro (ej. un sabor) se asocie con el efecto de un fármaco inmunosupresor, de forma que la presentación del estímulo neutro (ej. el sabor anterior), sin el fármaco, cause un descenso de la respuesta inmune? ii) si al tiempo de la inmunización, el sujeto se expone a un estímulo inmunológicamente neutro, ¿es posible que se establezca una asociación entre la inmunización y el estímulo neutro, de forma que una segunda exposición al estímulo, en ausencia del antígeno, evoque una especie de respuesta inmune secundaria?. Al final del tema, se mencionarán algunos hechos que impiden, por ahora, la aplicación clínica del condicionamiento clásico de la respuesta inmune.

Modificación de la respuesta inmune mediante condicionamiento clásico: Efectos inmunofarmacológicos condicionados.

¿Puede un estímulo inmunológicamente neutro asociarse con el efecto inmunosupresor de un fármaco, de forma que el estímulo neutro imite el efecto del fármaco (produzca un descenso de la respuesta inmune)? La respuesta es si, y se presenta a continuación un experimento clásico que demuestra ese efecto. Este experimento fue hecho, en 1975, por Rober Ader y Nicholas Cohen, y todavía permanece como un experimento típico en este campo. Sin embargo, el experimento de Ader y Cohen se entiende mejor si se repasa primero el condicionamiento de aversión al sabor.

La figura siguiente (Figura II.2.1) muestra un diseño de condicionamiento de aversión al sabor:

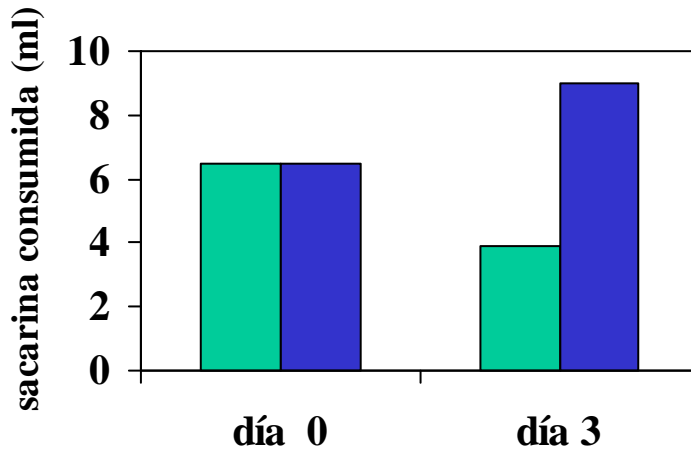
Figura II.2.1



Hay dos grupos de ratas: Las ratas del grupo condicionado beben una disolución de sacarina (un sabor nuevo para las ratas) y, a continuación, reciben una inyección de un fármaco, en este caso ciclofosfamida, que produce molestias gastrointestinales; las ratas del grupo no-

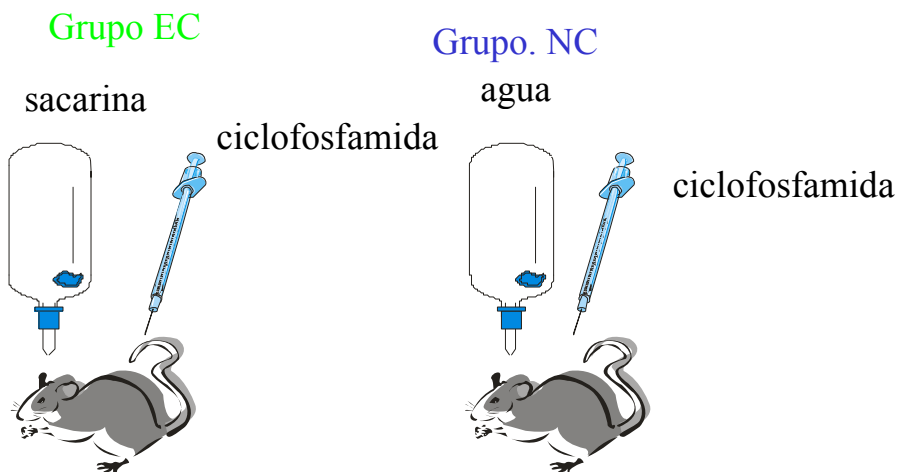
condicionado beben sacarina y no son inyectadas con ningún fármaco. Las ratas del grupo condicionado asocian el sabor dulce de la sacarina (que es el estímulo condicionado) con el malestar causado por la ciclofosfamida (que es el estímulo incondicionado), de forma que si se da sacarina a estas ratas, tres días después de la inyección de ciclofosfamida, las ratas beben poco (¿quizás anticipando las molestias gastrointestinales?): Las ratas han desarrollado aversión al sabor de la sacarina. La figura siguiente (Figura II.2.2) muestra el consumo de sacarina de los dos grupos de ratas (grupo condicionado en verde; grupo no-condicionado en azul):

Figura II.2.2

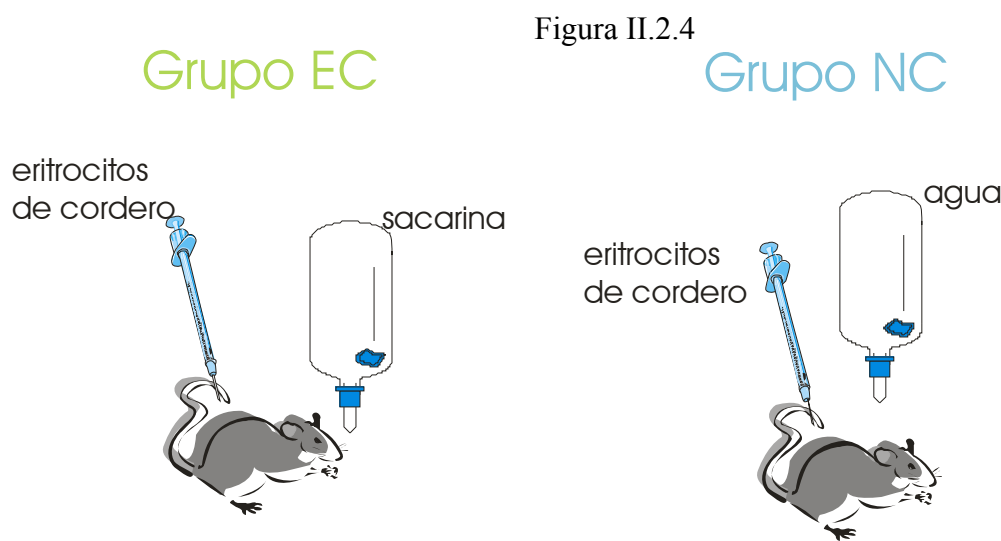


¿Y que tiene que ver el condicionamiento de aversión al sabor con la inmunidad? Pues que la ciclofosfamida es un fármaco inmunosupresor (que disminuye la producción de anticuerpos tras la inmunización), con lo que las ratas del grupo condicionado asocian el sabor dulce de la sacarina con un descenso de la inmunidad. El experimento siguiente (Figura II.2.3), llevado a cabo por Ader y Cohen, comprueba la reducción de la respuesta de anticuerpos causada por la sacarina:

Figura II.2.3

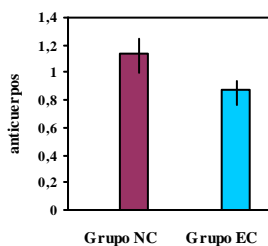


El experimento requiere, como mínimo, dos grupos: Las ratas del grupo EC (estímulo condicionado) beben una disolución de sacarina y, a continuación, son inyectadas con ciclofosfamida (este es el grupo experimental); las ratas del grupo NC (no condicionado) beben agua (una bebida conocida para las ratas) y, a continuación, son inyectadas con ciclofosfamida (este es el grupo control, ya que las ratas no asocian el agua con el efecto de la ciclofosfamida). Al cabo de unos días, se ha de comprobar que las ratas han desarrollado aversión al sabor y descenso de la inmunidad. La forma de comprobar que las ratas sufren un descenso de su inmunidad tras beber sacarina es inmunizar las ratas y, a continuación, hacer que beban sacarina: El sabor dulce (estímulo condicionado) evoca el efecto de la ciclofosfamida (estímulo incondicionado), es decir, el sabor de la sacarina evoca un descenso de la inmunidad. Este descenso se evidencia midiendo, al cabo de unos días, la concentración sanguínea de anticuerpos contra el antígeno inyectado. El dibujo siguiente (Figura II.2.4) muestra lo que se acaba de explicar:



Las ratas del grupo EC (condicionado) son inmunizadas con glóbulos rojos de cordero (con lo que el sistema inmune de estas ratas creará anticuerpos anti-eritrocitos de cordero) y beben sacarina (que evocará el efecto inmunosupresor de la ciclofosfamida). Las ratas del grupo NC (no condicionado) son inmunizadas con glóbulos rojos de cordero (con lo que el sistema inmune de estas ratas creará anticuerpos anti-eritrocitos de cordero) y beben agua (que no evocará el efecto de la ciclofosfamida). Por consiguiente, se espera que las ratas del grupo EC produzcan menos anticuerpos anti-glóbulos rojos de cordero que las ratas del grupo NC. La figura siguiente (Figura II.2.5) muestra la concentración sanguínea de anticuerpos a los seis días de la inmunización:

Figura II.2.5



Como era de esperar, las ratas condicionadas y expuestas al estímulo condicionado han producido menos anticuerpos anti-glóbulos rojos de cordero que las ratas no condicionadas, y

este hallazgo se considera como prueba de que la respuesta de anticuerpos puede ser modificada por condicionamiento clásico.

Se observa que la respuesta de anticuerpos se ha condicionado por medio de un fármaco inmunosupresor (ciclofosfamida): El condicionamiento de la respuesta inmune realizado a través de fármacos inmunosupresores recibe el nombre de efecto inmunofarmacológico condicionado.

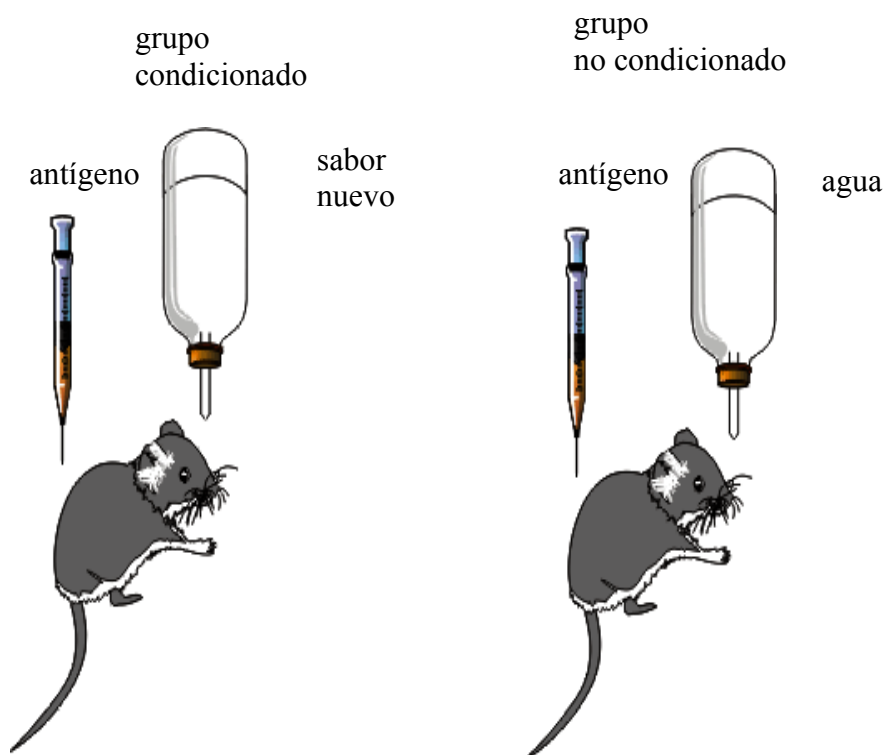
La animación [condicionamiento.swf](#) muestra el experimento de Ader y Cohen.

El experimento descrito fue pionero, pero hay que preguntarse si se han hecho experimentos adicionales posteriores; la respuesta es sí, y en esos experimentos se han modificado las diversas variables (naturaleza de los estímulos condicionado e incondicionado, etc.) del experimento original (la nota 1 indica qué variables se han modificado).

Condicionamiento de la respuesta inmune utilizando el antígeno como estímulo incondicionado.

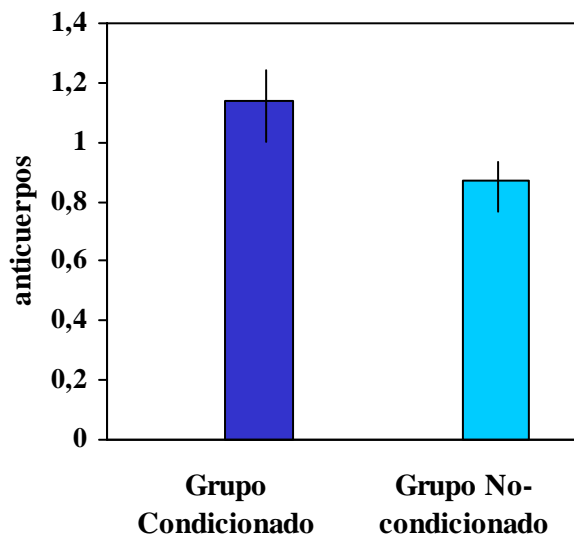
En los casos anteriores, el estímulo incondicionado era un fármaco inmunomodulador (que aumenta o disminuye la respuesta inmune); ahora bien, la inyección de un antígeno podría considerarse como un estímulo incondicionado, y la respuesta inmune subsiguiente podría considerarse como una respuesta incondicionada. Por lo tanto, se plantea la pregunta siguiente: Si se asocia un estímulo neutro (estímulo condicionado; por ejemplo, un sabor nuevo) con la inyección del antígeno, ¿se producirá un aumento de la producción de anticuerpos después de que el sujeto condicionado beba el sabor nuevo (sin inyectar el antígeno)? El experimento siguiente (Figura II.2.6) muestra un experimento típico:

Figura II.2.6



Al comienzo del experimento, las ratas del grupo condicionado beben una bebida nueva (por ejemplo, una disolución de sacarina en agua) y son inmunizadas con un antígeno (por ejemplo, la proteína ovoalbúmina (albúmina de huevo)); las ratas del grupo no-condicionado beben agua y son inmunizadas con el mismo antígeno. Al cabo de unos días, las ratas del grupo condicionado beben otra vez la bebida nueva y son inyectadas con suero fisiológico (de esta manera se evoca la acción del estímulo incondicionado; es decir, es como si las ratas fueran inmunizadas otra vez); las ratas del grupo no-condicionado beben agua y son inyectadas con suero fisiológico. Al cabo de unos días, se mide la concentración sanguínea de anticuerpos contra el antígeno inyectado (ej. anticuerpos anti-ovoalbúmina). La figura siguiente (Figura II.2.7) muestra los resultados obtenidos:

Figura II.2.7



Las ratas del grupo condicionado han producido más anticuerpos contra el antígeno inyectado (ej. ovoalbúmina) que las ratas del grupo no-condicionado.

Comentarios sobre el condicionamiento clásico de la respuesta inmune.

La modificación de la respuesta inmune por condicionamiento clásico tiene, en principio, varias aplicaciones clínicas potenciales (por ejemplo, en trasplantes, en la quimioterapia anti-cancerosa, en el tratamiento de enfermedades autoinmunes); sin embargo, la aplicación clínica real, hasta la fecha, ha sido casi nula. ¿Por qué? En principio, se pueden dar tres razones:

i) posibilidad de una respuesta condicionada compensatoria. Esto quiere decir lo siguiente: En la mayoría de los experimentos descritos, las respuestas condicionada e incondicionada iban en la misma dirección [por ejemplo, en el experimento de Ader y Cohen, el efecto de la ciclofosfamida (respuesta incondicionada) era disminuir la inmunidad, y el efecto del sabor de sacarina (respuesta condicionada) era también disminuir la inmunidad], ahora bien, algunos investigadores han encontrado que la respuesta condicionada se oponía a la respuesta incondicionada [por ejemplo, en el experimento de Ader y Cohen, las ratas del grupo condicionado que habían bebido sacarina por segunda vez producían más anticuerpos que las ratas del grupo no-condicionado; en este caso, la respuesta condicionada (aumento del nivel de anticuerpos) es contraria a la respuesta incondicionada (descenso del nivel de anticuerpos)].

La aplicación clínica requiere que podamos predecir siempre si la respuesta condicionada se opone, o no, a la respuesta incondicionada (por ejemplo, si queremos reducir la

respuesta inmune en un sujeto con un trasplante, mediante condicionamiento clásico, no podemos arriesgarnos a dar el estímulo condicionado y que aumente la respuesta inmune, lo que llevaría a un rechazo más rápido del trasplante).

- ii) la alteración de la respuesta inmune obtenida por condicionamiento clásico es pequeña. Las figuras II.2.5 y II.2.7, que son representativas de experimentos reales, muestran que la diferencia en la concentración de anticuerpos de los grupos condicionado y no-condicionado es pequeña; aunque esta diferencia es estadísticamente significativa, su pequeño valor probablemente no justifica su uso en la clínica (por ejemplo, en el caso del paciente transplantado, interesa reducir bastante la respuesta inmune del paciente, a fin de que no rechace el trasplante, y esa reducción grande no se consigue mediante el estímulo condicionado solo).
- iii) la alteración de la respuesta inmune por condicionamiento clásico es un fenómeno no generalizable. Aunque hay artículos, publicados en revistas científicas, que dicen haber condicionado diversas respuestas inmunes (producción de anticuerpos, actividad de las células NK, etc.), otros investigadores no han podido reproducir alguno de esos hallazgos. Para aplicar un fenómeno en la clínica, hemos de estar seguros de que ese fenómeno se da en la mayoría de los pacientes, o en todos ellos (por ejemplo, en el caso de un paciente transplantado, no podemos arriesgarnos a que el estímulo condicionado, que tendría que disminuir la inmunidad, no la reduzca en ese paciente, con lo que el paciente rechazará el trasplante).

Notas.

1. Después del experimento pionero de Ader y Cohen (1975), se han llevado a cabo diversas variaciones de ese experimento, en las que se han modificado las variables siguientes:

- * la especie: rata, ratón, cobayo, hombre
- * el estímulo incondicionado:
 - inmunosupresores: ciclofosfamida, metotrexato, ciclosporina, morfina, suero anti-linfocito
 - inmunopotenciadores: levamisol, ácido poli-Inosínico:Citidílico, interferones
el antígeno mismo
- * el estímulo condicionado:
 - sabores: sacarina, azúcar, vainilla, ácido clorhídrico
 - olores: alcanfor, almendras
 - ambiente: música, movimiento, tacto
 - fármacos: pentobarbital
- * el antígeno: eritrocitos, proteínas, células transplantadas (normales o tumorales)
- * la respuesta inmune:
 - de anticuerpos
 - celular (hipersensibilidad retardada, rechazo de trasplantes)
 - activación del linfocito T por mitógenos
 - cociente "linfocitos T CD4+/linfocitos T CD8+"
 - número de leucocitos
 - actividad NK
 - liberación de histamina o proteasa de los mastocitos.

Por ejemplo, en el hombre, se ha utilizado un sabor extraño como estímulo condicionado, y una inyección de adrenalina como estímulo incondicionado; la inyección de adrenalina provoca un aumento de la actividad de las células NK (Natural Killer, o citotóxicas naturales), que es la respuesta incondicionada. Cuando los sujetos beben otra vez la bebida, aumenta la actividad de las células NK (respuesta condicionada), aunque no se inyecte adrenalina.

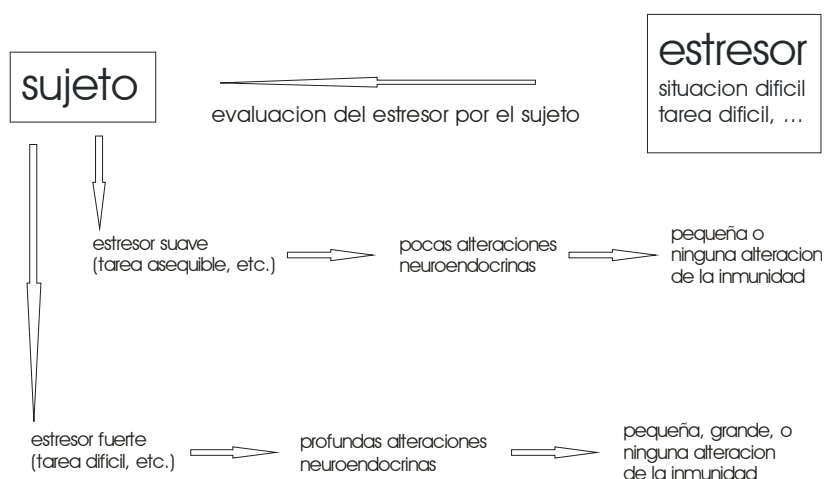
Tema II.3. Estrés e inmunidad.

En este tema, se estudiará el efecto que ejerce el estrés sobre las diversas formas de inmunidad (natural, adquirida, humoral, celular), primero en animales de laboratorio y después en el hombre. Se verá que el efecto del estrés sobre la inmunidad es variable (tanto en el animal como en el hombre), y esta conclusión se verá reforzada por el estudio de la bioquímica del estrés: Se comprobará que las diferentes sustancias producidas durante un episodio estresante ejercen efectos variables, y a veces opuestos, sobre la respuesta inmune. Este tema acabará con la cuestión de si las alteraciones neuroendocrinas y conductuales subsiguientes a una infección (Tema II.1) reflejan la adaptación al estrés que acompaña a la infección.

Concepto de estrés.

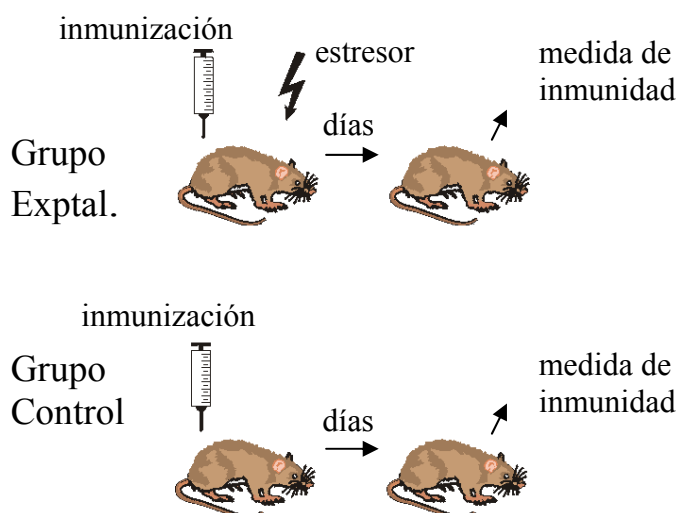
¿Qué es el estrés? Es difícil dar una definición precisa de estrés, por lo que se hará una descripción a grosso modo de una situación estresante y de las alteraciones que dicha situación produce.

Después de varios años de estudio, se tiende, en la actualidad, a considerar que el estrés se produce cuando un sujeto tiene que hacer frente a una situación difícil (que puede exceder la capacidad del sujeto para enfrentarse a dicha situación). El sujeto evalúa la dificultad de la tarea a realizar y pone en marcha cambios fisiológicos y psicológicos para llevar a cabo la tarea, o para aminorar el impacto emocional del enfrentamiento a la situación difícil; según la dificultad de la tarea, los cambios serán más o menos pronunciados. Esta concepción amplia del estrés ha sido propuesta por Richard Lazarus (nota 1). La figura siguiente ilustra las ideas anteriores:



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

¿Se ha estudiado a fondo cómo el estrés altera la inmunidad en animales de laboratorio? Si, 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 (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:

- i) naturaleza de los animales de experimentación: roedores (rata, ratón) y mamíferos mayores (corderos, monos)
- ii) 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); la nota 2 muestra algunos de los estresores utilizados
- iii) antígenos utilizados para inmunizar: 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)]
- iv) índice de inmunidad medido: se han utilizado varios índices de inmunidad (ej. respuesta de anticuerpos, actividad de células NK, inmunidad específica celular) así como sucesos que no son medidas de inmunidad, pero que están relacionados con la inmunidad (ej. susceptibilidad a una infección),
- v) 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)
- vi) 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:

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

- ii) 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?
- iii) 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.)?.

Efecto del estrés sobre la respuesta inmune en el hombre.

En el hombre, ¿disminuye sistemáticamente el estrés la inmunidad? Hasta hace relativamente poco tiempo, se consideraba que el estrés disminuía, casi siempre, la inmunidad. No obstante, desde un tiempo a esta parte el cuadro ha cambiado, ya que ahora se tiene en cuenta el tipo de estresor, el sujeto que sufre el estrés, y el tipo de respuesta inmune medida. Hoy puede afirmarse que el efecto del estrés sobre la respuesta inmune, en el hombre, es variable y depende de diversos factores.

A pesar de la variabilidad mencionada, ¿es posible dar una visión más o menos sistematizada del efecto del estrés sobre la inmunidad? En otras palabras, ¿es posible afirmar que un estresor dado disminuye la inmunidad en unas circunstancias concretas, o que aumenta la inmunidad en otras circunstancias? Todavía no, aunque los estudios más recientes tienden a considerar el efecto del estrés en función del estresor (ej. estresores de laboratorio, duelo, paro laboral, etc.), la duración del estresor (corta duración, larga duración), características de los sujetos estresados (sexo, edad, etc.), el índice de inmunidad medido (número de linfocitos por mm³ de sangre, actividad de las células NK, proliferación de los linfocitos inducida por mitógenos, etc.) (nota 3). A grandes rasgos, se podría decir que el estrés agudo se acompaña de un aumento del número de células NK y de linfocitos T CD8+, mientras que el estrés crónico se acompaña de un descenso de diversas funciones del sistema inmune (actividad de las células NK, producción de anticuerpos tras la vacunación, proliferación de los linfocitos inducida por mitógenos). No obstante, hay que tener en cuenta que i) los resultados acabados de mencionar son pequeños o moderados, no grandes, y ii) los resultados valen para la muestra en conjunto, no para cada sujeto de la muestra (dentro de la muestra, una medida de inmunidad puede ser más afectada en unos sujetos y menos en otros).

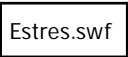
¿Tienen sentido biológico las alteraciones de la inmunidad que acompañan al estrés agudo o crónico? Se ha propuesto que las alteraciones fisiológicas en respuesta a un estresor han de tener valor adaptativo (aumentan la supervivencia del sujeto estresado o facilitan la adaptación del sujeto estresado al medio ambiente), y la respuesta inmune no sería una excepción a esta regla. Por lo tanto, tiene sentido que en un episodio de estrés agudo (ej. huida de un depredador, lucha con otro sujeto de la misma especie) se pueda producir una herida, y que, en consecuencia, se produzcan los cambios siguientes: i) los linfocitos se dirigen hacia donde puede haber una infección (ej. piel), lo que se percibiría como aumento del número de linfocitos en sangre, y ii) aumenta la inmunidad natural (más rápida que la inmunidad adquirida). Por otra parte, una situación estresante que no desaparece crea estrés crónico, lo que obliga al organismo a destinar una parte de la energía a afrontar el estrés, y esa energía está menos disponible para otras funciones fisiológicas (ej., para la respuesta inmune). En cuanto al efecto del estrés sobre la inmunidad adquirida, una de las últimas hipótesis es que el estrés tiende a desplazar el equilibrio Th1/Th2 hacia Th2 (es decir, a favorecer la inmunidad tipo Th2 sobre la inmunidad tipo Th1; ver Tema I.6). Esta hipótesis se introdujo para explicar el efecto del estrés sobre los síntomas de las enfermedades autoinmunes y alérgicas, pero hay puntos que la hipótesis no explica.

¿Se puede inferir causalidad de los estudios, en el hombre, acerca del efecto del estrés sobre la inmunidad? En general no, ya que el estresor no se ha manipulado en la mayoría de los

estudios realizados (una excepción son los estudios de los estresores de laboratorio sobre la inmunidad): En general, se ha observado una asociación entre un estresor natural y alteraciones de un índice, o varios índices, de inmunidad. Por lo tanto, las alteraciones de la inmunidad percibidas durante un periodo de estrés pueden deberse al efecto de los diversos neurotransmisores, y hormonas, secretados durante el estrés, o a causas indirectas (ej. alimentación deficiente, consumo de drogas, legales e ilegales, menor cuidado corporal, etc.). ¿Puede aumentar el estrés la susceptibilidad a contraer una enfermedad en la que participa el sistema inmune? Esta cuestión está poco investigada (nota 4), y los resultados obtenidos no permiten establecer una conclusión general; quizás, una conclusión provisional es que ciertas formas de estrés crónico están asociadas con una mayor frecuencia de infecciones de las vías respiratorias superiores (gripe, catarro).

Respuesta inmune y mecanismos efectores del estrés.

¿Se puede predecir, a partir de las alteraciones neuroendocrinas que ocurren durante el estrés, qué efecto tendrá un estresor sobre un índice de inmunidad? No, porque las alteraciones neuroendocrinas ejercen efectos variables y parcialmente conocidos sobre la respuesta inmune. Así, durante un episodio de estrés, se activa el sistema nervioso simpático, el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, y se liberan diversas hormonas y péptidos (glucocorticoides, hormona del crecimiento, péptidos opioides, etc.). De las diversas hormonas y péptidos liberados durante el estrés, se puede afirmar que los glucocorticoides (a dosis altas, que no siempre se alcanzan en un periodo de estrés) disminuyen las diferentes formas de inmunidad (específica humoral, específica celular, etc.), pero las otras hormonas ejercen efectos variables sobre la respuesta inmune, por lo que no se puede predecir, en conjunto, cómo afectarán a la respuesta inmune (la nota 5 explica cómo el sistema nervioso simpático afecta la respuesta inmune, y la nota 6 explica cómo los péptidos opioides afectan a la respuesta inmune: Se ve que el efecto de las catecolaminas y de los péptidos opioides sobre la respuesta inmune depende de muchas variables y, por tanto, no se puede predecir el efecto en general). Podría afirmarse, en general, que la respuesta inmune no se alteraría si las alteraciones neuroendocrinas fueran pequeñas o nulas, y se alteraría si las alteraciones neuroendocrinas fueran grandes.

La animación  muestra algunas alteraciones neuroendocrinas del estrés.

Estrés e inmunidad innata.

Recordemos que la iniciación de la inmunidad innata a microorganismos patógenos se acompaña de activación del sistema nervioso simpático, de activación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, y de secreción de glucocorticoides (entre otras alteraciones; Tema II.1). Por otra parte, se producen las mismas alteraciones en respuesta a una situación de estrés. ¿Es esto coincidencia? Para responder a esta pregunta, hay que preguntarse si una infección es una forma de estrés. Una infección hace que el sistema inmune intente erradicar la infección, lo cual puede alterar la homeostasis interna, y este hecho es común a la respuesta a un estresor. Ahora bien, hay que tener en cuenta que los microorganismos no son percibidos conscientemente, aunque sí por el sistema inmune, mientras que los estresores cognitivos son percibidos conscientemente.

Por consiguiente, ¿se enfrenta el organismo a un estresor cognitivo de igual forma que a una infección? Parece que se movilizan los mismos circuitos neuroendocrinos, pero con diferente intensidad: En ambos casos se produce i) activación simpática, ii) activación del eje

hipotalámico-hipofisiario-adrenal, iii) secreción de citocinas pro-inflamatorias (más en una infección que en el estrés cognitivo), con el aumento consiguiente de la concentración de proteínas de fase aguda y de la temperatura corporal (Tema II.1), iv) secreción de glucocorticoides.

Por otra parte, se ha visto antes que la respuesta a un estresor agudo conlleva la activación de algunos aspectos de la inmunidad natural. Se ha propuesto que esta activación de la inmunidad natural se produciría en anticipación de una infección durante la respuesta a un estresor físico (ejemplo en la huida o en la lucha).

Estrés, optimismo, e inmunidad.

¿Tienen los sujetos con una tendencia al optimismo (optimismo disposicional) mejor inmunidad que los sujetos con una tendencia al pesimismo? La respuesta es: Depende de las circunstancias. Si la circunstancia es una situación de estrés breve, controlable por el sujeto, o el estresor es una tarea fácil, los sujetos más optimistas tienen mejor inmunidad que los sujetos pesimistas, pero si el estrés es de larga duración, no controlable por el sujeto, o el estresor es una tarea difícil, entonces los sujetos pesimistas tienen mejor inmunidad (actividad de las células NK, reacción de hipersensibilidad retardada o inmunidad mediada por células; ver Tema I.5). Se han propuesto dos teorías para explicar estos hallazgos, pero ninguna de ellas está confirmada.

Además del optimismo disposicional, que refleja el optimismo en general, hay un optimismo enfocado a aspectos concretos de la vida (por ejemplo, buenas perspectivas acerca del estudio de la carrera de Psicología). En este caso, parece que el optimismo compensa el descenso de la inmunidad (actividad de las células NK, número de linfocitos T) causado por los estresores.

Notas.

1. El modelo de Lazarus es relativamente moderno. Anteriormente, se habían propuesto modelos más limitados, que tenían en cuenta sólo alteraciones fisiológicas o psicológicas en respuesta a la situación difícil. Uno de los modelos más antiguos, y más conocidos, es el de Hans Selye, que se centra en alteraciones neuroendocrinas causadas por la situación difícil (aumento del tono simpático y activación del eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal).

2. La tabla siguiente muestra algunos de los estresores utilizados en el estudio de la influencia del estrés sobre la inmunidad (en animales):

estresores físicos	estresores sociales	estresores psicológicos
descargas eléctricas	separación materna (1, 2)	respuestas emocionales condicionadas
nadar en agua fría	aislamiento o apiñamiento (1)	descargas eléctricas controladas o no (2)
ejercicio físico (1)	presencia de un intruso (1)	
privación de sueño (1)		
restricción de agua o comida (1)		
cirugía		
inmovilización		

(1): puede ocurrir naturalmente

(2): tiene algo de estresor físico.

3. De un estudio global reciente (año 2004) sobre la relación entre el estrés y la inmunidad, en el hombre, se obtienen los resultados siguientes:

* en el estrés agudo (ej. estrés de laboratorio de menos de 2 horas), se observa

- un aumento moderado del número de células NK en sangre

- un aumento, de pequeño a moderado, del número de linfocitos T citotóxicos
- un aumento, de muy pequeño a moderado, del número de neutrófilos sanguíneos
- un aumento, generalmente pequeño, del número de linfocitos
- un aumento, de muy pequeño a moderado, de la concentración de IgA en saliva
- un descenso pequeño de la proliferación linfocitaria inducida por los mitógenos fitohemaglutinina, concanavalina A, y "pokeweed"
- un aumento moderado de la actividad citotóxica de las células NK (que se debe al aumento del número de células NK)
- un aumento, de pequeño a moderado, de la producción de interleucina-6
- un aumento, de muy pequeño a moderado, de la producción de interferón-gamma
- * en el estrés breve natural (ej. exámenes académicos), se observa
 - un aumento, de pequeño a moderado, del número de leucocitos sanguíneos
 - un aumento, de pequeño a moderado, de la concentración de anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr
 - un descenso pequeño de la actividad de las células NK
 - un descenso, de muy pequeño a moderado, de la proliferación linfocitaria inducida por los mitógenos fitohemaglutinina y concanavalina A
 - un aumento, de muy pequeño a moderado, de la producción de interleucina-6
 - un aumento moderado de la producción de interleucina-10
 - un descenso, de muy pequeño a moderado, de la producción de interferón-gamma
- * 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 pequeño a moderado, de la actividad de las células NK (y no se aprecian alteraciones de la proliferación linfocitaria inducida por los mitógenos fitohemaglutinina, concanavalina A, y "pokeweed", ni alteraciones del número de linfocitos T CD4+ o T CD8+ en sangre)
 - desastres. Se acompañan de
 - aumento, de pequeño a moderado, de la actividad de las células NK
 - aumento, de pequeño a moderado, de la proliferación linfocitaria inducida por el mitógeno fitohemaglutinina
 - descenso, de pequeño a moderado, del número de linfocitos T CD4+
 - descenso, de pequeño a moderado, del número de linfocitos T CD8+
 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 muy pequeño a moderado, de la actividad de las células NK
 - un descenso, de muy pequeño a moderado, de la proliferación linfocitaria inducida por los mitógenos fitohemaglutinina y concanavalina A
 - un descenso, de pequeño a moderado, de la respuesta de anticuerpos a la vacuna de la gripe
 - un descenso, de pequeño a moderado, de la producción de la citocina interleucina-2.
- * 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).

- * estrés según la respuesta a los cuestionarios que evalúan el número de sucesos estresantes o el impacto de dichos sucesos estresantes. Hay que distinguir si los sujetos son mayores o menores de 55 años:
 - sujetos mayores de 55 años. La respuesta a los cuestionarios se asocia con un descenso moderado de la proliferación linfocitaria al mitógeno fitohemaglutinina y de la actividad de las células NK
 - sujetos menores de 55 años. La respuesta a los cuestionarios se asocia con un descenso pequeño de la actividad NK, pero no con un descenso de la proliferación linfocitaria al mitógeno fitohemaglutinina.

4. La relación del estrés con la tendencia a padecer enfermedades infecciosas está poco investigada, y los pocos conocimientos existentes se podrían resumir de esta manera:

- * hay una asociación pequeña entre el estrés crónico y la frecuencia y gravedad de los síntomas del catarro común (estos experimentos se han llevado a cabo en sujetos a los que se les ha instilado virus en la nariz)
- * no está clara la asociación del estrés con los brotes de herpes: Algunos estudios la han encontrado, pero otros no
- * no está clara la asociación del estrés con la susceptibilidad a enfermedades bacterianas
- * está documentada una mayor frecuencia de enfermedades en sujetos que están de luto, pero no se sabe si esa mayor frecuencia se debe al estrés mismo o otras conductas alteradas por el estrés (falta de sueño, alimentación deficiente, abuso de drogas, etc.).

5. ¿Afecta el tono simpático a la respuesta inmune? La respuesta es si, pero el efecto (aumento, descenso, o ningún cambio) depende de varios factores (índice de inmunidad medido, órgano donde tiene lugar la respuesta inmune, estado de las células que participan en la respuesta inmune, etc.), por lo que no es posible, en el momento presente, predecir como afectará el tono simpático a una respuesta inmune dada. Se presenta, a continuación, un resumen de los hallazgos al respecto.

- * Efecto de las catecolaminas sobre el número de linfocitos. Los estudios hechos con los linfocitos de la sangre humana muestran que la exposición aguda a catecolaminas, o a agonistas β -adrenérgicos, aumenta transitoriamente el número (y la actividad) de las células NK, y el número, pero no la actividad, de los linfocitos T CD8+. La exposición crónica a catecolaminas disminuye, o no afecta, el número de linfocitos. Estos hallazgos concuerdan con la elevación del número de células NK y de linfocitos T CD8+ que se da en periodos de estrés agudo.

Ahora bien, los estudios hechos en animales (en general, ratones) muestran que el efecto de las catecolaminas depende de la concentración de catecolaminas, o de agonistas β -adrenérgicos: Las concentraciones bajas aumentan la actividad de las células NK, mientras que las concentraciones altas la disminuyen. Por lo tanto, parece que el efecto de las catecolaminas sobre el número de linfocitos depende del órgano donde se enumeren los linfocitos: En la sangre, la concentración de catecolaminas es baja, por lo que se aprecia un aumento del número de células NK y de linfocitos T CD8+, mientras que la concentración de catecolaminas es más alta en los órganos linfoides (debido a la inervación simpática de esos órganos), por lo que se aprecia un descenso del número de células NK, o ningún efecto sobre el número de esas células.

En la sangre humana, la exposición a noradrenalina, o a agonistas β -adrenérgicos, disminuye, en la mayoría de los estudios, el número de linfocitos T CD4+, y no altera el número de linfocitos B.

- * Efecto de las catecolaminas sobre la inmunidad celular. Las catecolaminas son necesarias para que se genere una buena reacción de hipersensibilidad retardada y una buena

citotoxicidad llevada a cabo por el linfocito T CD8+, ya que los animales deplecionados de catecolaminas (antes de la inmunización) generan respuestas débiles de inmunidad celular. Sin embargo, el efecto de las catecolaminas depende del órgano donde se mida la inmunidad celular; por ejemplo, las células del bazo (de animales deplecionados de catecolaminas) estimuladas con el mitógeno concanavalina A producen menos citocinas Th1 (interleucina-2, interferón- γ) que las células de animales normales, pero las células de los ganglios linfáticos (de los animales deplecionados de catecolaminas) producen igual concentración de interleucina-2 y mayor concentración de interferón- γ .

Ahora bien, en los animales que tienen una concentración normal de catecolaminas, la generación de los linfocitos T CD4+ y T CD8+ está influenciada por la exposición de las células precursoras a las catecolaminas. Así, la exposición de las células precursoras del linfocito Th1 a agonistas β -adrenérgicos aumenta la generación de dichos linfocitos, pero la exposición de las células Th1 ya creadas disminuye la función efectora de esos linfocitos.

¿Tienden las catecolaminas a alterar el equilibrio Th1/Th2? Los datos disponibles apuntan en esa dirección: La mayoría de los estudios en el hombre sugieren que las catecolaminas desplazan el equilibrio hacia Th2 (mediante estimulación de los receptores β_2 -adrenérgicos), y los estudios en ratones muestran que la noradrenalina, y los agonistas de los receptores β_2 -adrenérgicos, modulan la generación de las células Th1, así como su actividad. El efecto de la noradrenalina es más acusado sobre las células Th1 que sobre las células Th2.

* Efecto de las catecolaminas sobre la respuesta de anticuerpos. Un cierto nivel de noradrenalina es necesario para que una buena respuesta de anticuerpos, tras la inmunización, tenga lugar, ya que los ratones deplecionados de noradrenalina producen pocos anticuerpos después de la inmunización. Ahora bien, en ratones con un nivel normal de catecolaminas, el efecto de la noradrenalina sobre la respuesta de anticuerpos depende de qué linfocitos (B, Th1, Th2) son estimulados por la noradrenalina (a través del receptor adrenérgico β_2) y de cuando ocurre la estimulación adrenérgica (en relación a cuando el antígeno interactúa con los linfocitos). Así, se han descrito las situaciones siguientes:

- el linfocito B que interactúa con el antígeno y es estimulado por un agonista adrenérgico β_2 antes de recibir ayuda del linfocito Th1 (que no ha recibido estimulación adrenérgica) genera niveles de IgM y de IgG2a comparables a los generados por el linfocito B no estimulado por agonistas β_2 -adrenérgicos
- el linfocito B que interactúa con el antígeno y es estimulado por un agonista adrenérgico β_2 antes de recibir ayuda del linfocito Th2 (que no ha recibido estimulación adrenérgica) genera niveles mayores de IgM, de IgG1, y de IgE que los generados por el linfocito B no estimulado por agonistas β_2 -adrenérgicos
- el linfocito B que interactúa con el antígeno, no es estimulado por agonistas β_2 -adrenérgicos, y recibe ayuda del linfocito Th1 estimulado por agonistas β_2 -adrenérgicos genera menor nivel de IgM y de IgG2a
- el linfocito B que interactúa con el antígeno, no es estimulado por agonistas β_2 -adrenérgicos, y recibe ayuda del linfocito Th2 estimulado por agonistas β_2 -adrenérgicos genera niveles de IgM y de IgG1 comparables a los generados por el linfocito B ayudado por células Th2 no estimuladas.

6. La influencia de los péptidos opioides (β -endorfina, las encefalinas, dinorfina, y quizás endomorfina) sobre la respuesta inmune, en sus diversas formas, está establecida. No obstante, no se puede afirmar que un péptido opioide concreto siempre disminuye (o aumenta) una forma concreta de inmunidad (por ejemplo, que la β -endorfina siempre aumenta la

secreción de la citocina interferón- γ , que participa en la inmunidad celular). Esto se debe a que la acción de los péptidos opioides sobre una forma de inmunidad depende de varios factores: i) del péptido opioide (¿cual de los péptidos actúa?), ii) del receptor (μ , δ , κ , o receptor no clásico) que utiliza ese péptido opioide, iii) de la concentración del péptido opioide (a baja concentración puede potenciar una forma de inmunidad y a alta concentración puede inhibirla), iv) del tiempo de actuación del péptido opioide sobre las células del sistema inmune (por ejemplo, la β -endorfina aumenta la producción de interferón- γ por los linfocitos estimulados con el mitógeno concanavalina A, pero disminuye la producción de interferón- γ si los linfocitos se incuban durante unas horas con β -endorfina antes de ser estimulados con el mitógeno).

Este cuadro confuso contrasta con el efecto generalmente supresor de la morfina sobre las diversas manifestaciones de la inmunidad (fagocitosis, producción de anticuerpos, inmunidad específica celular).

Tema II.4. Trastornos mentales e inmunidad.

En este tema, se plantearán dos preguntas básicas: i) ¿está alterada la inmunidad de los enfermos mentales? y ii) ¿contribuye el sistema inmune a la etiología de las enfermedades mentales? Nos formularemos estas preguntas en enfermos con depresión y con esquizofrenia, y veremos i) que la respuesta a la primera pregunta es sí, aunque no de manera uniforme, y ii) que la respuesta a la segunda pregunta es "no lo sabemos a ciencia cierta".

Depresión.

* Inmunidad en la depresión. ¿Está alterada la inmunidad de los sujetos diagnosticados de depresión? Esta cuestión se ha investigado de las formas siguientes: i) comparando el número de leucocitos sanguíneos de los depresivos con el número de leucocitos de los sujetos control, ii) comparando la respuesta a mitógenos de los linfocitos de los depresivos con la respuesta de los linfocitos de los controles, iii) comparando la actividad de las células NK de los depresivos con la actividad de las células NK de los controles, iv) comparando el nivel sanguíneo de diversas citocinas, o proteínas de fase aguda, en los depresivos con el nivel en los controles. Los resultados han sido variables (no se han reproducido en todos los estudios hechos) y son:

- i) número de leucocitos sanguíneos. Se observa un aumento ligero del número de leucocitos sanguíneos en los depresivos; entre estos leucocitos, se da un aumento moderado del número de linfocitos T activados y de neutrófilos, así como un descenso ligero del número de células NK.
- ii) respuesta mitogénica. En los depresivos, se observa un descenso de la proliferación linfocitaria inducida por los mitógenos concanavalina A, fitohemaglutinina, y "pokeweed".
- iii) actividad NK. En los depresivos, se observa un descenso de la actividad de las células NK.
- iv) citocinas y proteínas de fase aguda. En los depresivos, se observa un aumento moderado de la concentración sanguínea de interleucina-6, así como de las proteínas (de fase aguda) α 1-glicoproteína, α 1-antitripsina, y haptoglobina.

Así pues, parece que se da una desregulación del sistema inmune en los depresivos, especialmente en los sujetos con depresión mayor, y esa desregulación podría interpretarse como una activación de algún aspecto de la inmunidad innata.

- * Hipótesis sobre la etiología de la depresión. La hipótesis de las citocinas postula que un exceso de citocinas, producido por las células de un sistema inmune crónicamente activado, causaría los síntomas de la depresión, así como las alteraciones neuroendocrinas de la misma. Esta hipótesis parte de dos observaciones: i) se da una cierta coincidencia entre los síntomas, y las alteraciones neuroendocrinas, del comportamiento enfermo inducido por citocinas y los síntomas, y alteraciones neuroendocrinas, de la depresión (nota 1), y ii) la administración de citocinas a pacientes con enfermedades médicas (infecciones virales, cáncer) suscita síntomas que coinciden, en parte, con los síntomas de la depresión (nota 2). Sin embargo, la coincidencia de síntomas y alteraciones neuroendocrinas del comportamiento enfermo y de la depresión no es total (nota 3), por lo que se plantean varias preguntas: ¿son la depresión y el comportamiento enfermo síndromes diferentes, aunque con algunos síntomas similares?, ¿son la depresión y el comportamiento enfermo productos de las mismas citocinas?, ¿causan las citocinas algunos síntomas de la depresión, aunque no todos? Parece que el comportamiento enfermo (o el efecto secundario "síndrome pseudogripal") causado por las citocinas es un cuadro clínico diferente de la depresión, pero no se sabe si las citocinas causan algunos síntomas de la depresión o si, por

el contrario, la elevación del nivel de citocinas de la depresión es la consecuencia, no la causa, de la depresión.

Esquizofrenia.

- * Inmunidad en la esquizofrenia. ¿Está alterada la inmunidad de los esquizofrénicos? Esta cuestión se ha investigado de las formas siguientes: i) inmunizando los pacientes y comparando su respuesta inmune con la respuesta de los sujetos control inmunizados igualmente, ii) comparando el nivel sanguíneo de inmunoglobulinas de los esquizofrénicos con el nivel de los sujetos control, iii) comparando el nivel de diversas citocinas, en sangre o en líquido cefalorraquídeo, de los esquizofrénicos con el nivel de los sujetos control, iv) comparando el número de leucocitos sanguíneos de los esquizofrénicos con el número de leucocitos de los sujetos control.
- i) respuesta inmune. En conjunto, los esquizofrénicos montan una peor respuesta inmune, humoral (producción de anticuerpos) o celular (reacción de hipersensibilidad retardada), tras la administración de diversas vacunas (difteria, fiebre tifoidea, gripe, ...). Hay que tener en cuenta, sin embargo, que la respuesta inmune a la vacuna puede estar influenciada por la medicación anti-psicótica.
 - ii) nivel de inmunoglobulinas. La concentración sanguínea de inmunoglobulinas IgM, IgG, IgA, e IgE de los esquizofrénicos puede ser superior o igual a la concentración de inmunoglobulinas de los sujetos normales; ocasionalmente, la concentración de los esquizofrénicos puede ser menor que la concentración de los sujetos control. La razón de esta discrepancia es que los resultados de los estudios hechos apuntan en diversas direcciones: Algunos estudios encontraron mayor concentración de inmunoglobulinas en los esquizofrénicos, otros estudios encontraron igual concentración de inmunoglobulinas en los esquizofrénicos, y unos pocos estudios encontraron menor concentración de inmunoglobulinas en los esquizofrénicos.
 - iii) citocinas. Se ha medido, en sangre o en líquido cefalorraquídeo, la concentración de las citocinas interleucina-1, interleucina-2, receptor soluble de la interleucina-2 (nota 4), interleucina-6, receptor soluble de la interleucina-6, interleucina-10, factor de necrosis tumoral alfa, interferón. Los resultados aquí son también inconsistentes: El nivel de las citocinas en los esquizofrénicos puede estar aumentado o inalterado, y ocasionalmente disminuido, con relación al nivel en los sujetos control. Sin embargo, un hallazgo relativamente consistente es la menor producción de interleucina-2, y de interferón-gamma, por los linfocitos de los esquizofrénicos respecto a los linfocitos de los sujetos control (los linfocitos se han de estimular por mitógenos).
 - iv) número de leucocitos. El número de linfocitos totales (B + T), de linfocitos T CD4+, y de linfocitos T CD8+ en la sangre de los esquizofrénicos puede estar aumentado, inalterado, o a veces disminuido, con respecto al número de linfocitos sanguíneos de los sujetos control. El número de monocitos de los esquizofrénicos puede estar aumentado, y el número de células NK puede estar aumentado o disminuido. Además, se ha encontrado, en la sangre de los esquizofrénicos, linfocitos con una forma atípica.
 - v) otra indicación de la disfunción inmune en la esquizofrenia: Asociación de la esquizofrenia con enfermedades autoinmunes. Se ha encontrado una asociación epidemiológica entre la esquizofrenia y la artritis reumatoide: La frecuencia de artritis en los esquizofrénicos es menor que la frecuencia en la población general; sin embargo, esta asociación negativa no es consistente. Se ha encontrado también una asociación negativa entre la esquizofrenia y la diabetes mellitus insulina-dependiente (menor frecuencia de esta enfermedad entre los esquizofrénicos) (nota 5).

* Hipótesis sobre la etiología de la esquizofrenia. ¿Contribuye el sistema inmune a la etiología de la esquizofrenia? Se piensa que el sistema inmune podría contribuir al origen de la esquizofrenia y, para explicar cómo, se han propuesto dos hipótesis clásicas (la hipótesis infecciosa y la hipótesis autoinmune) y una hipótesis más nueva (la hipótesis del desequilibrio Th1/Th2).

i) hipótesis infecciosa. Esta hipótesis postula que la esquizofrenia estaría producida por un microorganismo, generalmente un virus, que infectaría el sujeto y que causaría él mismo, o mediante la respuesta inmune subsiguiente, alteraciones en el cerebro, que darían lugar a la esquizofrenia. Inicialmente, se propuso que la infección ocurriría en el sujeto adulto (por ejemplo, en los sujetos que padecieron la epidemia de gripe de 1918), aunque más tarde se propuso que la infección ocurriría en el feto, hacia el segundo trimestre del embarazo: El virus mismo, o los anticuerpos anti-virus producidos por la madre, afectarían el desarrollo del cerebro del feto.

¿Está establecida esta hipótesis? No, y además es difícil de comprobar, porque no se puede hacer, en el hombre, un experimento para contrastar la hipótesis. A falta de ese experimento, ¿qué clase de evidencia apoyaría esa hipótesis? Si el sujeto ha sido infectado por un microorganismo X, se espera encontrar anticuerpos contra ese microorganismo en la sangre, o mejor, en el líquido cefalorraquídeo, del sujeto y, tal vez, ácido nucleico del microorganismo X en el cerebro de los esquizofrénicos.

¿Qué anticuerpos habría que buscar en los esquizofrénicos? Depende de la naturaleza del microorganismo X: se ha postulado que X podría ser un virus y, ocasionalmente, un protozoo (*Toxoplasma gondii*) (nota 6). ¿Se ha encontrado, en los esquizofrénicos, anticuerpos contra los microorganismos postulados (nota 6)? Si, pero ese hallazgo no apoya necesariamente la hipótesis infecciosa porque: i) muchos de los virus propuestos están ampliamente distribuidos, por lo que la población general ha estado infectada, o está infectada asintóticamente, con dichos virus, por lo que los sujetos sanos también presentan anticuerpos contra esos virus, ii) un nivel elevado de anticuerpos contra los virus postulados (en relación con el nivel de la población general) se encuentra en un porcentaje de los esquizofrénicos, no en el 100% de ellos (nota 7), lo que sugiere que la infección no puede ser *la* causa de la esquizofrenia, aunque podría haber contribuido a la enfermedad en un grupo de enfermos.

¿Se ha encontrado ácido nucleico viral en el cerebro de los esquizofrénicos (difuntos)? Los resultados son inconsistentes: Algunos investigadores han encontrado ácido nucleico de algunos virus (herpes virus, influenza, virus Borna), pero otros no lo han encontrado.

ii) hipótesis autoinmune. Esta hipótesis postula que el sujeto fabrica anticuerpos (quizás en respuesta a una infección) que tienen reacción cruzada con diversas estructuras de las neuronas (reacción cruzada quiere decir que el anticuerpo se une al antígeno que indujo su formación y también a un antígeno diferente de estructura similar; por ejemplo, si un virus tiene una proteína con una estructura parecida a la estructura de una proteína de la neurona, los anticuerpos contra esa parte del virus se unen también a la neurona). Los anticuerpos atravesarían la barrera hemato-encefálica, se unirían a las neuronas, y causarían daños en las neuronas.

¿Está establecida esta hipótesis? No, y además es difícil de comprobar (por las mismas razones que se nombraron en la hipótesis infecciosa). Si no se puede hacer un experimento, en el hombre, que compruebe la hipótesis, ¿se puede obtener evidencia a partir de la presencia de anticuerpos, en los esquizofrénicos, contra diversas estructuras cerebrales? No, la presencia de esos anticuerpos sugeriría, pero no demostraría, que los anticuerpos han producido la enfermedad. Se ha encontrado, en los esquizofrénicos, anticuerpos que se unen al hipocampo, al septo, al giro cingular, a la amígdala, y al

cortex frontal; sin embargo, esos hallazgos son inconsistentes (no siempre se han encontrado).

Los resultados disponibles no permiten concluir que la esquizofrenia está producida por anticuerpos anti-neuronas del cerebro, aunque algunos casos sí podrían estarlo.

- iii) hipótesis del desequilibrio Th1/Th2. Esta hipótesis postula que se produce, en la esquizofrenia, un desplazamiento del equilibrio de las formas de inmunidad Th1 y Th2 hacia Th2 (para recordar las citocinas Th1 y Th2, ver el Tema I.6). La evidencia a favor de esta hipótesis es variada: Hay hallazgos que apoyan la hipótesis, pero otros hallazgos no la apoyan.

* Una observación: Muchos de los resultados descritos se han obtenido en pacientes tratados con neurolépticos, y estos fármacos afectan la respuesta inmune; por tanto, los resultados obtenidos son un confuso de la alteración de la inmunidad causada por la enfermedad y la alteración debida a los neurolépticos.

Autismo.

En breve, en el autismo se han planteado las mismas preguntas que en la esquizofrenia (a saber, ¿presentan los autistas una alteración de la inmunidad?, ¿contribuye el sistema inmune a la etiología del autismo?, ¿se ha producido el autismo por una infección?) y, como ocurre en la esquizofrenia, esas preguntas tampoco tienen respuesta probada en el autismo.

Trastorno de estrés post-traumático.

Se han comparado diversos índices de inmunidad en sujetos con trastorno de estrés post-traumático y en sujetos control: Se han encontrado alteraciones de la inmunidad en esos pacientes, aunque las alteraciones son inconsistentes. Las alteraciones son:

- i) número de leucocitos sanguíneos. Unos estudios encontraron mayor número en los pacientes, mientras que otros estudios no encontraron diferencia. En cuanto al número de linfocitos T, se ha encontrado aumento, descenso, o ningún cambio en los pacientes. En cuanto al número de células NK, se ha encontrado un descenso, o ningún cambio, en los pacientes.
- ii) pruebas de inmunidad. La reacción de hipersensibilidad retardada (una medida de inmunidad mediada por células; ver Tema I.5) está aumentada, o inalterada, en los pacientes. La respuesta linfocitaria a la estimulación con el mitógeno fitohemaglutinina está disminuida, o inalterada, en los pacientes. La actividad de las células NK está aumentada, o disminuida, en los pacientes.

Los resultados anteriores son aún preliminares, debido al pequeño número de estudios hechos.

Notas.

1. Los criterios que definen una depresión, según el DSM-IV (Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales, 4ª edición), y los síntomas del comportamiento enfermo inducido por citocinas (Tema II.1) tienen algo en común: Anhedonia, trastornos del apetito, trastornos del sueño, trastornos psicomotores, trastornos del sueño, fatiga, dificultad para concentrarse.

Por otra parte, se dan alteraciones neuroendocrinas comunes al comportamiento enfermo y a la depresión: Concentración elevada de citocinas pro-inflamatorias (aunque solo en un porcentaje de los depresivos), concentración elevada de algunas proteínas de fase aguda, concentración elevada de glucocorticoides (en un porcentaje de depresivos), la administración de fármacos antidepresivos reduce la concentración de algunas citocinas (interleucina-1,

interleucina-6), la administración de fármacos antidepresivos a animales inyectados con citocinas contrarresta parcialmente las alteraciones conductuales producidas por las citocinas.

2. La administración clínica de las citocinas interferón-alfa e interferón-beta se acompaña de considerables efectos secundarios. Para el interferón-alfa, algunos efectos secundarios (y su frecuencia) son: anorexia (~ 16%), depresión (~ 26%), insomnio (~ 24%), ansiedad (~ 10%), labilidad emocional (~ 6%), dolor de cabeza (~ 58%), disminución de la concentración (~ 11%), dolor muscular (~ 51%), dolor articular (~ 28%), fatiga (~ 56%), escalofríos (~ 27%), fiebre (~ 34%), irritabilidad (~ 20%), ideación suicida (~ 1%). Se observa que i) los efectos secundarios más frecuentes corresponden a un síndrome pseudogripal (dolor, fatiga, fiebre, escalofríos), ii) la depresión típica ocurre con menor frecuencia (~ 26%; intervalo: 16 – 36%), iii) la ideación suicida es muy baja (~ 1%).

Los efectos secundarios del interferón-beta son similares a los del interferón-alfa, con un predominio del síndrome pseudogripal (dolor muscular, dolor de cabeza, fiebre, escalofríos, sudoración, astenia, náuseas); la depresión ocurre con una frecuencia de entre 1% y 10%.

Los efectos secundarios del interferón-gamma están también definidos por un síndrome pseudogripal (fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, dolor muscular, fatiga); no se menciona la depresión como un efecto secundario.

Los efectos secundarios de la interleucina-2 son: Síndrome de fuga vascular (salida de plasma sanguíneo de los vasos sanguíneos a los tejidos) que puede producir hipotensión, aumento del nivel de cortisol, descenso del número de glóbulos blancos y de plaquetas en sangre, aumento del número de eosinófilos y linfocitos sanguíneos, síntomas de toxicidad gastrointestinal, dermatológica, hepática, neurológica, o renal.

Vale la pena mencionar que ni el interferón-alfa, ni el interferón-beta, ni la interleucina-1, ni la interleucina-6 son productos exclusivos del sistema inmune; por tanto, sus efectos secundarios pueden atribuirse, o no, al sistema inmune.

3. Las diferencias entre el comportamiento enfermo y la depresión son: Fiebre (presente en el comportamiento enfermo y ausente en la depresión), dolor muscular y articular (presente en el comportamiento enfermo y raro en la depresión), sentimientos de baja autoestima y culpa (raros en el comportamiento enfermo y presentes en la depresión), ideas de suicidio (ausentes en el comportamiento enfermo y presentes en la depresión), actividad de las neuronas que utilizan la noradrenalina, la dopamina, o la serotonina como neurotransmisor (aumentada en el comportamiento enfermo y disminuida en la depresión).

4. Los receptores para algunas citocinas (interleucina-2, interleucina-4, interleucina-6, interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa) pueden soltarse de la membrana de la célula y circular como receptores solubles. Estos receptores solubles actúan como inhibidores de las citocinas, ya que se unen a las citocinas e impiden que éstas alcancen los receptores de membrana de las células. La activación crónica del linfocito T se acompaña de una elevada concentración sanguínea del receptor soluble de la interleucina-2, por lo que esta citocina (receptor soluble) se usa como un marcador de la activación del linfocito T.

5. La explicación de la asociación negativa de la esquizofrenia con las dos enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide y diabetes mellitus) parece ser la baja frecuencia, en los esquizofrénicos, de ciertos genes del complejo mayor de histocompatibilidad (DRB1*04 y DQB1*0602) que aumentan el riesgo de padecer artritis (DRB1*04) o diabetes (DQB1*0602).

6. Los virus postulados en la hipótesis infecciosa de la esquizofrenia son: Herpes virus (ej. herpes, citomegalovirus, varicela, virus de Epstein-Barr), virus de la influenza, del sarampión, de las paperas, de la rubéola, virus Borna (un virus neurotrópico con ARN), y retrovirus (no el virus de la inmunodeficiencia humana).

7. El porcentaje de esquizofrénicos en los que se ha encontrado un nivel elevado de anticuerpos contra diversos virus, en relación al nivel en la población general, es: Contra virus del herpes simple, 16% - 32%; contra citomegalovirus, 11% - 68%; contra el virus del sarampión, 35%; contra el virus Borna, 3% - 45%; contra retrovirus, 52%.

Tema II.5. Diferencias individuales e inmunidad.

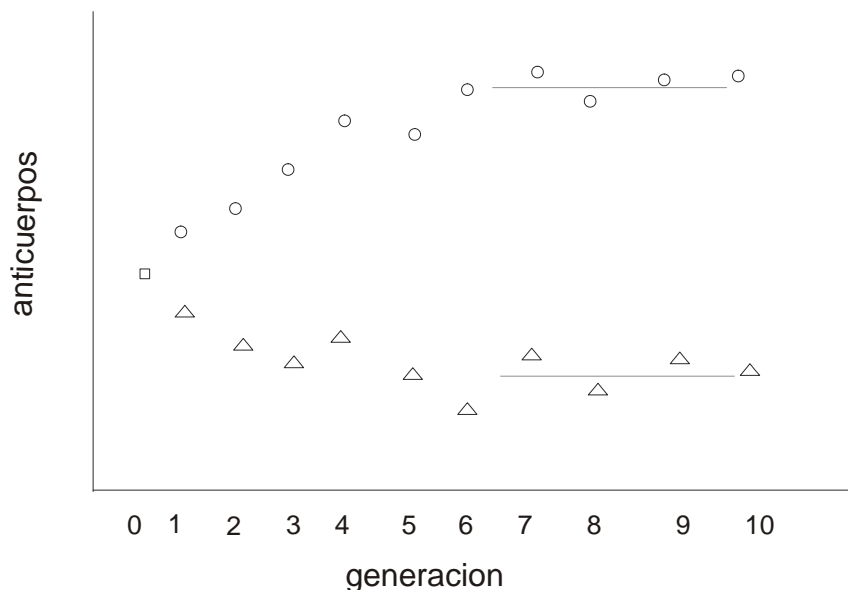
Se conoce la existencia de diferencias individuales en la conducta, y la pregunta ahora es si esas diferencias individuales van asociadas a diferencias en el funcionamiento del sistema inmune; por ejemplo, si las células NK de un ratón agresivo son más activas que las células NK de un ratón no agresivo, 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, pero no se han obtenido resultados consistentes. A continuación, se pasará revista a los hallazgos en los animales y en el hombre.

Relación, en animales, de algunos rasgos conductuales con distintos parámetros del sistema inmune.

Se trata de saber si los animales de laboratorio que destacan en alguna conducta (agresividad, deambulación, defecación, etc.) también presentan diferencias en alguna medida de inmunidad (anticuerpos producidos tras la inmunización, proliferación de los linfocitos inducida por mitógenos, 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. Para responder a estas preguntas, se ha utilizado el método correlacional y un método experimental (la cría selectiva).

- i) 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 II.5.1. Cría selectiva.



El procedimiento es este: Se inmunizan ratones elegidos al azar y se mide la respuesta de anticuerpos (generación 0 en la Figura II.5.1); 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 II.5.1); 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 II.5.1), hasta que las diferencias se estabilizan (líneas horizontales de la Figura II.5.1); en ese momento, se han obtenido dos líneas de ratones (buenos y malos productores de anticuerpos; círculos y triángulos en la Figura II.5.1). 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 1), 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 II.5.1).

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 II.5.1 (las notas amplían la información de la tabla):

Tabla II.5.1.

especie	fenotipo seleccionado	fenotipo co-seleccionado	nota
rata	conducta de evitación activa	actividad NK, respuesta a mitógenos	2
ratón	sensibilidad al alcohol	inmunidad específica celular, respuesta a mitógenos	3
ratón	conducta agresiva	actividad NK, respuesta a mitógenos	4
rata	respuesta de mordisqueo a la apomorfina	respuesta inmune tipo Th1 o Th2	5
ratón	producción de anticuerpos	sensibilidad al alcohol, resistencia a la captura, incorporación en el campo abierto	6
ratón	actividad en el campo abierto	inmunosupresión por condicionamiento clásico	7

ii) Método correlacional.

Se miden algunas conductas concretas y algunos índices de inmunidad; después se correlacionan las variables medidas. Algunos estudios hechos son:

* estudios en el campo abierto (nota 1). Se ha observado correlaciones entre algunas conductas en el campo abierto y algunos índices de inmunidad:

a) la deambulación correlaciona

- positivamente con la respuesta de anticuerpos, en ratas, o no correlaciona, en el ratón
- positivamente con la actividad NK, en ratas
- negativamente con la progresión tumoral tras la inoculación de células tumorales (en ratas)
- negativamente con el grado de destrucción ósea en la artritis adyuvante, en ratas (nota 8)
- positivamente con el número de linfocitos T en médula ósea (en el ratón)

b) el aseo (o rascado), y la latencia (tiempo antes de comenzar el movimiento en el campo abierto) correlaciona con la gravedad de la artritis inducida por adyuvante (en ratas)

c) una combinación de las puntuaciones en deambulación y defecación correlaciona con la gravedad de la artritis inducida por inyecciones de colágeno (en ratas) (nota 8).

- * otros estudios correlacionales. Los ratones congénitamente sin timo (ratones nu/nu de la cepa no consanguínea CD1) se diferencian en alguna conducta de los ratones con timo (ratones nu/+ de la misma cepa). Puesto que los ratones sin timo son inmunodeficientes (porque los linfocitos T se generan en el timo; Tema I.5), las diferencias conductuales sugieren una relación entre la respuesta inmune y algunas conductas (deambulación, incorporación y defecación en el campo abierto; tiempo de interacción con otro ratón). Los ratones con timo dan una mayor respuesta de anticuerpos (IgM e IgG) al antígeno eritrocitos de rata, deambulan más en el campo abierto, y los machos, pero no las hembras, interaccionan más con otro ratón hembra.

En resumen, se ha encontrado, mediante correlación estadística, o mediante correlación genética (cría selectiva), una asociación entre algunas conductas y algunas medidas de inmunidad. Ahora bien, se ha de tener en cuenta los puntos siguientes: 1) la asociación suele ser débil, 2) algunos de los experimentos de cría selectiva han dado resultados artefactuales, 3) hace falta confirmar, mediante más estudios, los resultados anteriores.

Dimensiones de personalidad e inmunidad.

La pregunta aquí es ¿hay alguna relación entre una dimensión de personalidad y un índice de inmunidad? En otras palabras, en una muestra de sujetos sanos, se obtiene la puntuación de cada sujeto en una dimensión de personalidad (extraversión, neuroticismo, psicoticismo, etc.) y se obtiene, en cada sujeto, una medida de inmunidad (anticuerpos tras la vacunación, actividad de las células NK, estimulación de los linfocitos por mitógenos, etc.); la pregunta es ¿está correlacionada una dimensión de personalidad con un índice de inmunidad?. Se intentará contestar a esta pregunta según los resultados disponibles para cada dimensión de personalidad.

* Neuroticismo. El neuroticismo, según el modelo de Eysenck,

- correlaciona positivamente con la concentración de inmunoglobulinas sanguíneas
- correlaciona negativamente con la concentración de inmunoglobulinas sanguíneas
- no correlaciona con la respuesta de anticuerpos tras la vacunación contra la hepatitis (A + B)
- correlaciona negativamente con la respuesta de anticuerpos tras la vacunación contra la rubeola
- correlaciona negativamente con la actividad de las células NK
- correlaciona positivamente con la intensidad de la reacción de hipersensibilidad retardada
- no correlaciona con la intensidad de la reacción de hipersensibilidad retardada
- correlaciona negativamente con el número de linfocitos T sanguíneos
- correlaciona positivamente con el número de leucocitos sanguíneos
- no correlaciona con los síntomas de la rinitis inducida por instilación nasal de rinovirus.

El neuroticismo, según el modelo de los Cinco Grandes Factores,

- correlaciona negativamente con la actividad de las células NK
- no correlaciona con la actividad de las células NK
- correlaciona negativamente con la respuesta de anticuerpos a la vacuna de la hepatitis B
- no correlaciona con la gravedad de los síntomas de la rinitis (producida por instilación nasal de virus).

* La extraversión, según el modelo de Eysenck,

- correlaciona negativamente, en mujeres, con la respuesta de anticuerpos a la vacuna de la hepatitis A,
- no correlaciona, en hombres, con la respuesta de anticuerpos a la vacuna de la hepatitis A

- no correlaciona, en mujeres, con la reacción de hipersensibilidad retardada
- correlaciona positivamente con la respuesta linfocitaria al mitógeno fitohemaglutinina (la muestra es de hombres, y la extraversion se evalúa mediante el factor secundario "extraversión-introversión" del cuestionario 16 PF de Cattell)
- correlaciona negativamente con los síntomas de la rinitis inducida por instilación nasal de rinovirus, y con la cantidad de virus en la secreción nasal
- correlaciona negativamente con la cantidad de virus de la gripe eliminados en la secreción nasal (en la gripe inducida por instilación nasal de virus).

La extraversion, según el modelo de los Cinco Grandes Factores,

- correlaciona negativamente con la actividad de las células NK
- no correlaciona con el número de leucocitos sanguíneos (totales, linfocitos T totales, linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8+, linfocitos B, células NK)
- correlacionan negativamente con los síntomas de la rinitis inducida por instilación nasal de virus
- correlacionan negativamente con la susceptibilidad al catarro (susceptibilidad indica porcentaje de sujetos que desarrollan la enfermedad tras la instilación nasal de virus)
- no correlaciona con los síntomas de la rinitis inducida por instilación nasal de rinovirus.

* Otras dimensiones de personalidad.

- El psicoticismo (del Cuestionario de Personalidad de Eysenck) no correlaciona con la intensidad de la reacción de hipersensibilidad retardada (en una muestra de mujeres)
- el psicoticismo (del Cuestionario de Personalidad de Eysenck) correlaciona negativamente con la respuesta de anticuerpos a la vacuna de la hepatitis A (en una muestra de mujeres)
- el psicoticismo (del Cuestionario de Personalidad de Eysenck) no correlaciona con la respuesta de anticuerpos a la vacuna de la hepatitis A (en una muestra de hombres)
- la dimensión "agradabilidad" del modelo de los Cinco Grandes Factores no correlaciona con la concentración de leucocitos sanguíneos o con la actividad NK.

¿Hay pues una relación entre una dimensión de personalidad y un índice de inmunidad? No es posible, por ahora, dar una respuesta, afirmativa o negativa, ya que hay pocos estudios hechos y los resultados son, a veces, contradictorios.

Necesidad de poder y de afiliación.

Hay una relación entre el nivel de inmunoglobulina A (IgA) salivar y una dimensión específica de personalidad: La motivación de poder y de afiliación. Estos motivos, que se evaluaron mediante el Test de Apercepción Temática (TAT), reflejan la "Necesidad de poder" (o tendencia a influir sobre los otros) y la "Necesidad de afiliación" (o tendencia a buscar cooperación con los otros). Los sujetos (estudiantes universitarios) mostraron, al final de un examen, un incremento (con respecto al nivel basal) de IgA salivar, y este incremento había desaparecido al cabo de 1 hora y 45 minutos después del examen; el descenso fue más acusado en los sujetos con mayor necesidad de poder, y apenas se notaba en los sujetos con mayor necesidad de afiliación. Se atribuyeron estos cambios al incremento en la secreción de noradrenalina causado por el examen; el incremento fue mayor en los sujetos con mayor necesidad de poder. En otro estudio, los estudiantes universitarios con motivación de afiliación presentaban, a lo largo del curso, y no solo durante los exámenes, mayores niveles de IgA salivar que los estudiantes con motivación de poder.

La motivación de poder y de afiliación está también relacionada con la actividad de las células NK: Las células NK de los sujetos que mostraban mayor estrés y motivación de poder tenían menor actividad que las células NK de los controles, mientras que las células NK de los sujetos con menor estrés y mayor motivación de afiliación tenían la mayor actividad.

Estilo atributivo.

El estilo explicativo, o forma de explicar los sucesos negativos (según se consideren causados por uno mismo, o por causas ajenas), está asociado, en ancianos, con el cociente T4/T8 (proporción de linfocitos T CD4+ / proporción de linfocitos T CD8+) y con la respuesta de los linfocitos T a la fitohemaglutinina: Los sujetos con un estilo explicativo pesimista (que se consideran responsables de los sucesos negativos y que consideran a éstos como persistentes y de largo alcance) dieron un menor cociente T4/T8, y sus linfocitos respondieron menos, in vitro, a una concentración moderada de fitohemaglutinina que los sujetos con un estilo explicativo más optimista.

Los sujetos cuyo yo real era diferente de su yo ideal, o los sujetos cuyo yo real difería del yo que los padres de los sujetos esperaban, tenían células NK cuya actividad era menor que las células de un grupo control.

El efecto sobre la inmunidad de la interacción del optimismo y del estrés se ha descrito en el Tema II.3.

Otros modelos.

Se ha encontrado una correlación baja, aunque significativa, entre la actividad de las células NK y las puntuaciones en el Test de Minnesota (MMPI): En la mujer, la actividad NK correlacionaba negativamente con las escalas de Paranoia y Desajuste, y positivamente con la escala de Fuerza del Yo; en el hombre, la actividad NK correlacionaba negativamente con las escalas de Hipocondría, Desviación Psicopática, Psicastenia, Manía, y Desajuste.

*** locus de control**

En una muestra de maestras estresadas crónicamente, las puntuaciones en Control Interno de la Escala de Rotter correlacionaban negativamente con las concentraciones sanguíneas de IgM, IgG, e IgA.

Se ha encontrado una interacción entre el estrés diario (daily hassles), el locus de control (control que cree tener el sujeto sobre su salud), y la concentración de IgA en saliva: Los sujetos que puntuaron alto en la escala de locus de control y confesaron mayor estrés diario tenían menos IgA que los sujetos altos en locus de control con menos estrés diario; en conjunto, los sujetos que puntuaron alto en locus de control tenían menos IgA salivar que los sujetos que puntuaron bajo.

*** estilo represivo (negación o minimización de las emociones negativas en situaciones estresantes)**

Los sujetos considerados represores, a juzgar por los estilos interpersonales preferidos del Millon Behavioral Health Scale (Escala de Salud Conductual de Millon), presentaban un descenso de la inmunidad celular (evaluada por el nivel alto de anticuerpos anti-virus de Epstein-Barr).

En un estudio de revelación de experiencias estresantes e inmunidad, los estudiantes universitarios considerados represores, a partir del Millon Behavioral Health Scale, tenían mayor nivel de anticuerpos contra virus de la familia del herpes que los sujetos no represores.

Sin embargo, si la represión se evalúa por la suma de las puntuaciones bajas en ansiedad rasgo (según la Escala de Ansiedad Manifiesta de Taylor) + las puntuaciones altas en defensa ("defensiveness" de la Escala de Deseabilidad Social de Marlowe-Crowne), entonces la represión no está asociada al nivel de anticuerpos anti-virus de Epstein-Barr, sino a un descenso del número de monocitos en sangre.

En una muestra de estudiantes, el estilo represivo estaba asociado negativamente con el

número de monocitos sanguíneos y positivamente con el número de eosinófilos. Cuando la represión se evaluó como una combinación de las puntuaciones en ansiedad (según la Escala de Neuroticismo de Willoughby) y en defensa (según la Escala de Absorción de Tellegen-Atkinson), las estudiantes universitarias que mostraban alta defensa y baja ansiedad tenían menos linfocitos T CD8+ en sangre que las alumnas con menos represión.

Cuando la represión se evaluó según una tarea experimental basada en el Test de Apercepción Temática y en cuestionarios, los maestros de enseñanza secundaria que mostraban mayor defensa (tendencia a reprimir estímulos amenazadores) presentaban menor número de monocitos y de linfocitos B en una situación estresante que en la línea base, pero el número de células NK no se alteró.

Agresividad.

La conducta antisocial-agresiva, evaluada según el DSM IV, correlacionaba positivamente, y significativamente, con el número de linfocitos T CD3+, T CD4+, T CD8+, B, y con nivel sanguíneo de anticuerpos IgM, pero los coeficientes de correlación eran bajos (≤ 0.15).

Hostilidad cínica.

Los sujetos con esta característica son desconfiados, sospechan de todo, y se enfadan fácilmente.

Este rasgo de personalidad puede influir en el efecto del estrés sobre la inmunidad, como se desprende de los estudios siguientes:

En un estudio sobre revelación de experiencias estresantes e inmunidad, los estudiantes universitarios, hombres, que presentaban alta hostilidad tuvieron un aumento de actividad de sus células NK, pero no se dio ese aumento en las células de los estudiantes (hombres) no hostiles.

En una muestra de personas, en la que el 69% eran hombres, el hablar en público aumentó el número de células NK en sangre, y el aumento fue más acusado en los sujetos que expresaban más hostilidad.

En una discusión de problemas por parejas casadas, los maridos hostiles (que expresaron ira) incrementaron el número y la actividad de las células NK, mientras que los maridos no hostiles, los maridos que no expresaron ira, y las esposas, no incrementaron el número o la actividad de las células NK.

Preocupación.

Se ha estudiado el efecto de la preocupación sobre un índice de inmunidad (número de células NK). Un grupo de personas que puntuaron alto en el rasgo de preocupación, y otro grupo que puntuó normal en el mismo rasgo, se expusieron a un estímulo fóbico (serpiente o araña) durante 5 minutos, mientras que un grupo de control no se expuso a ningún estímulo: Sólo el grupo con preocupación normal experimentó un aumento del número de células NK en sangre.

El efecto de la preocupación sobre el número de células NK se observó tras el terremoto de Northridge (California) de 1994: Un grupo de sujetos situados cerca del epicentro se dividió en sujetos altos y bajos en preocupación rasgo; a las 2 semanas del terremoto, los individuos altos en preocupación tenían 25% menos células NK que los controles, mientras que los individuos bajos en preocupación sólo tenían 9% menos.

Estados de ánimo positivos e inmunidad.

La pregunta pertinente es: ¿Correlaciona el estado de ánimo positivo con la inmunidad (por ejemplo, cuanto mejor humor, mejor inmunidad)? Antes de investigar esta cuestión, hay que definir el estado de ánimo positivo. Una definición propuesta es: El afecto positivo son los sentimientos que reflejan un nivel de interacción placentera con el medio ambiente; por ejemplo, lleno de energía, feliz, animado, contento, relajado, calmado. Además de ese afecto positivo, se ha descrito un afecto negativo; no está claro, sin embargo, que el afecto positivo y el afecto negativo sea dos polos de un mismo continuo: También puede ser que el afecto positivo y el afecto negativo sean dos constructos diferentes. Otra pregunta a contestar es: ¿Cómo se evalúa el afecto positivo? Se evalúa mediante cuestionarios: Algunos avalúan el estado de ánimo, pero también se han desarrollado cuestionarios específicos para el afecto positivo.

¿Tienen los sujetos con más afecto positivo mejor inmunidad (que los sujetos sin afecto positivo o con afecto negativo)? Esta cuestión se ha estudiado induciendo afecto positivo (por ejemplo, mediante música o vídeos humorísticos) o correlacionando una medida de afecto positivo y una medida de inmunidad. Hay pocos estudios hechos, por lo que los resultados siguientes son provisionales: En general, aunque hay excepciones, el afecto positivo correlaciona positivamente con la concentración de IgA salivar. Además de la concentración de IgA salivar, se han estudiado otros índices de inmunidad (actividad citolítica de las células NK, proliferación del linfocito T inducida por mitógenos, concentración sanguínea de algunas citocinas, respuesta de anticuerpos a la vacuna contra la hepatitis B, reacción de hipersensibilidad inmediata, etc.); sin embargo, no se puede llegar a una conclusión sólida sobre la relación entre esos índices de inmunidad y el afecto positivo, porque i) hay muy pocos estudios hechos, y ii) los resultados son inconsistentes.

¿Correlaciona el afecto positivo con la duración de la vida? En otras palabras, ¿viven más los sujetos con más afecto positivo? Aunque hay algunos estudios hechos al respecto, los resultados han sido contradictorios: El afecto positivo correlaciona positivamente, negativamente, o no correlaciona con la longevidad.

Actividad neuronal hemisférica e inmunidad.

La actividad de las neuronas de la región frontal, izquierda y derecha, medida por el electroencefalograma, está relacionada con la inmunidad y con la calidad del afecto (positivo o negativo). Así, hay sujetos cuyas neuronas de la región pre-frontal derecha muestran más actividad que las neuronas de la región pre-frontal izquierda (asimetría derecha), y sujetos cuyas neuronas de la región pre-frontal izquierda muestran más actividad que las neuronas de la región pre-frontal derecha (asimetría izquierda). En relación a los sujetos con asimetría izquierda, los sujetos con asimetría derecha (más activación pre-frontal derecha) producen menos anticuerpos tras la vacunación contra la influenza, y sus células NK tienen menor actividad. Además, los sujetos con asimetría derecha muestran más afecto negativo que los sujetos con asimetría izquierda.

En resumen, ¿se puede decir que algún rasgo de personalidad, o algún estado de ánimo, está asociado a algún índice de inmunidad? Por ahora, no se puede dar una respuesta afirmativa, o negativa, porque i) los resultados de los pocos estudios hechos son variables y ii) cuando se ha encontrado una asociación, esa asociación es débil.

Notas.

1. El campo abierto es un espacio nuevo (para el roedor) rodeado por una pared y con el suelo marcado por líneas; la Figura II.5.2 muestra un dibujo de un campo abierto.

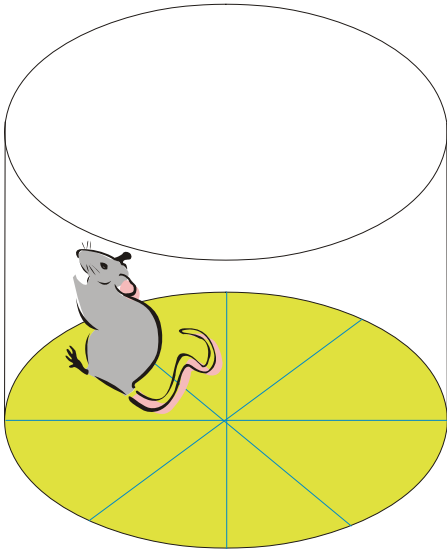


Figura II.5.2. Campo abierto.

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 en 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).

2. 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.

3. 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" sí lo hicieron.

4. 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.

5. 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).

6. 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).

7. Se crían entre si los ratones más activos en el campo abierto y también los ratones menos activos en el campo abierto; el proceso se repite durante 9 generaciones hasta que se obtienen dos líneas de ratones (muy activos y poco activos). Los ratones muy activos establecen más fácilmente una respuesta condicionada inmunosupresora mediante el emparejamiento de sacarina (estímulo condicionado) con ciclofosfamida (estímulo incondicionado).

8. La artritis inducida por adyuvante y la artritis inducida por colágeno son modelos animales de la artritis reumatoide humana. La artritis por adyuvante se produce, en ratas susceptibles, tras la inyección de adyuvante de Freund (este adyuvante consta de una emulsión de agua en aceite con bacterias de la tuberculosis muertas). Al cabo de unos días de la inyección, las ratas desarrollan inflamación de los dedos, tobillos, y muñecas, y esta inflamación se puede cuantificar, lo que proporciona una medida de la gravedad de la enfermedad. La enfermedad está producida por linfocitos T.

La artritis por colágeno se produce, en ratas y ratones susceptibles, tras la inyección de colágeno tipo II (proteína del cartílago articular). La enfermedad comparte aspectos clínicos, histológicos, e inmunes con la artritis reumatoide humana. En la enfermedad animal participan linfocitos T anti-colágeno y anticuerpos contra el colágeno inyectado y contra el colágeno propio del animal.

Tema III.1. Intervención psicológica e inmunidad.

En este capítulo, se tratará del efecto sobre la inmunidad de la intervención psicológica en enfermedades no médicas (ejemplo, estrés, ansiedad, etc.), mientras que la intervención psicológica en enfermedades médicas se estudiará en el próximo tema.

¿Por qué estudiar el efecto de la intervención psicológica sobre la inmunidad? En principio, hay dos razones:

- i) usar un diseño experimental para estudiar, en el hombre, la relación entre aspectos conductuales e inmunidad. En los temas anteriores, se ha utilizado mayoritariamente un diseño correlacional (por ejemplo, para encontrar una relación entre estrés e inmunidad, se pasaba a los sujetos un cuestionario que evaluaba sucesos estresantes, se tomaba una medida de inmunidad, y se calculaba el coeficiente de correlación entre ambas medidas; para saber si la depresión altera la inmunidad, se tomaba una medida de inmunidad a depresivos y a sujetos sanos: una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos sugería el efecto de la depresión sobre la inmunidad); ahora se puede aplicar una intervención psicológica y, si esa intervención afecta algún índice de inmunidad, se concluye que la intervención psicológica influye en ese índice de inmunidad.
- ii) la posible aplicación clínica de la intervención psicológica
 - a) en trastornos psicológicos. Si una situación de estrés disminuye la inmunidad de un sujeto y lo hace más propenso a contraer una enfermedad, el alivio del estrés, mediante la intervención psicológica, mejoraría la inmunidad del sujeto y, por tanto, la salud del sujeto: En este caso, el efecto de la intervención psicológica sobre la inmunidad sería un beneficio añadido.
 - b) en enfermedades médicas. Se verá, en el tema siguiente, que la intervención psicológica puede ser un complemento del tratamiento médico de ciertas enfermedades.

Se verá, a continuación, el efecto de algunas formas de intervención psicológica sobre diversos índices de inmunidad.

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; ver Tema I.2) que se les provoca por inyección en la piel de la sustancia apropiada. Si los sujetos son alérgicos a una sustancia dada (reacción de hipersensibilidad inmediata; Tema I.3), 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).
- 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: Por término medio, la hipnosis ha conseguido un pequeño incremento de la concentración de dicha inmunoglobulina; cuando se considera la variabilidad de los resultados, el incremento va desde cero a pequeños incrementos.
- * eritema (enrojecimiento) de la reacción de hipersensibilidad inmediata: Por término medio, la hipnosis ha conseguido un descenso moderado del eritema (cuando la sugestión

hipnótica fue de disminuirla); cuando se considera la variabilidad de los resultados, el descenso va desde cero a incrementos moderados.

- * induración (hinchazón) de la reacción de hipersensibilidad inmediata: Por término medio, la hipnosis ha conseguido un descenso pequeño de la induración (cuando la sugestión hipnótica fue de disminuirla); cuando se considera la variabilidad de los resultados, el descenso va desde cero a descensos moderados.

Hay que hacer dos observaciones a los resultados sobre la reacción de hipersensibilidad inmediata: i) 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 ii) no se ha conseguido aumentar por hipnosis ni el eritema ni la induración, tanto en sujetos poco hipnotizables como muy hipnotizables.

- * eritema de la reacción de hipersensibilidad retardada (Tema I.5): Por término medio, la hipnosis ha conseguido un descenso moderado del eritema (cuando la sugestión hipnótica fue de disminuirla); cuando se considera la variabilidad de los resultados, el efecto de la hipnosis va desde un pequeño aumento a un descenso fuerte, pasando por ningún efecto.
- * induración de la reacción de hipersensibilidad retardada: Por término medio, la hipnosis no ha conseguido alterar la induración; cuando se considera la variabilidad de los resultados, el efecto de la hipnosis va desde ningún efecto a un descenso moderado de la induración.
- * proliferación de los linfocitos inducida por el mitógeno fitohemaglutinina: Por término medio, la hipnosis no ha conseguido alterar la magnitud de la proliferación; cuando se considera la variabilidad de los resultados, el efecto de la hipnosis va desde un descenso pequeño a un aumento pequeño, pasando por ningún efecto.
- * proliferación de los linfocitos inducida por el virus de la varicela (es una medida de la inmunidad contra la varicela): Por término medio, la hipnosis no ha conseguido alterar la magnitud de la proliferación; cuando se considera la variabilidad de los resultados, el efecto de la hipnosis va desde un descenso pequeño a un aumento pequeño, pasando por ningún efecto.
- * adherencia de los neutrófilos: Por término medio, la hipnosis ha conseguido un incremento fuerte de la adherencia; cuando se considera la variabilidad de los resultados, el efecto de la hipnosis va desde un aumento pequeño a un aumento grande.
- * 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.

De los resultados anteriores, ¿cuales son consistentes? Puede decirse que la hipnosis ha alterado consistentemente los siguientes índices de inmunidad: Concentración de IgA salivar (aumento), eritema de la reacción de hipersensibilidad inmediata (disminución), y adherencia de los neutrófilos (aumento).

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. A veces, se pide a los sujetos que visualicen un cambio en un índice de inmunidad (por ejemplo, aumento del número de leucocitos).

Los resultados obtenidos de los diversos estudios hechos son:

- * anticuerpos de clase IgA en saliva: Por término medio, la relajación ha conseguido un incremento moderado de la concentración de dicha inmunoglobulina; cuando se considera la variabilidad de los resultados, el incremento va desde un incremento pequeño a un incremento grande.
- * anticuerpos de clase IgA en sangre: Por término medio, la relajación no ha alterado la concentración de dicha inmunoglobulina; cuando se considera la variabilidad de los resultados, el efecto de la relajación va desde un descenso pequeño a un aumento pequeño, pasando por ningún efecto.
- * número de leucocitos, monocitos, y linfocitos: Por término medio, la relajación ha conseguido un descenso pequeño; cuando se considera la variabilidad de los resultados, el efecto de la relajación va desde ningún efecto a un descenso moderado del número de esas células.
- * número de linfocitos T CD4+: Por término medio, la relajación ha conseguido un aumento pequeño; cuando se considera la variabilidad de los resultados, el efecto de la relajación va desde ningún efecto a un aumento moderado del número de esos linfocitos.
- * número de células NK: Por término medio, la relajación no ha alterado el número de células NK; cuando se considera la variabilidad de los resultados, el efecto de la relajación va desde un descenso pequeño a un aumento pequeño, pasando por ningún efecto sobre el número de células NK.
- * proliferación de los linfocitos inducida por el mitógeno concanavalina A: Por término medio, la relajación no ha alterado la proliferación inducida por la concanavalina A; cuando se considera la variabilidad de los resultados, el efecto de la relajación va desde un descenso pequeño a un aumento pequeño, pasando por ningún efecto sobre la proliferación.
- * proliferación de los linfocitos inducida por el mitógeno fitohemaglutinina: Por término medio, la relajación ha aumentado ligeramente la proliferación; cuando se considera la variabilidad de los resultados, el efecto de la relajación va de un aumento pequeño a ningún efecto sobre la proliferación.
- * proliferación de los linfocitos inducida por el mitógeno "pokeweed": Por término medio, la relajación no ha alterado la proliferación inducida por el "pokeweed"; cuando se considera la variabilidad de los resultados, el efecto de la relajación va desde un descenso pequeño a un aumento pequeño, pasando por ningún efecto sobre la proliferación.
- * induración de la reacción de hipersensibilidad retardada: Por término medio, la relajación no ha conseguido alterar la induración; cuando se considera la variabilidad de los resultados, el efecto de la relajación va desde un descenso pequeño a un ascenso pequeño, pasando por ningún efecto sobre la induración.
- * actividad (citotoxicidad) de las células NK: Por término medio, la relajación ha aumentado ligeramente la citotoxicidad de las células NK; cuando se considera la variabilidad de los resultados, el efecto de la relajación va desde ningún efecto a un aumento moderado.

De los resultados anteriores, ¿cuales son consistentes? Puede decirse que la relajación ha alterado consistentemente solo la secreción de IgA salivar (aumento).

Confrontación de experiencias estresantes.

La hipótesis de que enfrentarse activamente a experiencias estresantes puede mejorar la inmunidad se ha comprobado haciendo que los sujetos describan, por escrito o verbalmente, sus experiencias traumáticas (que los sujetos no han revelado previamente); entre las

experiencias traumáticas se encuentran la violación, el incesto, el fracaso personal, etc. Normalmente se utilizan dos grupos de sujetos: Los sujetos de un grupo describen, 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 de los dos grupos.

La mayoría de los estudios sobre confrontación de experiencias estresantes e inmunidad se ha 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 confrontación de experiencias estresantes ha producido un descenso moderado del número de linfocitos T CD4+; cuando se considera la variabilidad de los resultados, el efecto va desde ningún efecto a un descenso pronunciado.
- * número de linfocitos T CD8+: Por término medio, la confrontación de experiencias estresantes ha producido un descenso pequeño del número de linfocitos T CD8+; cuando se considera la variabilidad de los resultados, el efecto va desde ningún efecto a un descenso moderado.
- * concentración de anticuerpos contra un herpesvirus (virus de Epstein-Barr): Por término medio, la confrontación de experiencias estresantes ha producido un descenso pequeño del nivel de anticuerpos; cuando se considera la variabilidad de los resultados, el efecto va desde un descenso pequeño a un descenso moderado (nota 1).
- * número de visitas al servicio médico: La confrontación 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. Sin embargo, el número de estudios hechos es pequeño, por lo que los resultados son provisionales.
- * respuesta de anticuerpos a la vacunación: La revelación de experiencias estresantes ha aumentado la concentración de anticuerpos tras la vacuna contra la hepatitis B. El número de estudios hechos es pequeño, por lo que los resultados son provisionales.

De los resultados anteriores, ¿cuales son consistentes? Puede decirse que la confrontación de experiencias estresantes ha alterado consistentemente el número de linfocitos T CD4+ (descenso) y el nivel de anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr (descenso).

Mecanismos.

¿Por qué mecanismo puede la intervención psicológica alterar la magnitud de la respuesta inmune? Se ha propuesto que un mecanismo común a todas las intervenciones anteriores es a través del sistema nervioso autónomo (rama simpática) y a través de diversas hormonas (particularmente cortisol). Se piensa que la intervención psicológica produce un descenso del tono simpático, y/o del nivel de cortisol, y que estos descensos favorecen el funcionamiento del sistema inmune.

Además de estos mecanismos generales, se han propuesto mecanismos específicos para algunas formas de intervención:

- * hipnosis. El efecto de la hipnosis sobre la respuesta inmune sería un caso particular de alteración de funciones autónomas por hipnosis: Se sabe que algunas personas pueden alterar, bajo sugestión hipnótica, la presión sanguínea, el pulso, o la temperatura corporal.
- * confrontación de experiencias estresantes. La gente que no ha discutido con otras personas sus experiencias estresantes inhibe los sentimientos y los pensamientos relacionados con la experiencia estresante. Esta inhibición activa el sistema nervioso simpático y la secreción de hormonas, que afectan al sistema inmune. La revelación de esas experiencias estresantes hace que el sujeto vea sus pensamientos, o sentimientos, inhibidos desde otra perspectiva,

lo que produce un sentido de control personal. Por consiguiente, se reducen las emociones negativas y, con ellas, el efecto negativo sobre la inmunidad.

Conclusión.

¿Se puede proponer la intervención psicológica como un tratamiento para mejorar la inmunidad? En el momento actual, no, porque i) el efecto de la intervención sobre la inmunidad es variable y, por tanto, no se asegura el éxito de la intervención, y ii) cuando la intervención logra alterar alguna medida de inmunidad, la alteración conseguida no es grande. Estas afirmaciones son generales (es decir, de aplicación a una población), aunque es posible que una intervención psicológica dada mejore la inmunidad de un sujeto concreto.

Notas.

1. 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.

Tema III.2. Aspectos psicológicos de algunas enfermedades médicas (en las que participa el sistema inmune).

Algunas diferencias entre los modelos biomédico y biopsicosocial al enfocar la enfermedad.

Para el modelo biomédico, la enfermedad se produce cuando se altera el funcionamiento de un órgano y, por consiguiente, el tratamiento va dirigido a restaurar el correcto funcionamiento de ese órgano, o a cambiarlo (por ejemplo, con un trasplante). Aunque este enfoque es correcto, es limitado, ya que las consecuencias de la enfermedad trascienden al órgano enfermo. Así, el modelo biomédico ignora los aspectos siguientes: a) la enfermedad crónica per se puede causar cambios del estado de ánimo del paciente (por ejemplo, producir ansiedad o depresión), b) la enfermedad puede imponer limitaciones funcionales al paciente, lo que puede constituir una fuente añadida de estrés, c) el tratamiento médico (por ejemplo, la cirugía) puede ser una fuente de estrés, d) la enfermedad crónica puede alterar la vida de relación del paciente con su familia y amigos, e) puede ocurrir que el estrés derivado de las relaciones familiares y sociales del paciente influya en las manifestaciones (exacerbación, mejoría) de la enfermedad. Hace falta, pues, un enfoque más amplio de la enfermedad y, quizás por esto, nació el modelo biopsicosocial.

Para el modelo biopsicosocial, el tratamiento del paciente es multidisciplinario, ya que se ha de tratar no solo la causa de la enfermedad, sino las consecuencias para el paciente (por ejemplo, se ha de tratar las alteraciones del estado de ánimo que siguen al diagnóstico; el estrés derivado de la enfermedad misma, o de las relaciones del paciente con su familia; los efectos secundarios de la medicación, etc.). En el momento actual, el modelo biopsicosocial no está muy extendido, pero ya empiezan a tratarse aspectos psicosociales de algunas enfermedades graves y crónicas. En este tema, se tratarán aspectos psicosociales del cáncer y de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se han elegido estas dos enfermedades porque a) ambas son enfermedades graves y crónicas, b) el sistema inmune participa en ambas enfermedades, c) los factores psicológicos (conductuales) participan en la prevención y desarrollo de la enfermedad, d) la incidencia de estas enfermedades es lo suficientemente grande como para que el psicólogo pueda encontrar algún caso. Hay que destacar, sin embargo, que otras enfermedades graves también se acompañan de aspectos psicosociales.

Se observa que el tratamiento íntegro del paciente propuesto por el modelo biopsicosocial coincide, en parte, con la práctica de la Psiquiatría de Consulta y Enlace (o Consulta-derivación psiquiátrica).

Cáncer.

* Sistema inmune y cáncer.

¿Puede el sistema inmune detectar y rechazar la célula tumoral?. Depende del tumor. Si la célula tumoral no ha desarrollado componentes extraños (antígenos específicos del tumor), no se generará ninguna respuesta inmune anti-tumoral (los antígenos específicos de tumor son componentes presentes en las células tumorales y ausentes en las células benignas; por tanto, el sistema inmune puede reconocerlos como antígenos). Si las células tumorales tienen antígenos específicos del tumor, entonces se genera una respuesta inmune anti-tumoral. In vivo, esta respuesta es, principalmente, de inmunidad celular, y está llevada a

cabo por linfocitos T CD8+, macrófagos activados por citocinas, células NK, y células LAK (o células citotóxicas activadas por linfocinas; nota 1).

A pesar de esta respuesta inmune, el tumor continúa creciendo. ¿Por qué?. Esencialmente porque las células tumorales desarrollan mecanismos (mecanismos de escape) para evitar su destrucción por el sistema inmune. Por consiguiente, el mejor momento para que la respuesta inmune destruya las células tumorales es cuando éstas aparecen; cuando el tumor ha alcanzado un cierto tamaño, es poco probable que el sistema inmune haga regresar el tumor.

- * Tratamiento médico del cáncer y efectos secundarios del mismo que afectan la calidad de vida del paciente.

El tratamiento médico utiliza maniobras destinadas a eliminar las células tumorales.

Consiste en fármacos citostáticos, irradiación, cirugía, e inmunoterapia (nota 2). Todos ellos causan trastornos psicosociales al paciente. Los citostáticos y la irradiación pueden:

- aumentar la frecuencia de infecciones del paciente, con la disminución consiguiente de su calidad de vida
- causar pérdida del cabello, que afecta a la imagen del paciente
- disminuir la fertilidad (en el hombre)
- producir náusea anticipatoria (ver Tema II.2), que puede afectar la toma de medicación
- producir, en niños, dificultades en el aprendizaje (descenso del cociente de inteligencia, descenso de la memoria a corto plazo, ...); estas deficiencias dependen de la edad, del sexo, y de los fármacos administrados.

La cirugía es un procedimiento estresante, por lo que está indicado un tratamiento de reducción de estrés.

En cuanto a la inmunoterapia, la administración de citocinas ha producido trastornos conductuales (Tema II.1) que han obligado a disminuir, o suprimir, su administración.

- * Factores de riesgo.

Se ha encontrado una asociación estadística entre la incidencia de ciertos cánceres y ciertas conductas: Entre el consumo de tabaco y el cáncer de pulmón, entre la exposición al sol y el cáncer de piel, entre el consumo de grasa animal y el cáncer de mama (según unos estudios) o el de colon (según otros estudios), entre el consumo de nitritos (un cancerígeno) y el cáncer de estómago, etc. Se piensa que las conductas siguientes (que constituyen parte de un estilo de vida saludable) pueden prevenir algunos cánceres: No fumar, dieta sana, ejercicio moderado, uso de filtros solares.

- * Factores psicosociales y etiología del cáncer.

- Estrés y cáncer. ¿Puede el estrés favorecer la iniciación de un cáncer? o, en otras palabras, ¿es el estrés un factor de riesgo para el cáncer? La forma de contestar esta pregunta es mediante un estudio prospectivo, en el que muchos sujetos sanos contestan un cuestionario que evalúa estrés (mejor varias veces a lo largo del tiempo) y, al cabo del tiempo, se computan los sujetos que han desarrollado un cáncer: La mayor incidencia de cáncer en los sujetos más estresados sugeriría que el estrés es un factor de riesgo.

Los estudios hechos apuntan a que no hay, en general, una relación entre el estrés, evaluado como frecuencia de sucesos estresantes, y la incidencia de cáncer. Ahora bien, esta conclusión se basa en estudios globales, donde se consideran todas las formas de estrés y todos los tipos de cáncer; cuando se "afina" un poco más, parece que emerge una relación: El estrés intenso (por ejemplo, el estrés unido al luto por la muerte de un cónyuge o de un hijo, al divorcio, a una lesión) está asociado a una mayor incidencia de

algún tipo de cáncer (por ejemplo, cáncer de mama). Además, es posible que el estrés intenso interactúe con otros factores de riesgo (ingestión de cancerígenos, inhalación de humo, etc.) para favorecer el inicio de un tumor.

- Depresión y cáncer. ¿Puede una depresión favorecer la iniciación de un cáncer? o, en otras palabras, ¿es la depresión un factor de riesgo para el cáncer? La forma de contestar esta pregunta es mediante un estudio prospectivo, en el que muchos sujetos sanos contestan un cuestionario que evalúa depresión (mejor varias veces a lo largo del tiempo) y, al cabo del tiempo, se computan los sujetos que han desarrollado un cáncer: La mayor incidencia de cáncer en los sujetos más depresivos sugeriría que la depresión es un factor de riesgo. Los pocos estudios llevados a cabo dan resultados variados, aunque predominan los resultados negativos (que no encuentran una relación entre la depresión y la incidencia de cáncer). Hay que mencionar, sin embargo, que i) se ha encontrado una interacción entre la depresión y algunos factores de riesgo (ejemplo, fumar): los sujetos más deprimidos y fumadores tendrían mayor riesgo de desarrollar un cáncer, y ii) unos pocos estudios han encontrado que la depresión crónica, pero no aguda, sería un factor de riesgo para el cáncer.
- Personalidad tipo C: Un factor de riesgo propuesto pero no comprobado. Hacia el comienzo de la década de 1980, se propuso la existencia de un tipo de personalidad, o de un tipo de conducta, que predispondría al sujeto a desarrollar un tumor (cuando se dieran los factores genéticos y ambientales adecuados): a este tipo de personalidad se le llamó tipo C (¿quizás C de cáncer?). Un sujeto del tipo C es cooperador, no asertivo, paciente, suprime las emociones negativas, y obedece a la autoridad. ¿De qué forma predispone este tipo de personalidad a desarrollar un tumor? Se ha propuesto que un sujeto con personalidad tipo C padece estrés crónico (debido a que pospone sus necesidades frente a las demandas del medio), y ese estrés disminuye la eficacia del sistema inmune, con lo que disminuye el control que ejerce el sistema inmune sobre las células tumorales que aparecen: De esta manera, las células tumorales no serían eliminadas, crecerían y generarían el tumor.
 ¿Es cierto todo esto? La comprobación de que los sujetos con personalidad tipo C presentan una mayor incidencia de cáncer (que los sujetos sin esa personalidad) se ha de hacer mediante estudios prospectivos, no retrospectivos, (nota 3): Se pasaría un cuestionario que evalúa la personalidad tipo C a un gran número de sujetos sanos, preferiblemente varias veces a lo largo del tiempo, y se compararía la frecuencia de cáncer en los sujetos normales y en los sujetos con personalidad tipo C. El autor de este libro no ha encontrado esos estudios prospectivos, por lo que no hay evidencia de que la personalidad tipo C sea un factor de riesgo para el cáncer. (Unos pocos estudios prospectivos han estudiado si algunas características de la personalidad tipo C son un factor de riesgo para el cáncer: Los resultados han sido variados, por lo que no constituyen evidencia a favor de la contribución de la personalidad tipo C al desarrollo de un tumor.)

* Factores psicosociales y progresión del cáncer.

Hay una creencia popular de que algunos factores psicológicos (espíritu de lucha, indefensión, etc.) pueden influir en la supervivencia del paciente con cáncer, o en el tiempo que tarda el paciente en hacer una recaída. ¿Es esto cierto? Una revisión reciente (del año 2002) ha investigado esta cuestión. Esa revisión ha encontrado 37 estudios prospectivos que investigan la relación entre el estilo de afrontamiento del paciente y la supervivencia o el tiempo de recaída. Los estilos de afrontamiento fueron espíritu de lucha, indefensión/desesperanza, negación o evitación, aceptación estoica y fatalismo, estilo de afrontamiento ansioso o depresivo, afrontamiento enfocado al problema, supresión de las emociones y afrontamiento

enfocado a la emoción. Los resultados de esa revisión se pueden resumir así: i) no se encuentra una asociación consistente entre el afrontamiento y la supervivencia (o las recaídas); es decir, algunos estudios han encontrado que un estilo de afrontamiento (ejemplo, espíritu de lucha) se acompaña de una mayor supervivencia, pero la mayoría de los estudios no han encontrado que el estilo de afrontamiento del paciente se acompañe de mejoras en la supervivencia o en el tiempo hasta una recaída, ii) hace falta hacer buenos estudios adicionales. Por tanto, los resultados anteriores se han de considerar provisionales.

¿Está la depresión asociada a con la supervivencia de los pacientes tumorales? (La pregunta es si la depresión está asociada con la supervivencia de los pacientes que tienen cáncer, no con la aparición del cáncer en sujetos sanos). La respuesta no está clara: Mientras que algunos estudios han encontrado que los pacientes deprimidos tienen un riesgo mayor de muerte prematura (que los pacientes no deprimidos), otros estudios no han encontrado diferencias de mortalidad entre pacientes depresivos y no depresivos.

¿Está el estrés asociado con la supervivencia de los pacientes tumorales? Los estudios hechos no han encontrado que, en general, la frecuencia de acontecimientos estresantes esté relacionada con las recaídas o con la supervivencia.

¿Está el apoyo social de los pacientes asociado con su supervivencia? La respuesta no está clara: Algunos estudios han encontrado que cuanto mayor es el apoyo social, mayor es la supervivencia, pero otros estudios no han encontrado ninguna relación.

* Intervención psicológica en pacientes oncológicos.

¿Qué aspectos psicológicos pueden requerir una intervención psicológica en los enfermos diagnosticados de cáncer? Un enfermo puede requerir ayuda para corregir algunos de los aspectos siguientes:

- aspectos relacionados con el estado de ánimo del paciente (el paciente puede sufrir alteraciones del estado de ánimo a consecuencia del diagnóstico de la enfermedad, del pronóstico de la enfermedad, de la enfermedad misma, o del tratamiento); los aspectos estudiados son ansiedad, depresión, estrés, hostilidad, y estado de ánimo general
- aspectos relacionados con el ajuste del paciente (el paciente tiene que convivir lo mejor que pueda con la enfermedad, lo que implica un afrontamiento efectivo a la enfermedad y ajustes en la vida del paciente); los aspectos estudiados son afrontamiento, relaciones marital y social del paciente, calidad de vida del paciente
- aspectos relacionados con los efectos secundarios del tratamiento (la aplicación de fármacos citostáticos (quimioterapia) se acompaña de efectos secundarios que inciden en la calidad de vida del paciente): Náusea producida por los fármacos, vómitos producidos por los fármacos, náusea producida por una respuesta condicionada (en la que el fármaco hace de estímulo incondicionado), vómitos producidos por una respuesta condicionada (en la que el fármaco hace de estímulo incondicionado), fatiga, dolor (la fatiga y el dolor pueden estar producidos por la enfermedad o por el fármaco)
- otros aspectos no psicológicos: Se ha estudiado el efecto de la intervención psicológica sobre la inmunidad y la supervivencia de los pacientes.

¿Qué formas de intervención psicológica se han utilizado? Varias: consejo, relajación, imaginación guiada, hipnosis, información y educación acerca de la enfermedad, y terapia cognitivo-conductual (que incluye una combinación de técnicas). Estas intervenciones se han administrado

- a pacientes aislados (terapia individual) o a grupos de pacientes (terapia grupal)
- por terapeutas o por personas que no son terapeutas
- mediante instrumentos (cintas de relajación, retroalimentación por electromiografía) o sin ellos.

Además de las intervenciones psicológicas mencionadas, también se han utilizado otras formas de intervención no psicológicas: Concienciación (yoga + concentración en los sucesos), musicoterapia, acupuntura, y masaje.

¿Son efectivas las intervenciones psicológicas? O, en otras palabras, ¿hacen las intervenciones psicológicas lo que tienen que hacer (corregir el estado de ánimo alterado del paciente, aliviar los efectos secundarios de la medicación, etc.)? Se han hecho más de 670 estudios al respecto y, a pesar de esos estudios, no se puede dar una respuesta clara: Mientras que unos estudios dan una respuesta positiva (las intervenciones psicológicas benefician al paciente; por ejemplo, disminuyen su ansiedad, mejoran su relación social, etc.), otros estudios dan una respuesta negativa (las intervenciones psicológicas no hacen nada al paciente: no disminuyen su ansiedad, no mejoran su relación social, etc.). (nota 4) Hay otra cuestión que vale la pena analizar separadamente: ¿mejora la intervención psicológica la inmunidad, o la supervivencia, de los pacientes? La respuesta es también ambigua, ya que hay estudios que dan una respuesta afirmativa, mientras que otros estudios no han encontrado ningún efecto de la intervención psicológica; no obstante, en estos casos (mejora de la inmunidad y prolongación de la vida) predominan los resultados negativos. Entonces, ¿se puede recomendar la intervención psicológica como un complemento del tratamiento médico del paciente?. En el momento actual, con los resultados de los estudios clínicos efectuados, no se puede recomendar la intervención psicológica como una terapia de aplicación sistemática a todos los pacientes (nota 5); no obstante, se puede aplicar alguna forma de intervención psicológica (o no psicológica; ejemplo, acupuntura) a un paciente concreto, con un problema concreto (ejemplo, alta ansiedad), diagnosticado con un cáncer concreto; hay que tener en cuenta, sin embargo, que la intervención puede ser efectiva, o no, en cada caso.

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

* Aspectos biológicos de la infección por el VIH.

El VIH es un retrovirus (un virus que tiene ARN y la enzima transcriptasa inversa) del que se conocen dos variantes: VIH 1 y VIH 2. La infección por este virus da lugar a una pérdida progresiva de inmunidad, que explica en buena parte la progresión de la enfermedad y los síntomas de la misma. ¿Qué células infecta el VIH? El linfocito T CD4+ y el macrófago. (La nota 6 muestra, de forma resumida, el proceso que sigue el virus para infectar el linfocito T CD4+ y para crear nuevos virus a partir del linfocito infectado.) ¿Qué consecuencias tiene la infección de esas células por el VIH?: La destrucción progresiva de los linfocitos T CD4+, que se traduce en un descenso progresivo de la inmunidad (dado el papel cooperador que tienen esos linfocitos en la generación de las diversas formas de inmunidad específica; ver Tema I.5). ¿Qué consecuencias tiene la pérdida de inmunidad?: La aparición de diversas infecciones y tumores, muchos de los cuales no se dan en sujetos con el sistema inmune intacto (infecciones oportunistas). Es precisamente la aparición de esas infecciones lo que señala la fase final de la enfermedad (SIDA, o síndrome de inmunodeficiencia adquirida). Según el número de linfocitos T CD4+ en sangre, se han establecido unas fases en la enfermedad: fase temprana, fase intermedia, fase avanzada, e incluso fase terminal. Un sujeto se diagnostica como paciente de SIDA cuando el sujeto es seropositivo para el VIH (es decir que tiene anticuerpos anti-VIH), y la concentración sanguínea de linfocitos T CD4+ es $< 200 /\text{mm}^3$, independientemente de que tenga síntomas o no. La nota 7 muestra las fases de la enfermedad.

* Tratamiento médico de la infección por el VIH.

Se utilizan varios fármacos (un "cocktail" de fármacos) que actúan en momentos diferentes del ciclo del VIH (nota 6): Algunos fármacos inhiben la enzima transcriptasa inversa (necesaria para que el ARN del virus se integre en el ADN del linfocito) y otros fármacos inhiben la proteasa (enzima que transforma una forma inactiva del virus en la forma activa). Este tratamiento recibe el nombre de terapia anti-retroviral de alta eficacia.

* Aspectos psicosociales de la infección por el VIH.

- Depresión y estrés. ¿Hay alguna relación entre algún factor psicológico y el curso de la enfermedad? Por ejemplo, si un sujeto infectado con el VIH hace una depresión, ¿puede hacer una evolución más rápida hacia el SIDA? Esta cuestión se ha planteado para la depresión y para el estrés. La forma de investigar esta cuestión es mediante estudios a largo plazo (años), ya que la enfermedad sigue un curso lento y estudios a corto plazo (meses) no captarían ni un descenso pronunciado del número de linfocitos T CD4+ ni la aparición del estadio SIDA. El procedimiento consiste en diagnosticar la condición psicológica (depresión, sucesos estresantes) en pacientes asintomáticos y comparar el resultado final (número de linfocitos T CD4+, aparición del SIDA, o muerte) en los pacientes con la condición psicológica y en los pacientes sin ella. En los pocos estudios hechos de estas características, ¿qué resultados se han obtenido?

Para la depresión, los resultados han sido variables: i) algunos estudios han encontrado que los pacientes deprimidos muestran un descenso mayor del número de linfocitos T CD4+, aunque otros estudios no han encontrado cambios, ii) algunos estudios han encontrado que los pacientes deprimidos progresan más rápidamente a la fase SIDA, o incluso mueren antes, aunque otros estudios no han encontrado alteración en el curso de la enfermedad. A pesar de esas discrepancias, el consenso es que la depresión se asocia a un empeoramiento de la enfermedad.

Para el estrés, los resultados muestran que, en general, los sucesos estresantes (luto, sucesos traumáticos) se asocian tanto con el descenso del número de linfocitos T CD4+ como con la progresión hacia SIDA: Los sujetos más estresados pierden más linfocitos y progresan más rápidamente hacia SIDA.

- Estigma. Los sujetos infectados por el VIH son discriminados por la sociedad, incluyendo los profesionales de la salud. ¿Por qué se produce esta discriminación?. Básicamente por tres causas: a) miedo al contagio, b) rechazo por la sociedad de los grupos de riesgo (drogadictos, homosexuales, prostitutas), c) resistencia a hablar de la enfermedad y la muerte. ¿Qué efectos tiene el estigma sobre el sujeto estigmatizado?. Se han descrito efectos psicológicos y sociales. Entre los efectos psicológicos se encuentran la alienación, la ansiedad, la depresión, y la culpa; pueden interferir con la adaptación a la enfermedad. Entre los efectos sociales se encuentran el aislamiento y la pérdida de apoyo social, la discriminación laboral o escolar (en niños), la asistencia sanitaria reducida o distante por los profesionales de la salud.

Las consecuencias psicosociales de la revelación de la seropositividad VIH tienen que ver con el estigma. De entrada, se tiende a evitar la prueba de seropositividad, especialmente en la fase temprana, por miedo al estigma y, una vez conocido el resultado, se revela selectivamente (a compañeros sexuales, amigos íntimos, familiares). El conocimiento de la seropositividad VIH puede acompañarse de un aumento de apoyo social por parte de las personas íntimas, pero de un descenso del mismo por parte de los extraños.

- Fatiga. Se estima que entre un 20% y un 60% de las personas infectadas con el VIH sufren fatiga; esta fatiga empeora la calidad de vida del paciente. Las causas de la fatiga son múltiples: Algunas de ellas son factores psicológicos (estrés, depresión, ansiedad),

mientras que otras son susceptibles de tratamiento psicológico (abuso de alcohol, tabaco, o drogas). El estrés (y la depresión, y la ansiedad) se tratan mediante terapia cognitivo-conductual y mediante terapia familiar (con la administración de fármacos o sin ellos); el abuso de drogas se trata mediante intervención psicológica acompañada de fármacos.

- Adherencia al tratamiento. El tratamiento con fármacos antiretrovirales de alta eficacia requiere una adherencia estricta (toma de los fármacos según un protocolo durante toda la vida). Saltarse el protocolo es contraproducente por dos razones: i) el efecto terapéutico disminuye, por lo que la progresión de la enfermedad a la fase SIDA es más rápida, y ii) aparecen virus resistentes al tratamiento, que pueden ser transmitidos por el paciente. Parece pues conveniente seguir la prescripción médica; sin embargo, un porcentaje variable de pacientes de VIH se salta la toma de la medicación. ¿Por qué? Se han encontrado diversos factores relacionados con el incumplimiento del tratamiento; algunos de esos factores son: i) factores relacionados con la medicación (efectos secundarios, complicaciones de la toma de los fármacos [por ejemplo, varias pastillas, en horas diferentes, con comida o sin comida, etc.]), ii) factores psicosociales (actitudes hacia la medicación [por ejemplo, miedo o escepticismo hacia la medicación], actitud hacia la enfermedad [ejemplo, pesimismo], apoyo social [ejemplo, alguien que motive al paciente a tomar la medicación], existencia de algún trastorno mental en el paciente [depresión, ansiedad, etc.]), iii) otros factores (acceso a la medicación, presencia de centros de salud donde se traten casos de VIH, etc.). ¿Qué se puede hacer para mejorar la adherencia a la medicación? Se han utilizado diversas formas de intervención (cognitiva, conductual, afectiva, o combinaciones de ellas), pero i) los estudios hechos son pocos y ii) los resultados han sido subóptimos; por lo tanto, hacen falta más intervenciones y más estudios clínicos.

* Terapias complementarias al tratamiento médico. Se ha estimado que, en los Estados Unidos, hasta un 68% de los pacientes infectados con el VIH usan, o han usado, alguna terapia alternativa. Estas han sido: Terapia cognitivo-conductual para el estrés, ejercicio físico, acupuntura, masaje, homeopatía, plantas medicinales, antioxidantes y vitaminas. Aquí consideraremos sólo la terapia psicológica y el ejercicio.

- Terapia cognitivo-conductual. ¿Ha conseguido la intervención cognitivo-conductual disminuir el estrés de los pacientes? Una revisión de los pocos ensayos clínicos hechos indica que el manejo cognitivo-conductual del estrés disminuye, en general, los síntomas del estrés, particularmente la ansiedad y la depresión. ¿Ha conseguido la intervención cognitivo-conductual mejorar la inmunidad de los pacientes? Los escasos ensayos clínicos hechos han dado resultados contradictorios: algunos han aumentado el número de linfocitos T CD4+, pero otros no lo han alterado. No obstante, estos resultados han de considerarse provisionales, porque i) el número de ensayos clínicos hechos es pequeño, ii) los ensayos tienen algunos fallos metodológicos (muestras pequeñas, falta de control del consumo de antiretrovirales, no asignación de sujetos al azar, etc.), iii) aunque las mejoras obtenidas son estadísticamente significativas, no se sabe si son clínicamente significativas, y iv) la mayoría de los ensayos se ha hecho con hombres blancos homosexuales, y no se sabe si los resultados aplican también a mujeres. Por consiguiente, los futuros ensayos clínicos pueden confirmar, o no, la utilidad de la terapia cognitivo-conductual.
- Ejercicio. ¿Puede el ejercicio aeróbico mejorar la inmunidad, o la calidad de vida, de los pacientes? Los pocos estudios hechos dan resultados discrepantes para la inmunidad y resultados más concordantes para la calidad de vida. El ejercicio ha ejercido efectos variables sobre el número de linfocitos T CD4+: los pacientes que hicieron ejercicio

aumentaron el número de linfocitos T CD4+, no alteraron el número, o incluso amortiguaron el descenso del número de linfocitos que ocurre a lo largo de la enfermedad. En cuanto a la calidad de vida, los sujetos que hacían ejercicio redujeron el nivel de ansiedad, de depresión, aumentaron la esperanza y la calidad de vida. No obstante, estos resultados son todavía provisionales, debido a las mismas razones expuestas antes, en el apartado de la intervención cognitivo-conductual.

Aplicación del modelo biopsicosocial a otras enfermedades no mencionadas.

Se plantea el problema de cómo proceder en un paciente afectado de una enfermedad (en la que participa el sistema inmune) que no es ni cáncer ni infección por el VIH. No se puede hacer, para cada una de las enfermedades, una descripción similar a la hecha para el cáncer o el SIDA, porque: 1) no hay tiempo suficiente en un semestre y 2) el profesor no tiene los conocimientos necesarios. Se pueden dar, no obstante, algunas recomendaciones:

- muchos de los problemas psicológicos que plantean esas enfermedades (p. ej., generación de ansiedad o depresión) son comunes a los problemas planteados por el cáncer o el SIDA, de manera que la intervención psicológica es similar
- esta asignatura tiene que haber proporcionado las bases suficientes para que el psicólogo pueda comprender las explicaciones del médico especialista sobre algunas enfermedades
- si esas explicaciones del especialista no fueran suficientes, habría que ampliar los conocimientos acerca de la enfermedad mediante la búsqueda bibliográfica pertinente, y esta asignatura tendría que haber proporcionado las bases necesarias para comprender los artículos o capítulos que salieran en la búsqueda.

Notas.

1. Las células LAK ("lymphokine-activated killer cells", o células citotóxicas activadas por linfocinas) son células NK activadas por la interleucina-2 o por los interferones; ver Tema I.2.

2. Los fármacos citostáticos (quimioterapia) impiden la división celular por diversos mecanismos, la irradiación impide la división celular al alterar el ADN de las células, y la inmunoterapia intenta eliminar las células tumorales potenciando la (generalmente débil) respuesta anti-tumoral. En la inmunoterapia se han empleado citocinas (interferones α y γ , interleucina-2, factor de necrosis tumoral), linfocitos que infiltran el tumor (linfocitos T anti-antígenos tumorales), y anticuerpos anti-antígenos tumorales (que pueden llevar adheridas toxinas celulares).

3 Los estudios no pueden ser retrospectivos, porque la mayor puntuación de los enfermos de cáncer (con respecto a los sujetos normales) en el cuestionario que evalúa la personalidad tipo C puede deberse a la personalidad tipo C o a la enfermedad. De todas formas, hay estudios que han encontrado mayor puntuación de los pacientes en el cuestionario que evalúa personalidad tipo C, pero otros estudios han encontrado puntuaciones similares (en los pacientes y en los sujetos sanos).

Incluso con estudios prospectivos, puede ser difícil comprobar que la personalidad tipo C predispone al cáncer, ya que algunos tumores pueden producir alteraciones conductuales (por ejemplo, el feocromocitoma, un tumor de las suprarrenales que secreta grandes cantidades de adrenalina, da síntomas de ansiedad; el cáncer de páncreas produce síntomas depresivos).

4. Esta es una situación donde los expertos no se ponen de acuerdo. Se han hecho 670 estudios, por lo menos, sobre el efecto de la intervención psicológica en los pacientes

oncológicos. De esos estudios, se han hecho, por lo menos, 36 revisiones: Se esperaría que esas revisiones concluyeran lo mismo (que la intervención psicológica es, o no es, efectiva en los pacientes), no obstante, las revisiones llegan a conclusiones discrepantes; en un extremo están las revisiones "optimistas" (concluyen que hay un porcentaje suficientemente alto de resultados que muestran un efecto de la intervención psicológica), mientras que las revisiones "pesimistas" concluyen... que los resultados positivos de las revisiones "optimistas" se deben a la inclusión, en esas revisiones, de estudios de baja calidad (!) y que no hay justificación para incluir la intervención psicológica en el tratamiento de los pacientes.

5. Se ha debatido la cuestión de si se ha de aplicar una intervención psicológica a cualquier paciente, o sólo a aquellos pacientes que la soliciten. Aunque la cuestión no está resuelta, parece razonable aplicar la forma de intervención más adecuada para el problema concreto del paciente (por ejemplo, si el problema del paciente es estado de ánimo deprimido, y no náusea anticipatoria, habrá que aplicar consejo psicológico más que imaginación guiada). A pesar de que la utilidad de las terapias complementarias (al tratamiento médico) no está clara, muchos pacientes usan esas terapias. La frecuencia de uso (porcentaje de pacientes que usan al menos una de las terapias complementarias) varía de un país a otro: Se ha estimado alrededor del 40% en los Estados Unidos, alrededor del 50% en Australia, y entre el 20% y el 50% en la Unión Europea.

6. La Figura III.2.1 muestra el ciclo del VIH, desde la entrada al linfocito hasta la generación de nuevos virus.

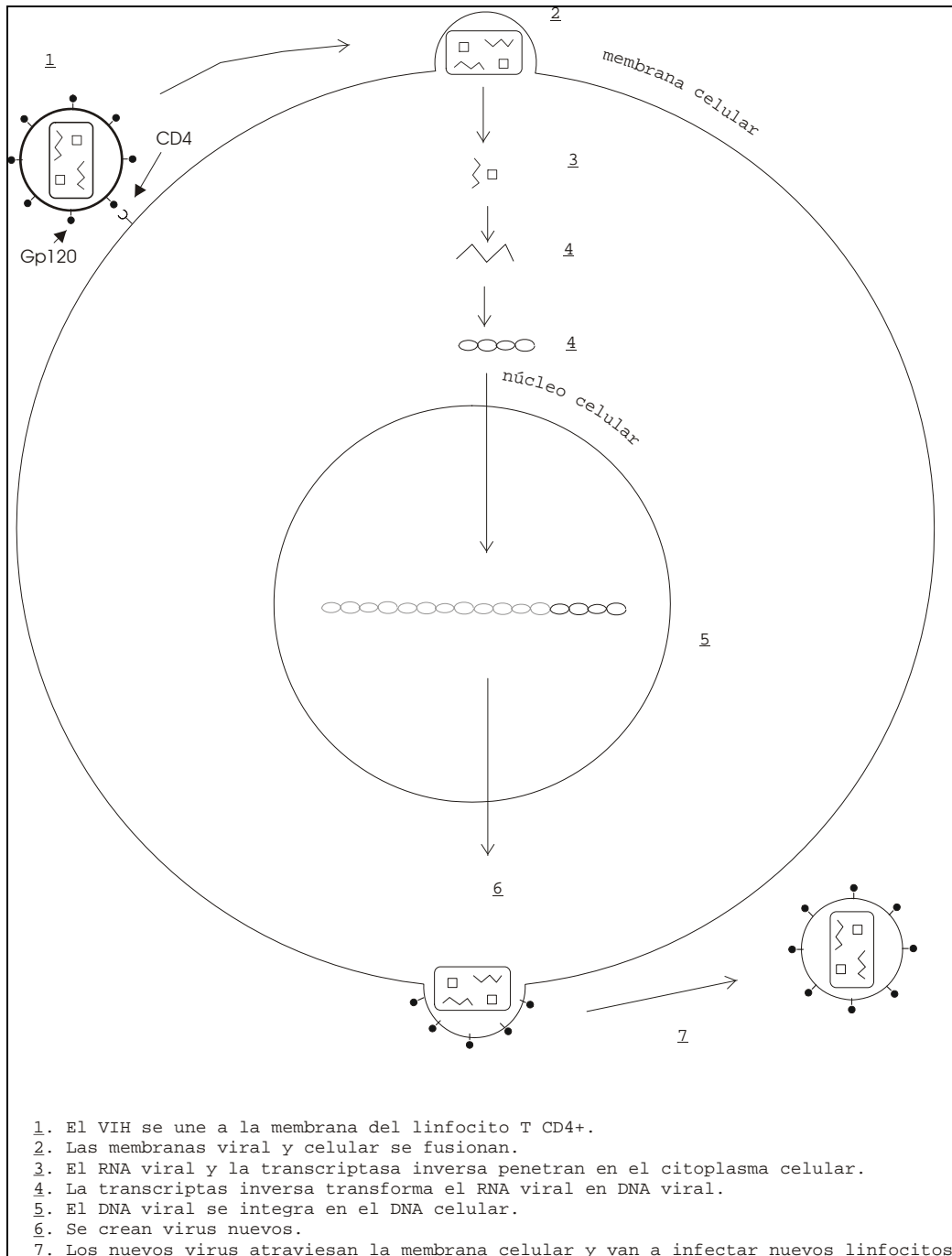


Figura III.2.1.

7. La Figura III.2.2 muestra una curva típica del descenso del número de linfocitos T a lo largo del tiempo (en ausencia de tratamiento). Se distinguen, a grandes rasgos, tres fases:

- fase temprana. El número de linfocitos sanguíneos T CD4+ es $> 500 /\text{mm}^3$; el sujeto es asintomático o puede presentar un síndrome viral agudo similar a la mononucleosis infecciosa (los síntomas son semejantes a los de una gripe fuerte con adenopatías y erupciones en la cara, pecho y extremidades); los sujetos son inicialmente seronegativos para el VIH y más tarde se vuelven seropositivos
- fase intermedia. El número de linfocitos T CD4+ está entre $500 /\text{mm}^3$ y $200 /\text{mm}^3$. El sujeto permanece relativamente asintomático, aunque puede presentar alguna enfermedad debido a su deficiente inmunidad. Durante esta fase, llamada también "periodo de latencia", el VIH no está inactivo, sino que elimina linfocitos T

– fase avanzada. Cuando la concentración de linfocitos T CD4+ ha descendido a $200 /\text{mm}^3$, o menos, la inmunodeficiencia es lo suficientemente pronunciada para que aparezcan las infecciones que causan el "complejo relacionado con el SIDA" y el SIDA mismo. Los síntomas del complejo relacionado con el SIDA son linfadenopatía generalizada y persistente, pérdida de peso, fiebre persistente, sudores nocturnos, herpes, diarrea crónica. Un deterioro mayor de la inmunidad hace que aparezcan los síntomas del SIDA: Infecciones por microorganismos oportunistas (son microorganismos presentes normalmente en el organismo sin causar enfermedades, a menos que un déficit inmune permita su expresión), aparición de ciertos tumores (sarcoma de Kaposi, linfomas), acción directa o indirecta del VIH sobre el sistema nervioso central que produce trastornos de la conducta (desde falta de memoria a demencia).

En esta fase se pueden distinguir dos fases: la fase avanzada propiamente dicha (el número de linfocitos T CD4+ sanguíneos está entre 200 y $50 \text{ por } \text{mm}^3$) y la fase terminal (el número de linfocitos T CD4+ sanguíneos es menor de $50 \text{ por } \text{mm}^3$).

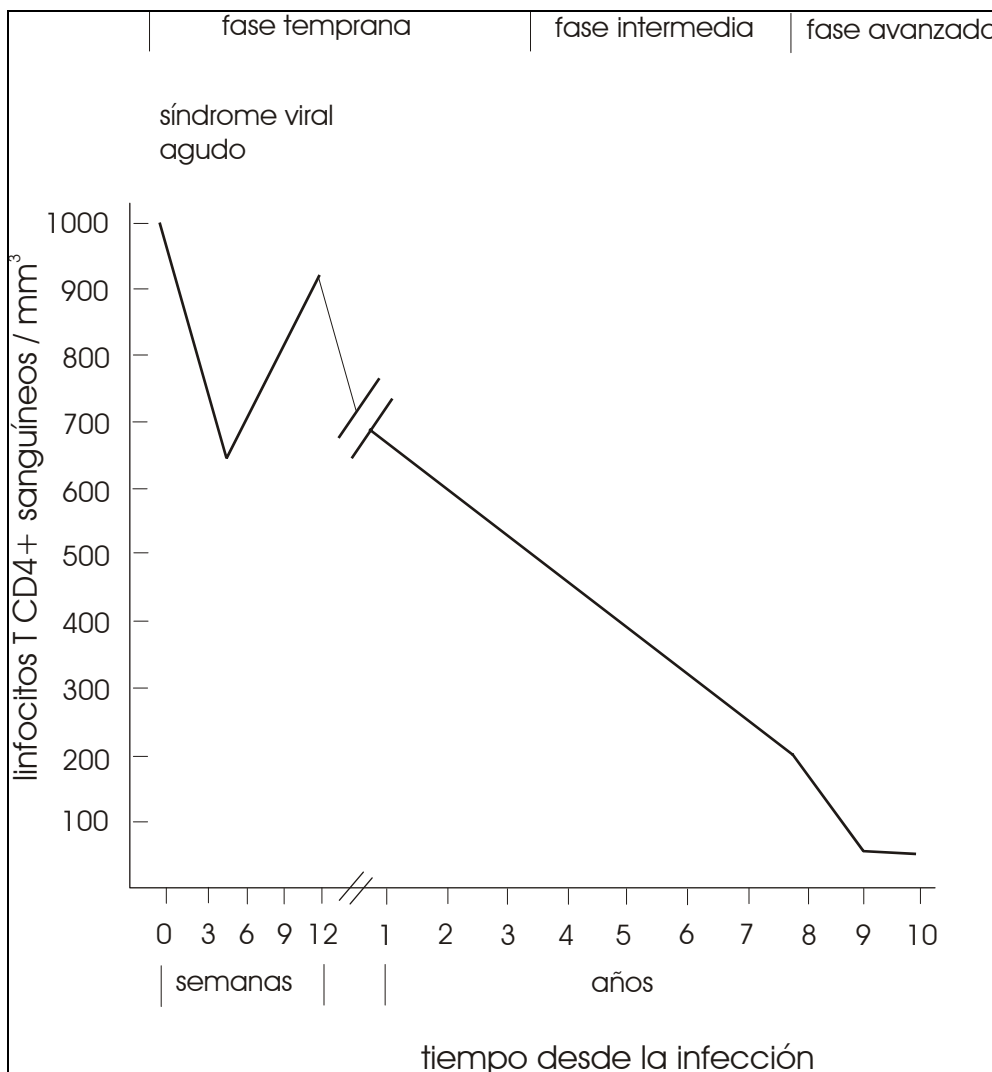


Figura III.2.2

Bibliografía de Inmunología.

Regueiro, J.R. y López Larrea, C. Inmunología : Biología y patología del sistema inmune. Tercera edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2004.

Roitt, I.M. y Delves, P.J. Inmunología : fundamentos. Décima edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2003.

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

Bibliografía de Psicoimmunología.

Daruna, J.H. Introduction to Psychoneuroimmunology. Amsterdam: Elsevier/Academic Press, 2004.

Psychoneuroimmunology Tercera edición. Ader, R., Felten, D.L., y Cohen, N. (editores). San Diego, California: Academic Press, 2001.

Psychoneuroimmunology Cuarta edición. Ader, R. (editor). Amsterdam: Elsevier/Academic Press, 2007.

A		H	
activación mitogénica o policlonal.....	28	hipnosis.....	68
agresividad, hostilidad cínica		histocompatibilidad	
e inmunidad	63	proteínas o antígenos de.....	11
anticuerpo		hostilidad cínica	63
definición, estructura, clases, y función	12	I	
anticuerpos		inflamación	10
generación de.....	19	inmunidad	
antígeno e inmunógeno		definición.....	4
definición.....	4	inmunidad adquirida celular	23
autismo		inmunidad innata e inmunidad adquirida.....	4
e inmunidad	55	inmunidad natural	
C		alteraciones neuroendocrinas.....	33
cáncer		comportamiento enfermo	34
factores psicosociales.....	74	funcionamiento	7
intervención psicológica en.....	76	inmunización	
y sistema inmune	73	definición.....	4
CD		intervención psicológica	
nomenclatura	26	e inmunidad	68
células del sistema inmune	2	intervención psicológica	
citocinas	27	mecanismos e inmunidad	71
citocinas pro-inflamatorias	33	L	
complemento.....	25	linfa y circulación linfática.....	5
condicionamiento clásico		linfocito B.....	18
Ader y Cohen	37	activación antigénica.....	19
antígeno como estímulo condicionado	40	linfocito T	
confrontación de experiencias estresantes	71	clases y función	23
D		linfocito T CD4+	
depresión		activación antigénica.....	24, 25
e inmunidad	52	hipersensibilidad retardada	25
hipótesis de las citocinas.....	52	linfocito T CD8+	
diferencias individuales		citotoxicidad.....	24
e inmunidad en animales	58	linfocitos	3
E		locus de control.....	62
efectos inmunofarmacológicos condicionados....	40	M	
esquizofrenia		modelos biomédico y biopsicosocial	73
e inmunidad	53	N	
hipótesis sobre la etiología de.....	54	necesidad de poder y de afiliación	
estado de ánimo positivo		e inmunidad	61
e inmunidad	64	NK, célula	8
estilo atributivo		O	
e inmunidad	62	órganos linfoides.....	6
estilo represivo.....	62	P	
estrés		personalidad e inmunidad	60
e inmunidad innata	46	preocupación	63
efecto sobre la inmunidad en animales	43	productos solubles	
efecto sobre la inmunidad en el hombre	45	y componentes microbianos.....	9
mecanismos.....	46	Psiconeuroinmunología	
optimismo e inmunidad	47	definición.....	1
F			
fagocitos.....	3		

R

receptores celulares para componentes microbianos.....	10
relajación.....	69
respuesta de fase aguda	10, 33, 36
respuesta inmune definición.....	4
respuesta primaria y secundaria	21

S

sistema inmune definición y función	2
funcionamiento	29
secreción de hormonas	35

T

Th1 y Th2 linfocitos, citocinas y función	27
timo.....	26
trastorno de estrés post-traumático.....	55

V

VIH aspectos biológicos de la infección por el.....	77
aspectos psicosociales de la infección por el..	78
terapias complementarias	79