

PSICONEUROINMUNOLOGÍA: CONEXIONES ENTRE SISTEMA NERVIOSO Y SISTEMA INMUNE

Victoriano Ramos Linares*

Servicios Sociales de Callosa de Segura, España

Raúl Rivero Burón

*Asociación Española de Psicología Clínica, Cognitivo Conductual,
España*

José Antonio Piqueras Rodríguez

Universidad Miguel Hernández de Elche, España

Luis Joaquín García López

Universidad de Granada, España

Luis Armando Oblitas Guadalupe

Universidad Nacional Autónoma de México, México

ABSTRACT

Psychoneuroimmunology is a new piece of science that just brings three decades, but in recent years has been subjected to an enormous attention by various research groups. This article aims to explain briefly how they were organized immune and neuroendocrine systems, and then present the findings to date attempting to explain the relationship between the nervous system, as well as the influences of some over others, in particular to express the relationship among the three systems responsible for the defense of the body and, more broadly, its homeostatic maintenance. When it comes to threats, the central nervous system has to decide what system is put in place, the system of stress as energy for the attack or the fight (an animal that wants to attack us), the immune system to neutralize antigen (viruses that we want to attack) or both (energy is also necessary for the immune system). As it appeared that many times depression appears after fruitless efforts for the launch of coping strategies, we also briefly reviewed some investigations that relate to the immune system with depression, as well as sleep disorders. It ends with the contributions psychology can offer therapeutic level.

Key words: *Psychoneuroimmunology, nervous system, immune system, neuroendocrine system, depression, sleep, psychotherapy*

* Correspondencia: bgvictor@correo.cop.es

RESUMEN

La psiconeuroinmunología es una nueva parcela de la ciencia que apenas lleva tres décadas, pero que en los últimos años ha sido objeto de una enorme atención por diversos grupos de investigación. El artículo pretende exponer brevemente cómo están organizados los sistemas inmune y neuroendocrino, para después presentar los hallazgos que hasta el momento intentan dar explicación de las relaciones entre ambos con el sistema nervioso, así como las influencias de unos sobre otros, más concretamente expresar la relación entre los tres sistemas responsables de la defensa del organismo y, más ampliamente, de su mantenimiento homeostático. Cuando se trata de amenazas, el sistema nervioso central tiene que decidir qué sistema se pone en marcha, el sistema de estrés como energía para el ataque o la huida (un animal que nos quiere atacar), el sistema inmune para neutralizar el antígeno (un virus que nos quiere atacar) o ambos (la energía es necesaria también para el sistema inmune). Como parece ser que en muchas ocasiones la depresión aparece tras los esfuerzos infructuosos de puesta en marcha de estrategias de afrontamiento, también hemos repasado sucintamente algunas investigaciones que relacionan al sistema inmune con la depresión, así como con los trastornos del sueño. Se finaliza con las aportaciones que la psicología puede ofrecer a nivel terapéutico.

Palabras clave: *Psiconeuroinmunología, sistema nervioso, sistema inmune, sistema neuroendocrino, depresión, sueño, psicoterapia.*

INTRODUCCIÓN

La psiconeuroinmunología (a continuación PNI) es un campo científico interdisciplinar que se dedica al estudio e investigación de los mecanismos de interacción y comunicación entre el cerebro (mente/conducta) y los sistemas responsables del mantenimiento homeostático del organismo, los sistemas: nervioso (central y autónomo), inmunológico y neuroendocrino, así como sus implicaciones clínicas (Solomon, 1998).

La comunicación entre estos sistemas utiliza un “lenguaje bioquímico” a través de sustancias producidas por

esos mismos sistemas, entre las que principalmente se encuentran las hormonas, los neurotransmisores y las citocinas.

De estos sistemas existentes en los vertebrados, en particular el inmune ha sido considerado hasta no hace mucho tiempo como un sistema de defensa esencialmente autónomo; sin embargo, a la vista de las más recientes investigaciones, han tenido que tenerse en cuenta las relaciones con los otros dos sistemas (neuroendocrino y nervioso), así como con el reticuloendotelial y el hematopoyético (Kelley, 2004). La modulación recíproca entre los

inmunocitos, las hormonas y las vías nerviosas, así como los efectos del estrés y otras variables psicológicas sobre los parámetros inmunológicos ha hecho postular que esa autonomía sea más aparente que real (Infante y Peran, 1998a).

Existe una gran variedad de categorías de evidencias (experimental y natural, básica y clínica, animal y humana, *in vitro* e *in vivo*, médica y psiquiátrica) para la comunicación bidireccional entre el sistema nervioso central y varios componentes del sistema inmunológico. Teleológicamente, tiene sentido que estos dos sistemas estén unidos (Solomon, 2001). Ambos relacionan al organismo con el mundo externo y evalúan sus componentes como indemnes o peligrosos; ambas funciones sirven de defensa y adaptación homeostática; ambos poseen memoria y aprenden por la experiencia; y ambos contribuyen a la homeostasis. Los errores en la defensa pueden producir enfermedad como por ejemplo auto-inmunidad o alergias, por un lado y fobias o pánico, por el otro. Blalock (1984) se ha referido al sistema inmunológico como un “sexto sentido”, remitiendo información sobre el ambiente al cerebro acerca de los aspectos celulares y ambientales accesibles por los cinco sentidos.

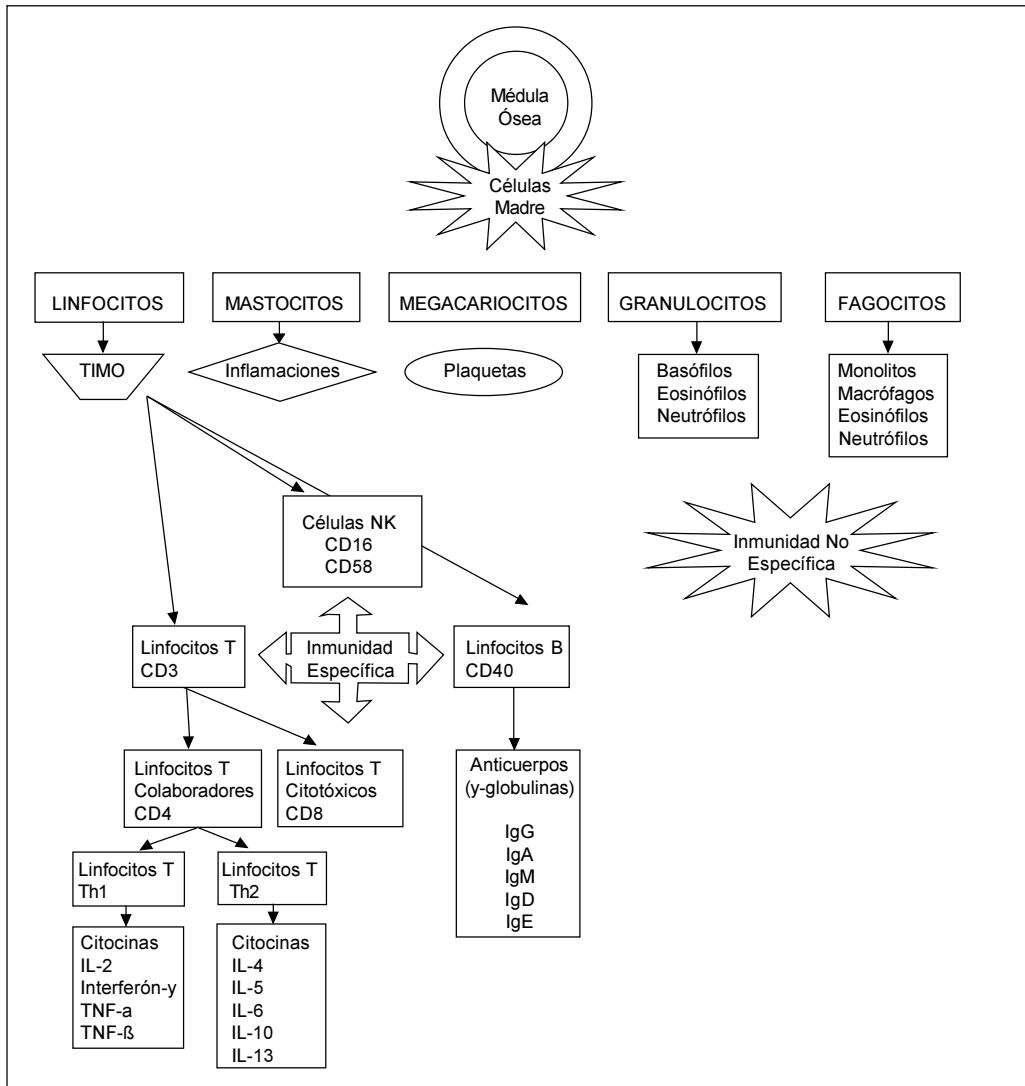
La relación entre los tres sistemas cuenta a estas alturas con notables evidencias en cuanto al intercambio de información que se produce entre ellos. Entre ellas encontramos: funciones localizadas en el cerebro que contribuyen a la emisión de la respuesta inmune;

que la superficie de las membranas de algunos inmunocitos contienen receptores para una determinada cantidad de hormonas, neuropéptidos y neurotransmisores; y también que el timo, el bazo, los nódulos linfáticos o la médula ósea, que son controlados por fibras noradrenérgicas del sistema nervioso simpático, están también bajo el control del sistema nervioso autónomo. Las funciones del sistema inmune se ven afectadas cuando los mecanismos cerebrales encargados del *feed-back* están influidas por el estrés. Los estudios han mostrado cómo factores genéticos, el sistema neuroendocrino, el sistema nervioso, el sistema inmune, las emociones, la personalidad y la conducta, están implicados en las respuestas a las bacterias y las infecciones por virus (Shigenobu, 2001).

Robert Ader, autor que junto a Nicholas Cohen publicaron los primeros trabajos en los que se demostraba la inmunopresión por condicionamiento clásico al sabor dulce de la sacarina, comenta que en el futuro no podrá estudiarse independientemente el sistema inmune de otros sistemas corporales. Se ha hipotetizado que los efectos de determinados factores psicológicos median cambios en la función inmune y en el desarrollo de algunas enfermedades y que existen estrategias de intervención en cambios conductuales que muestran cambios en la función inmune (Ader, 2001).

A continuación vamos a describir el primero de los sistemas mencionados, el sistema inmune, cuya síntesis esquemática se puede observar en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Principales células del sistema inmune (Modificado de Sandín, 2001)



SISTEMA INMUNE

FUNCIONES

Su principal función es la de identificar y eliminar sustancias extrañas al organismo. Estas sustancias se denominan “antígenos” y entre ellas se encuentran los virus, las bacterias,

los hongos o los parásitos, así como sustancias de deshecho del propio organismo.

Según Dhabhar (2000a) las funciones básicas se podrían categorizar del siguiente modo:

1. Vigilancia permanente del organismo ante la aparición de peligros inmunológicos.

2. Detección y eliminación de agentes infecciosos (bacterias, virus, etc.).
 3. Detección y eliminación de material extraño no infeccioso o no dañino, como las células muertas en los propios tejidos (apoptosis: muerte programada).
 4. Curación de heridas y eliminación de residuos.
 5. Detección y eliminación de tumores y tejido neoplásico.
- Granulocitos (Eosinófilos -eliminación de infecciones parásitas-, Basófilos y Neutrófilos -ingieren bacterias y partículas sólidas-).
 - Fagocitos (Eosinófilos, Neutrófilos y Monocitos -ingieren cualquier material extraño. Una vez han penetrado en el tejido desde la sangre, aumentan de tamaño y son denominados Macrófagos-).
- Del progenitor linfoide derivan:

LAS CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE

Todas las células del sistema inmune provienen de células madre “pluripotenciales” o “stem cells”. Las células madre de la médula ósea siguen dos líneas fundamentales de diferenciación:

- Linaje mieloide
- Linaje linfoide.

Del progenitor mieloide o promielocito se derivan los eritrocitos e inflamocitos, este último grupo se subdivide en:

- Megacariocitos: que van a originar las plaquetas.
- Mastocitos: son un tipo de células que contienen gránulos de histamina y tienen como misión participar en las reacciones inflamatorias e inmunológicas del organismo.

- Linfocitos B: Producen 5 clases de moléculas denominadas anticuerpos, gamma-globulinas o inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. Las IgG, IgA e IgM poseen a su vez subclases (cuatro las IgG y dos las IgA e IgM). Los linfocitos B llevan el marcador CD40. Los grupos de diferenciación CD (Cluster of Differentiation) son marcadores que se utilizan para diferenciar a las células del sistema inmune.
- Linfocitos T: Existen dos grandes tipos; los cooperadores Th (T helper) y los citotóxicos (Tc). Todos los linfocitos T llevan el marcador CD3. Los cooperadores (Th) el marcador CD4 y los citotóxicos (Tc) el CD8.

Los linfocitos Th se subdividen a su vez en Th1 y Th2, dependiendo del tipo de citocinas que secreten. Los Th1 producen IL-2, interferón g y factor de necrosis tumoral (TNF,

tumor necrosis factor). Los linfocitos Th2 producen interleucinas: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13. Estas citocinas son importantes para inducir en los linfocitos B la producción de inmunoglobulinas (IgA, IgE, IG4)

- Linfocitos NK (Natural Killer, Células Asesinas Naturales): No maduran en el timo ni secretan inmunoglobulinas. Son grandes células que destruyen tumores y células infectadas por virus sin necesidad de estimulación antigénica específica. Llevan los marcadores CD3⁺, CD16⁺ y CD56⁺.

Los órganos linfoides primarios son la médula ósea y el timo. En la médula ósea se producen células madre que, bajo la influencia de hormonas y citocinas, se convierten en leucocitos.

El timo, aparte de ser una glándula endocrina, es un órgano linfoide en el que maduran los Linfocitos T. Los otros leucocitos maduran en la médula ósea.

Los tejidos linfoides secundarios son: el bazo, los nodos linfáticos, tejidos linfoides del tracto intestinal, los pulmones, las amígdalas, el apéndice, los riñones o el corazón, entre otros. Estos órganos son el lugar de acción para las células de la inmunidad específica.

LA COMUNICACIÓN EN EL SISTEMA INMUNE

Los órganos y células del sistema inmune se comunican entre sí por medio de mensajeros químicos, principalmente por citocinas, sustancias de naturale-

za peptídica y que pueden actuar como: sustancias autocrinas (sobre la misma célula), paracrinas (sobre células cercanas) o endocrinas (células distantes). Su producción es inducida por agentes infecciosos y se sintetizan cuando la célula recibe una señal de activación. Llevan a cabo sus efectos uniéndose a receptores de superficie de las células y aparte de las funciones inmunológicas intervienen en otras acciones, como: la diferenciación y crecimiento celular y la síntesis y/o liberación de hormonas.

INMUNIDAD NATURAL O INESPECÍFICA

La inmunidad innata constituye la primera línea de defensa del sistema inmune. La respuesta natural (no específica) es más primitiva, de acción inmediata, con reconocimiento inespecífico de los patógenos y sin generar memoria inmunológica. Los fagocitos (macrófagos / monocitos, eosinófilos y neutrófilos) y los inflamacitos (mastocitos), tienen receptores innatos (inespecíficos) para múltiples patógenos. Su misión consiste en reconocer sustancias extrañas y fagocitarlas (comérselas). Si los mecanismos naturales no son eficaces en la eliminación del agente infeccioso, al menos lo mantienen bajo control hasta que maduran los mecanismos de respuesta específicos (adaptativos, requieren una semana).

INMUNIDAD ESPECÍFICA

Esta forma de inmunidad es más reciente en la evolución, tarda una se-

mana en desarrollarse, tiene unos mecanismos de reconocimiento del patógeno extremadamente específicos (receptores para antígeno TCR y BCR), presentan memoria y sus responsables son los linfocitos T y los linfocitos B. Los linfocitos son capaces de reconocer a los patógenos tanto intactos (Linfocitos B) como procesados por las células del organismo (Linfocitos T).

La inmunidad específica se ha venido subdividiendo a su vez en: Inmunidad Mediada por Células (Linfocitos T) e Inmunidad Humoral (Linfocitos B – anticuerpos-). Aunque históricamente se ha venido hablando de respuesta celular y humoral independientemente de que fuesen, o no, específicas, en la actualidad no es muy utilizado este concepto ya que, por ejemplo, una respuesta humoral por anticuerpos necesita previamente una respuesta celular mediante células B activadas. En general, aunque se ha categorizado la respuesta inmune bajo diferentes criterios (inmunidad innata versus adquirida, específica versus no específica, celular versus humoral) lo cierto es que la respuesta inmune generalmente implica una combinación de formas de reacción innatas y adquiridas (Sandín, 2001).

En cuanto a las pruebas que se efectúan, al no resultar fácil el acceso a determinadas órganos del sistema inmune (médula ósea, ganglios linfáticos, bazo, amígdalas, apéndice, placas de Peyer, etc.) cuando intentamos tomar muestras para efectuar medidas de cambio lo que se suele hacer es trabajar productos desechables

circulantes en sangre. Por ejemplo, con los test numéricos se cuentan las unidades o porcentajes de las diferentes células blancas en sangre periférica. Las células más relevantes son: los neutrófilos, los monocitos, y los linfocitos, incluyendo los T, los B y las células NK. Tanto el incremento como los decrementos en el número de linfocitos señalan alteraciones de sistema inmune.

Por lo que se refiere a los tests funcionales, una prueba común es la de la proliferación de linfocitos, es una prueba de la inmunidad celular que examina la eficacia con que se dividen los linfocitos estimulados por determinadas sustancias (mitógenos). Se tiene asumido que una mayor proliferación se corresponde con una función celular más efectiva. Los mitógenos más utilizados son PHA (fitohemaglutinina), ConA (concanavalina A) y mitógeno “pokewed” (PWM).

En cuanto a la prueba de la actividad citotóxica de las células NK, es una prueba utilizada para averiguar la eficacia que tienen las NK eliminando células transformadas. El procedimiento consiste en incubar células tumorales con las células asesinas (NK), las cuales tienen una función de vigilancia, pudiendo detectar y eliminar células dañadas o alteradas (infección, cáncer).

Las pruebas que acabamos de comentar son efectuadas en los laboratorios, pero también se hacen pruebas en los organismos vivos. Esto es llevado a cabo: a) de forma indirecta, mediante el recuento de anticuerpos

contra el virus herpes, evaluando así la competencia de la inmunidad celular (casi todo el mundo ha estado expuesto a este virus, cuando el SI está deprimido el virus latente se replica y se producen anticuerpos específicos contra el mismo, de este modo, los niveles elevados de anticuerpos contra el virus herpes son una evidencia indirecta de que la inmunidad celular está comprometida); o b) de forma directa, como en las pruebas de respuesta de hipersensibilidad retardada, en las que se introducen pequeñas cantidades de antígeno en la piel. La hipersensibilidad se da cuando la zona afectada por la inyección se hincha y enrojece. La reacción se produce por la reacción del antígeno con linfocitos T específicos. Cuanto más duradera sea la reacción se asume que es más competente es el Sistema Inmune.

Por último, en la inoculación con antígenos, se hacen recuentos de la producción de anticuerpos producidos en la respuesta; indicando una mayor cantidad de anticuerpos más competencia del Sistema Inmunológico.

EL SISTEMA NEUROENDOCRINO

Vamos a intentar a continuación exponer los mecanismos neuroendocrinos a través de lo que se ha venido llamando: "La respuesta de estrés".

La respuesta de estrés es un mecanismo de activación fisiológica y de los procesos cognitivos que favorece una mejor percepción y posterior evaluación de las situaciones y sus demandas, un procesamiento más

rápido y eficaz de la información disponible con la consiguiente búsqueda de soluciones y consecuente selección de las conductas adecuadas para hacer frente a la situación (Lazarus, 1993a), a la vez que prepara el organismo energéticamente para actuar de forma más efectiva ante las posibles exigencias de la misma.

El término que originalmente introdujo Selye en 1936 haciendo referencia a una respuesta del organismo ante una situación estresante (estresor), posteriormente ha sido utilizado desde distintos enfoques:

1. Teorías basadas en el estímulo: Enfoque psicosocial del estrés o enfoque de los sucesos vitales (Sandín y Chorot, 1995)
2. Teorías basadas en la interacción: Enfoque que pone especial énfasis en la interacción entre los procesos cognitivos que median entre estresor (estímulo) y la respuesta de estrés (Lazarus, 1966, 1993a; Lazarus y Folkman, 1984).
3. Teorías basadas en la respuesta: Este enfoque, original de Selye, entiende el estrés como una respuesta inespecífica del organismo y que atenta contra la homeostasis del mismo que tiene una forma y composición característica, pero ninguna causa en particular (Selye, 1960). Según la teoría, cualquier estímulo que elicitte la respuesta de estrés para equilibrar el organismo se convierte en estresor.

Esta respuesta implica la activación del eje HHC (hipotalámico-hipofisiario-corticosuprarrenal) y del SNA (sistema nervioso autónomo).

A continuación nos referiremos al estrés como respuesta, influyendo en esa respuesta el concepto de interacción, entendiendo por tal los procesos cognitivos de interpretación de situaciones que se producen. Taché, Taché y Selye (1977) enfatizaron que tener problemas, ser expuesto a alarmígenos (estresores) o la comúnmente llamada tensión nerviosa, incluyen al estrés y que en todo momento existe un cierto grado de estrés en el organismo ya que su ausencia significaría la muerte. En realidad, por tanto, cuando un individuo sufre o se queja de estrés (o ansiedad), está comunicando que tiene un exceso de estrés.

Por otro lado es muy importante tener en consideración que el estrés no está implicado únicamente en las emociones negativas. Un acontecimiento positivo (coito) provoca la liberación de glucocorticoides a veces de manera más intensa que una descarga eléctrica, a la vez que una sorpresa positiva repentina puede provocar la misma reacción endocrina que un suceso desagradable (Selye, 1974; Toates, 1995).

FISIOLOGÍA DEL ESTRÉS

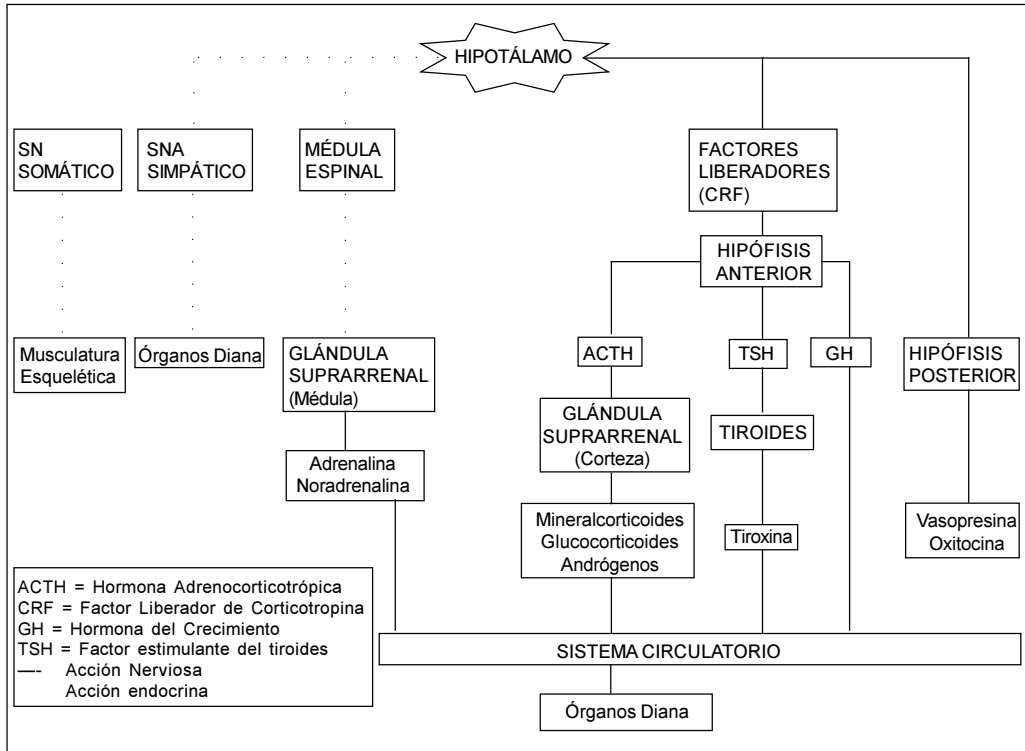
El mecanismo y la fisiología del estrés son en sí mismos complejos, ya que además de las estructuras del organismo involucradas en las respuestas autonómicas y neuroendocrinas, la

respuesta es variable de acuerdo con la cognición o el procesamiento que el sujeto realice de la información sensorial y cognitiva.

Existen dos vías de respuesta. La primera es una vía de respuesta rápida, inmediata, que se produce en segundos, como primera reacción al estresor, facilitando la respuesta de lucha o huida para mantener en equilibrio el medio interno. Esta respuesta es la activación del sistema simpático adrenal. Cuando llega información al hipotálamo, habiéndose realizado ya procesos cognitivos (evaluación de posible peligro), se produce liberación, a partir del hipotálamo y por vía simpática, de catecolaminas.

La segunda respuesta, más tardía y lenta, pero continua, es la llamada activación neuroendocrina o vía corticoadrenal, y tiene como característica la secreción de corticoides. Esta vía neuroendócrina se activa a partir del hipotálamo, después de haber recibido las informaciones sobre el estresor, y libera un polipéptido llamado CRF o Factor Liberador de Corticotropina, que activando el lóbulo anterior de la hipófisis provoca la liberación de la hormona adrenocorticotrópica, estimulando en la corteza de las glándulas suprarrenales liberación de cortisona, hidrocortisona y corticosterona. Esta respuesta también estimula la liberación de mineralcorticoides, como la desoxycorticosterona y aldosterona; y glucocorticoides, como el cortisol (*véase Cuadro 2*).

Cuadro 2. Activación fisiológica y neuroendocrina durante la respuesta de estrés (Modificado de Labrador, Crespo, Cruzado y Vallejo, 1995)



INTERRELACIONES ENTRE LOS SISTEMAS NERVIOSO, INMUNE Y NEUROENDOCRINO

Los últimos 15 años de investigación en psiconeuroinmunología han marcado un renovado interés por los mecanismos inmunológicos y por sus relaciones con el cerebro (Dantzer, 2004). Uno de los hallazgos más interesantes es que el sistema nervioso central y el sistema inmune se comunican y comparten un mismo lenguaje molecular: neurotransmisores, hormonas y citocinas; incluso se considera que existe una gran analogía entre la estructura del sistema inmune y el sis-

tema nervioso central. Esto se evidenció con el descubrimiento de que los linfocitos producen neuropéptidos y receptores que se pensaba eran exclusivos de la hipófisis y otras regiones cerebrales y que hormonas y neuropéptidos mediadores de la respuesta de estrés se alteran con estímulos antigénicos. También, se han encontrado receptores de citocinas en neuronas y células endocrinas, y que las citocinas periféricas activan la producción de interleucinas en las células gliales (Weigent y Blalock, 1987).

Más evidencia a favor de la existencia de complejas relaciones ana-

tómicas y funcionales con el sistema nervioso las ofrece Dantzer (2000). Según comenta este autor:

“los nodos del bazo y el timo están inervados por ramas del sistema nervioso autónomo, y las células del sistema inmune poseen receptores de membrana funcionales tanto para los neurotransmisores clásicos como para los neuropéptidos. Esto es importante porque implica que las células del sistema inmune proliferan y se diferencian en un microambiente, cuya composición depende de la actividad del sistema nervioso simpático. Además, los propios leucocitos son capaces de producir y liberar muchos de los péptidos que inicialmente fueron identificados en los sistemas neuroendocrino y nervioso, tales como la proopiomelanocortina, la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y los factores de crecimiento semejantes a la insulina. Y, al contrario, las células microgliales, que equivalen a macrófagos del sistema nervioso central, son capaces de sintetizar y liberar citocinas proinflamatorias, tales como la IL-1a, la IL-1b y el TNF α , las cuales están implicadas en la regulación de la respuesta inflamatoria a nivel periférico; así mismo, las células cerebrales también poseen receptores para éstas y otras citocinas”.

El hipotálamo parece ser una estructura esencial en los procesos de comunicación de los sistemas endocrino, inmune y nervioso. Tiene como principal función el mantenimiento de la homeostasis del organismo y re-

cibe más información que ningún otro órgano regulador; está conectado por vía neural y vascular a la hipófisis y, por tanto, al sistema endocrino. Lesiones en él producen alteraciones en la función de leucocitos y linfocitos. El hipotálamo podría considerarse además como importante mediador entre el sistema límbico, cuyos elementos principales son la amígdala y el hipocampo, y estructuras del tronco cerebral. El sistema límbico parece estar implicado cuando un estresor precisa de análisis desde estructuras superiores cerebrales mientras que las proyecciones que van directamente desde el tronco cerebral hasta los núcleos paraventriculares del hipotálamo se activan ante estresores que conllevan amenaza fisiológica inmediata. El hipocampo no parece comunicarse directamente con los núcleos paraventriculares del hipotálamo (donde se produce la síntesis de CRH), pero sí indirectamente a través de otras áreas, como el septum lateral, el núcleo de la estria terminalis, el hipotálamo anterior o los núcleos: arcuato, ventromedial y supraquiasmático del hipotálamo. Es decir, el hipotálamo sería el modulador básico de la síntesis de neurohormonas del estrés (principalmente la CRH). Además, al contrario que el hipocampo, la amígdala (implicada en las respuestas condicionadas de miedo) sí se comunica directamente con los núcleos paraventriculares del hipotálamo mediante proyecciones de neuronas CRH, ha sido propuesta como parte importante en la respuesta neuroendocrina

del estrés, por tanto en el control de la activación del eje HHC, así como la región prefrontal medial del córtex, que parece modular la actividad de la amígdala ejerciendo sobre ella un efecto inhibitorio, reduciendo las respuestas de miedo y la actividad del eje HHC. Por otro lado, el córtex prefrontal medial envía proyecciones directas hacia el hipotálamo, única vía nerviosa que conecta directamente la corteza cerebral con el hipotálamo. A través de esta conexión, el córtex prefrontal inhibe el eje HHC (c.f. Sandín, 2001).

Por otro lado, Toates (1995), ya había hecho referencia a cuatro líneas de evidencia que ponían de manifiesto la relevancia de las interacciones entre el sistema nervioso, inmune y neuroendocrino:

1. Las respuestas inmunes pueden ser condicionadas clásicamente.
2. La estimulación eléctrica o lesiones en zonas específicas del cerebro pueden alterar la respuesta inmune.
3. El estrés experimental en los animales ha demostrado alterar las respuestas inmunes.
4. La activación del sistema inmune correlaciona con alteraciones en la actividad neurofisiológica, neuroquímica y neuroendocrina de las células cerebrales.

En cuanto a los fenómenos psicológicos y el estrés, ambos están muy relacionados y su conexión con el sistema

inmune ha sido investigada desde dos perspectivas: el condicionamiento clásico y las alteraciones producidas en el sistema inmune por el estrés. En cuanto al condicionamiento pavloviano, los trabajos pioneros de Ader y Cohen (1975, 1981), quienes establecieron el vínculo conductual entre el sistema nervioso y el sistema inmune sentando las bases de la que podría llamarse Inmunología Conductual, siguen teniendo una gran influencia hoy en día (Chen, Lin, Wang, Yang y Shao, 2003; Meier, Goebel, Gierse, Extern, y Schedlowski, 2002); sin embargo, las investigaciones no pueden en la actualidad aportar pruebas concluyentes, algo que la psicología siempre intenta, ya que el interés de la Inmunología Conductual se centra en las aplicaciones psicoterapéuticas como serían, por ejemplo, la reducción de la farmacología suministrada en los tratamientos para determinadas infecciones, el retraso del empeoramiento de una determinada enfermedad o la potenciación del mismo sistema inmune. Para una mayor información sobre este particular véase: Ader (2003); Ader y Cohen (1975, 1981, 1993); Ader, Felten y Cohen (2001) o Bovbjerg (2003).

En lo que se refiere a las alteraciones producidas por el estrés, tenemos que por un lado el estrés funciona de maneras opuestas sobre el sistema inmune, unas veces actúa como inhibidor de la respuesta inmunitaria (estrés crónico) y otras veces como potenciador de la función inmune, en el caso del estrés agudo (Moynihan, 2003). En un estudio meta analítico, (Segerstrom y Miller, 2004) han analizado las relaciones en-

tre el estrés psicológico y determinados parámetros del sistema inmune en seres humanos y han encontrado que los estresores agudos están asociados con incrementos adaptativos de la actividad inmunológica inespecífica y decrementos en la inmunidad específica. En situaciones de examen, el estrés tiende a suprimir la respuesta celular inmune mientras que preservan la humoral y en situaciones de estresores crónicos se ha observado supresión de ambas (celular y humoral).

Como inhibidor, el estrés parece afectar a los principales parámetros inmunológicos, lo cual se ha observado en la inmunidad específica (Células T), en la inespecífica (Macrófagos y Células Asesinas), en la inmunidad mediada por células y en la mediada humoralmente. Sin embargo, este efecto inmunopresor es complejo ya que, dependiendo del tipo de estresor utilizado o cómo el mismo sea aplicado, así como la respuesta inmune analizada, se obtienen resultados diferentes. No obstante, en estudios con animales, así como en humanos, esta supresión parece siempre estar mediada por la activación del eje HHC (Sandín, 2001). Los glucocorticoides, productos finales de este eje, son importantes mediadores de la interacción inmunoendocrina. Sus acciones inmunopresoras y antiinflamatorias son bien conocidas:

- Alteran los niveles de glóbulos blancos, causando monocitopenia y linfopenia, además de disminuir la actividad de las células NK.

- Inhiben tanto el procesamiento y la presentación del antígeno por parte de los macrófagos como la producción de factores activadores de la proliferación de células T.
- Actúan sobre los mastocitos y basófilos impiden la degradación dependiente de IgE.
- Igualmente inhiben la producción y secreción de interleucinas (IL) que desempeñan un importante papel en la mediación de la respuesta inmune.

Es significativo que la corteza adrenal, lugar de origen de los glucocorticoides, contenga un elevado número de macrófagos, lo que sugiere una posible interacción paracrina entre las células inmunes y las endocrinas.

Los dos productos biológicamente activos derivados de la proopiometanocortina, la ACTH y la beta-endorfina, son capaces también de actuar directamente sobre los inmunocitos. La ACTH inhibe la producción de interferón y anticuerpos por parte de las células plénicas, activando por otro lado el crecimiento y diferenciación de los linfocitos B, mientras que la beta-endorfina potencia la migración de los neutrófilos a los tejidos (Bateman, Singh, Kral y Solomon, 1989; Marsh y Kendall, 1996)

Como potenciador, aunque en situaciones de estrés agudo se produce un descenso brusco de leucocitos y monocitos en sangre, se produce un

aumento paralelamente de los mismos en la piel, pared de tracto gastrointestinal y genitourinario, pulmones, hígado y nodos linfáticos (si localizo esta cita sería después punto y aparte). Autores como Maier y Watkins (1998) proponen que la respuesta de estrés y la respuesta inmune comparten una misma finalidad, una respuesta adaptativa de supervivencia. Las respuestas inmunes pueden ser tipo local o global. Estas últimas suelen denominarse como “Síndrome de Enfermedad o Conductas de Enfermedad” y en ellas se producen cambios fisiológicos como: fiebre, alteraciones en el metabolismo del hígado, aumento de glóbulos blancos, aumento de sueño; cambios neuroendocrinos: aumento de actividad del sistema nervioso autónomo y actividad del eje Hipotalámico-Hipofisiario-Corticosuprarrenal (HHC); así como cambios conductuales: ánimo deprimido, descensos en la ingesta de alimentos y agua, decrementos en las relaciones sociales y sexuales; y también mayor sensibilidad al dolor. Todos estos cambios son adaptativos para combatir la infección y los autores los asimilan a la respuesta de estrés (agudo), cuando el organismo presenta la reacción de lucha-huida y en las que el descenso en el consumo de alimentos y agua, la inhibición social, la agresión y el estado de ánimo deprimido interfieren con los procesos cognitivos.

Otro punto de vista es el propuesto por Dhabhar (2000a, 2000b). Éste autor opina que desde un punto de vista

evolutivo no sería lógica una disminución de la respuesta inmune en una situación estresante al tratarse de una situación crítica para la supervivencia. En este tipo de situaciones la respuesta de estrés movilizaría al sistema inmunológico ante la emergencia surgida, al igual que lo hace con el sistema nervioso autónomo y periférico y con el sistema neuroendocrino. Este punto de vista es compartido por los autores de este texto.

En el sentido contrario, la función inmune puede afectar al funcionamiento psicológico, nervioso y neuroendocrino. Las interleucinas parecen tener un efecto activador sobre el eje HHC. Se han hallado receptores tanto para la IL-1 como para la IL-2 y también para el TNF (Factor de Necrosis Tumoral) en múltiples áreas del sistema nervioso central, incluyendo al hipotálamo, hipocampo y tronco cerebral. En particular la IL-1 parece ser un importante mensajero entre el sistema inmune y el eje HHC. Aunque se trata de una molécula muy grande y que, por tanto, no atraviesa la barrera hematoencefálica, se está investigando cómo puede llegar al cerebro. Se ha apuntado a la lámina terminal como lugar primario de acción, ya que en ese lugar no existe barrera (Bateman *et al.*, 1989). También es posible su producción en el mismo cerebro por las microglías y por los astrocitos. Además la IL-1 periférica podría afectar al cerebro vía fibras aferentes del nervio vago.

Por otro lado, las citocinas juegan un importante papel en el desarrollo y

regeneración de los oligodendrocitos en la producción de mielina, algo que se relaciona directamente con la esclerosis múltiple, gliomas y demencias asociadas a VIH, lesiones en el cerebro y tal vez en la enfermedad de Alzheimer (Ransohoff y Beneviste, 1996).

La citocina proinflamatoria IL-1 y el factor de necrosis tumoral (TNF) son las responsables de la inducción de sueño, fiebre, anorexia y fatiga durante los procesos de enfermedad, los microbios crecen menos a altas temperaturas en el cuerpo y así, la IL-1 es facilitada en reposo. El bajo contenido de glucosa en sangre “mata de hambre a las bacterias”. La fatiga permite conservar energía como modo de combatir la infección. Hay evidencias de que el síndrome de fatiga crónica (SFC), que puede ocurrir mientras se está cursando una infección viral, agotamiento físico o estrés psicológico y que puede acompañarse de depresión, está relacionado con la señalización inapropiada de las citocinas que actuarían como si hubiese una infección y unos elevados niveles de IL-1, según se ha señalado por Goodnick y Klimas (1993).

Una interesante hipótesis aportada por Rabin (1999) apunta a que el balance entre linfocitos Th1 y Th2 puede estar desequilibrado a favor de los segundos en situaciones de estrés crónico. Los elevados niveles de Th1 se asocian a incrementos en la actividad mediada por células (enfermedades autoinmunes, virus, hongos y bacterias) y decrementos de linfocitos Th2. Por otro lado, elevados niveles de

Th2 se corresponden con aumento de la actividad humoral que favorece la producción de IgE e IgA (parásitos, enfermedades alérgicas como el asma e infecciones producidas por las mucosas del cuerpo) y decrementos de Th1. Es decir, que dependiendo de la dominancia en un determinado individuo de una función u otra (Th1/Th2) puede verse afectado por un tipo u otro de enfermedad y el estrés estar implicado en ello. De esto se deduce que los efectos nocivos de los factores ambientales en el sistema inmune no serían precisamente los de inmunopresión, sino la alteración del equilibrio entre ambos tipos de células.

SISTEMA INMUNE Y DEPRESIÓN

En la actualidad, parece bastante aceptado que el estrés juega un importante papel en la génesis de la depresión y que es una de las causas fundamentales de ésta (Gotlib y Hammen, 1992). Gran parte de la evidencia clínica acerca de la depresión depende de una historia previa de adversidades y estrés psicosocial (Dohrenwend, 1998). También se ha hipotetizado acerca de la predictibilidad de la depresión a través de la ocurrencia previa de sucesos vitales estresantes (Gotlib y Hammen, 1992; Kessler, 1997). Por otro lado, también se sabe que en la depresión se puede observar un perfil bioquímico similar, endocrino e inmunológico, al que se produce en situaciones de estrés, como: liberación espontánea de IL-1b, IL-6 e inmunodesviación Th2 (Klinger, Herrera, Díaz, Jhann, Ávila y Tobar, 2005); así como actividad del eje

HHC: Hiper cortisolisemia, perturbación de los ritmos circadianos de cortisol, ausencia de respuesta al test de supresión de la dexametasona e hiperactividad de la hormona CRH (Sandín, 2001). El exceso de actividad del eje HHC, especialmente la hiper cortisolisemia, puede agravar los síntomas depresivos directamente deteriorando áreas cerebrales relacionadas con funciones cognitivas, como el hipocampo (Sapolsky, 2000) o indirectamente (reduciendo los niveles de estrógenos y andrógenos).

Las situaciones clínicas asociadas con el estrés son muchas en medicina (humana y veterinaria): infecciones, trauma, cáncer, alergias y autoinmunidad (Klinger *et al.*, 2005). Además, las relaciones entre el estrés y la depresión son muy variadas, pudiendo existir vulnerabilidad genética o exposición a eventos estresantes en periodos críticos (gestación o infancia temprana), así como exposición a situaciones estresantes durante cualquier época de la vida que para determinado individuo sean experimentadas como “fuera de su control” y en las que se encuentra con una percepción de no poder o no saber hacerles frente. La respuesta de estrés va a estar siempre presente en estos casos. Además, la activación del sistema de estrés también puede producirse por activación del sistema inmune inespecífico, como por ejemplo, una infección.

Una línea de investigación en depresión y su relación con el sistema inmune es la centrada en los cambios de humor provocados por las citocinas,

éstos se asemejan mucho a los producidos por la depresión. El papel que juegan las citocinas en la depresión comenzó a considerarse cuando se comprobó que el interferón producía síntomas similares (conductas de enfermedad) a los de la depresión, la cual está asociada a incrementos de interleucinas como la IL-1, IL-6 y el TNF- α . Estas citocinas son potentes moduladores de la CRH, la cual produce activación del eje HHC caracterizada por incrementos de ACTH y cortisol, ambos elevados cuando se evalúa depresión mayor (O'Brien, Scott, y Dinan, 2004).

Las citocinas proinflamatorias inducen alteraciones en las funciones cerebrales análogas a las anormalidades biológicas y conductuales que se dan en pacientes deprimidos: evitación social, deterioros cognitivos, anhedonia, actividad elevada en el eje HHC, neurotransmisores alterados, y sensibilización cruzada con los estresores. A pesar de que se acumula evidencia en el sentido de una mayor probabilidad o riesgo de tener un trastorno depresivo en pacientes que están recibiendo citocinas como tratamiento para el cáncer o infecciones virales, existe un gran debate en la comunidad científica en este sentido. La administración de citocinas terapéuticas proporciona un modelo cuasi experimental para estudiar los mecanismos bajo los que subyacen los efectos de las citocinas en el humor, los pensamientos, y las funciones vegetativas. Aunque los factores de vulnerabilidad que pueden propiciar riesgo de depre-

sión no han sido aún identificados, la reducción de los niveles de serotonina, a través de su precursor triptófano, probablemente relacionado con la inducción de la enzima indolamina 2,3-dioxygenasa, puede representar un mediador importante en el desarrollo del humor depresivo en los pacientes tratados con citocinas (Capuron y Dantzer, 2003; Schiepers, Wichers y Maes, 2005).

Otra línea de estudios vendría marcada por los efectos que la depresión puede producir en otros aspectos del individuo. Así, asociado a la depresión se observa un sustancial incremento en la morbilidad y la mortalidad. Además, la depresión podría contribuir a incrementar la enfermedad, incluso la mortalidad, descontrolando el sistema inmune. A la vez, la depresión puede estimular directamente la producción de citocinas proinflamatorias que influyen en una serie de condiciones asociadas a la edad, como la enfermedad cardiovascular, osteoporosis, artritis, diabetes tipo 2, algunos tipos de cáncer, enfermedad periodontal, así como en la fragilidad de estas personas (Kiecolt-Glaser y Glaser, 2002).

SUEÑO Y SISTEMA INMUNE

En este apartado haremos una breve reseña en la dirección en que caminan algunos estudios que relacionan el sueño con el sistema inmune.

Cada vez existe más evidencia acerca de la bi-direccionalidad entre el sueño y el sistema inmune. Además de los efectos en el sueño, la compleja red de citocinas influye en su

profundidad y en su privación, dependiendo de la citocina, la dosis y el ritmo circadiano de la fase que se haya utilizado en el estudio (Irwin, 2003). Trasladar estos efectos a la clínica implica preguntarse por qué existe una alteración del patrón del sueño en población psiquiátrica y en cómo desarrollar nuevas terapias para los trastornos del sueño. A veces sólo una modesta cantidad de sueño perdido influye en la inmunidad natural del sujeto, así como en la celular, y altera la secreción nocturna de citocinas proinflamatorias, como han comprobado Hogan, Morrow, Smith y Opp (2003) en ratas, administrando IL-6 a estos animales alterando el sueño con incrementos en la fase No-REM y reduciéndose el sueño No-REM cuando se administraba el anticuerpo Anti-IL-6.

En otro reciente trabajo, Redwine, Dang, e Irwin (2004) estudiaron la expresión nocturna de moléculas celulares de adhesión (Mac-1 y L-Selectin) en monocitos y linfocitos durante una noche de sueño entera y una noche de sueño parcial (deprivación de sueño). Los cambios producidos fueron un decremento de Mac-1 y un aumento de L-Selectin en los linfocitos y monocitos en la noche con deprivación de sueño. Esto ha llevado a los autores a postular que las perturbaciones en el sueño puedan estar asociadas a alteraciones en la expresión de estas moléculas de adhesión con implicaciones en la regulación de células del sistema inmune. Por tanto, la abundante evidencia de que las citocinas TNF y la IL-1 regulan el sueño (Hogan, Morrow, Smith

y Opp, 2003) y los hallazgos mencionados en las líneas anteriores, junto con otros tomados de muestras clínicas donde se observa una correlación entre los trastornos del sueño con deterioros en la función inmune, indican que las perturbaciones del sueño han de ser tomadas en consideración como una causa de las alteraciones inmunológicas observadas en humanos (Irwin, 2003).

Llegados a este punto, trataremos de exponer a continuación nuestro punto de vista sobre cómo podrían incluirse los procesos cognitivos en las relaciones del sistema nervioso central con los sistemas inmune y endocrino.

Como hemos estado viendo en páginas anteriores, la respuesta (neuroendocrina) de estrés prepara al organismo energéticamente para la acción. Esa respuesta se produce en forma fisiológica, motora y cognitiva, entendiéndose como cognitivo cualquier proceso efectuado por el cerebro que incluya atención, percepción, detección, comparación, representación mental, lenguaje, motivación, toma de decisiones, etc. (Ballesteros, 1995). También consideramos como procesos cognitivos aquellos que se han venido llamando procesos automáticos “inconscientes”, ya heredados genéticamente (por ejemplo, la reacción de huida ante un peligro como el calor o bien el vómito ante un veneno). Según se avanza en la evolución ontogenética, el individuo aprende relaciones entre estímulos y respuestas desarrollando respuestas de estrés tanto ante estímulos auténticamente peligrosos,

como a estímulos erróneamente peligrosos (fobias), en las que están muy implicados los procesos de condicionamiento. Como acabamos de ver, igual que nuestro organismo está preparado para eventos amenazantes de forma innata, algo parecido sucedería con el Sistema Inmune Inespecífico. Como resultado de los procesos de aprendizaje, y una vez procesada la información, se desarrollaría el Sistema Inmune Específico. De este modo, el sistema de estrés respondería ante amenazas de virus del mismo modo que ante la amenaza de un depredador o un ladrón que nos apunta con una pistola.

Estamos de acuerdo, por tanto, con la conceptualización de la repuesta de estrés desde el punto de vista de interacción de Lazarus y Folkman (1984): ante cualquier situación los individuos efectúan una evaluación, es decir, realizan un proceso cognitivo mediante el cual se valora la significación de lo que está ocurriendo, siempre relacionado esto con el beneficio particular individual. En este sentido, Lazarus (1993a,b) diferencia tres tipos de evaluación ante una situación:

- **Primaria:** Se produce ante demandas internas o externas. Sería el primer mediador psicológico del estrés y daría lugar a evaluaciones del tipo amenaza, daño/pérdida, desafío o beneficio.
- **Secundaria:** Tras la evaluación primaria, el organismo valora sus propios recursos para afrontar la situación. La respuesta de estrés

estaría muy mediatizada por el resultado de esta evaluación, ya que de ella depende que el individuo se sienta desafiado, asustado u optimista, es decir la emoción resultante puede ser de placer, miedo o ira. La tristeza (depresión) aparecería cuando se ha producido una pérdida o se siente impotencia para superar un obstáculo o reto, cuando tras el esfuerzo no se consigue refuerzo o se percibe que no hay control (Lazarus, 1968; Seligman, 1975).

- Re-evaluación: los procesos siguientes que acontecen cuando se ha puesto en marcha alguna de las soluciones a los problemas presentados.

Otro aspecto importante referido a la evaluación, es el aportado por Feuerstein, Labbé y Kuczmierczyk (1986). Estos autores enfatizan el papel del control percibido como un factor esencial en la respuesta de estrés. El control implica presencia de información y poder de anticipación. El poder de la información garantiza la predictibilidad del evento estresante y su posible anticipación, con la consiguiente preparación cognitiva y fisiológica. El control así percibido puede ser interpretado como un importante mediador en la respuesta de estrés. Que la controlabilidad influencia la respuesta inmunitaria ha sido probado a través de diversos estudios en los que se ha visto cómo la respuesta al estresor, tanto química como de con-

ducta, es mediada por la controlabilidad del estímulo aversivo (Irwin y Anisman, 1986).

Con la finalidad de evaluar aspectos relevantes a la hora de planificar intervenciones terapéuticas, el grupo de Lazarus desarrolló el cuestionario "Ways of Coping Questionnaire" (WCQ). Este instrumento proporciona una serie de factores de afrontamiento que pueden resultar de interés ya que puede permitir su utilización como forma de aunar criterios de evaluación entre diferentes grupos de investigación.

Dimensiones o factores del cuestionario:

1. Confrontación: Acciones dirigidas hacia la situación, ira, persuasión, etc.
2. Distanciamiento: No afrontar el problema, evitarlo.
3. Autocontrol: Dirigirse bien a uno mismo.
4. Búsqueda de Apoyo Social: Pedir consejos, ayuda, etc.
5. Aceptar la Responsabilidad: Disculparse, auto-crítica positiva, etc.
6. Escape/Evitación: Relacionado con distanciamiento, también el uso de drogas, etc.
7. Resolución de Problemas: Establecer un plan de acción y ponerlo en práctica.

8. **Reevaluación Positiva:** Recoger de cada experiencia aquello que pueda servirnos para el futuro.

Como se ha detallado líneas arriba, la depresión parece seguir siempre a una reacción de estrés prolongada o muy intensa antes estímulos nocivos o amenazantes. Por tanto, si el individuo no sabe (proceso cognitivo) reaccionar ante una determinada situación se sentirá incapaz y no obtendrá por tanto refuerzo (Lazarus, 1968); o se siente indefenso, sin control sobre la situación estimular (Seligman, 1975), es muy probable la aparición de síntomas y/o conductas depresivas. En nuestra opinión, algo parecido va a suceder si el organismo no es capaz de hacer frente a la infección, el organismo interpreta que no es capaz de vencer en la lucha y muestra conductas depresivas.

LA PSICOTERAPIA Y EL SISTEMA INMUNE

Como hemos venido mencionando, aunque existe probadas conexiones entre los sistemas: inmune, nervioso y neuroendocrino, para que se produzca la enfermedad no es suficiente con la invasión del organismo por el agente infeccioso, es necesario que las defensas no sean capaces de hacer frente a ese invasor para poder eliminarlo. Ya que el eje inmunoneuroendocrino parece ser el responsable del mantenimiento de la homeostasis y la puesta en relación del medio externo e interno, cualquier proceso que module sus acciones, ya sea estresante o relajante,

es capaz de repercutir globalmente en el organismo, modificando las concentraciones hormonales en plasma o los parámetros bioquímicos, generando patrones electroencefalográficos específicos y, por tanto, repercutiendo en la salud física y psíquica del individuo (Infante y Peran, 1998). De este modo, cualquier variable psicológica puede influir en la aparición o en el curso y desenlace de una determinada enfermedad en la que esté implicada el sistema inmune. Como los determinantes psicológicos que influyen en la conducta pueden venir directamente del SNC o indirectamente a través de la respuesta de estrés (mecanismos hormonales), cualquier cambio en la conducta que esté asociado a características de la personalidad o a estilos de afrontamiento en situaciones de emergencia (estresantes), así como estados emocionales negativos, podría afectar al sistema inmunológico (por ejemplo, personas que fumen o coman en exceso cuando están estresados o personas que generen más estrés del necesario ante situaciones cotidianas por evaluarlas exageradamente amenazantes). También sucede que, en algunas ocasiones, los individuos ven una amenaza donde no la hay (o la exageran) resultando de ello la adquisición de una fobia; o bien no tienen recursos de afrontamiento adecuados en un momento dado (no saben resolver problemas) o tienen ideas equivocadas acerca de cómo debe funcionar el mundo (ideas irracionales o distorsiones cognitivas).

Sin embargo, aunque cada vez existen más cantidad de trabajos en psiconeuroinmunología que relacionan acontecimientos psicológicos con parámetros inmunitarios, hemos de tener en cuenta algo que casi nunca agrada reconocer a la comunidad científica: que en estos trabajos existe una amplia gama de paradigmas de investigación, entre los que se combinan estudios con población animal o humana, estudios prospectivos y retrospectivos, estudios que utilizan la pérdida de un ser querido como factor estresante y en otros una tarea de aritmética, una situación de examen o una de laboratorio (proyección de películas con alto contenido desagradable) igualmente como factor estresante. En el otro lado, tenemos las variables dependientes utilizadas; en multitud de estudios nos encontramos con parámetros inmunitarios diferentes ante las mismas tareas, unas veces enumerativos simplemente y otras veces funcionales (Rubio, 2003). Por otro lado, en una revisión metaanalítica sobre los efectos de las intervenciones psicológicas en la modulación del sistema inmune en humanos, Miller y Cohen (2001) observaron modestos cambios en los parámetros evaluados a través de un total de 85 pruebas. Los mejores resultados se debían a la hipnosis y a ensayos con condicionamientos. La expresión de emociones o el control de estrés mostraron bajas tasas de efectividad y la relajación mostró muy poca capacidad para modificar la respuesta inmune. Como resultado de los

modestos cambios observados en el sistema inmunológico, los autores son prudentes en sus conclusiones acerca de la escasa efectividad de los tratamientos psicológicos como moduladores del sistema inmune y animan a seguir con más aportes en este sentido.

No obstante, en estudios efectuados con personas afectadas por el VIH, se han obtenido resultados algo más alentadores que los presentados por Miller y Cohen (2001). Por ejemplo, en el trabajo realizado por Antoni (2003) a través de un programa en grupo de 10 semanas de duración basado en estrategias cognitivas de control de estrés y relajación, los resultados muestran que hay efectos de la intervención psicológica en el humor, así como cambios neuroendocrinos en el eje HHC, HHG (Hipotalámico-Hipofisiario-Gonadal) así como en las hormonas del Sistema Nervioso Simpático y en el estado del Sistema Inmune en personas infectadas con VIH. Los cambios producidos por los efectos de la relajación y las estrategias cognitivas de afrontamiento, así como el apoyo social pueden mediar cambios en el estado de ánimo y, a su vez, estos cambios tienen efectos en la regulación de las hormonas adrenales evaluadas a través de los cambios en los niveles de cortisol medidos en la orina, la norepinefrina y los niveles de testosterona. Como sugiere Antoni (2003), los cambios en estas hormonas por efecto de la intervención también podrían explicar, en parte, los cambios a corto plazo en los anticuerpos IgG y en los cambios a más largo plazo de linfocitos CD4.

De igual modo, Robinson (2002) muestra resultados esperanzadores con un programa de 8 semanas de duración para reducir el estrés en personas infectadas con VIH. Los sujetos que recibieron este tratamiento mostraron un aumento de actividad en las células asesinas (NK) así como en el número de ellas. Las mismas medidas fueron tomadas a los 3 meses de haber finalizado la intervención constatando que los incrementos en las células NK, así como decrementos de tensión, de ira o de depresión, también permanecían, mostrando los sujetos por tanto un estado de ánimo muy mejorado.

De cualquier manera, la influencia psicológica de la mente sobre el cuerpo, y más concretamente en el campo de la PNI desde mediados de los años 70, han sido tratadas desde aproximaciones multidisciplinarias que incluyen la medicina, la psicología, la sociología, el trabajo social e incluso la religión (Fleshner y Laudenslager, 2004; Zittel, Lawrence y Wodarski, 2002).

Por este motivo, y por lo que a los psicólogos concierne, las psicoterapias suelen estar dirigidas hacia dos objetivos finales: reducir o eliminar los niveles de estrés y/o la depresión. Aunque los estresores pueden ser físicos o psicológicos, la disparidad entre ellos es una mera ilusión cuando se trata de la emisión de una respuesta de estrés (Fleshner y Laudenslager, 2004) y la depresión, como hemos visto anteriormente, suele ser consecuencia del estrés. Por tanto,

cualquier tratamiento encaminado a eliminar o reducir la respuesta de estrés estará favoreciendo la mejoría de la depresión, siendo ésta, de este modo considerada, una variable dependiente.

Como un individuo intérprete y responde ante un determinado estresor determina la reacción ante éste (afrontamiento, enfrentamiento, huida), así como la respuesta del sistema inmune y las conductas de enfermedad (Lutgendorf y Costanzo, 2003). Por tanto, cualquier intervención desde la psicología de la salud, diseñada con el objetivo de modular el estrés, dotar de estrategias de solución de problemas, identificar tanto estímulos fóbicos como estímulos reales o potencialmente peligrosos, adoptar conductas saludables e interpretar acontecimientos vitales desde una perspectiva adaptativa (no perfeccionista ni tremendista), caminará en la dirección buscada.

En este sentido Bower, Kemeny, Taylor y Fahey (2003), han comprobado en un estudio con mujeres que habían sufrido una pérdida de alguien cercano por cáncer de mama, como el crecimiento personal, el incremento de las relaciones interpersonales, y el afrontamiento vital (fijando objetivos en lugar de retrotraerse en el pasado) produce correlatos biológicos positivos en el sistema inmune, en concreto el aumento de células asesinas (NK). En la misma dirección, Miyazaki, Ishikawa, Iimori, Miki, Wenner, Fukunishi y Kawamura (2003) han mostrado cómo la percepción de tener apoyo social

correlaciona positivamente con las células NK, encontrando que el aumento de apoyo social se ve acompañado por incrementos en la inmunidad natural. También Kiecolt-Glaser, McGuire, Robles y Glaser (2002) han señalado que las relaciones de amistad podrían disminuir emociones negativas y aumentar la salud a través del impacto en el sistema inmune y la regulación endocrina implicadas en la prolongación de infecciones o en el retraso de curación de heridas, procesos sustentados por la producción de citocinas proinflamatorias.

Relacionado con la percepción cognitiva de “mundo ideal”, se ha estudiado la percepción de incongruencia entre el nivel de vida ofertado por los medios de comunicación y sociales, y la realidad de adolescentes que gastan más de lo que en realidad su nivel de vida perteneciente a una familia de corte medio-bajo permite, observando un nivel de afectación psicosocial y una reducción de anticuerpos contra el virus Epstein-Barr así como reducciones en otros parámetros inmunitarios (McDade, 2001).

También existen estudios que relacionan rasgos de personalidad ansiosa y sistema inmune, como el llevado a cabo por Wade, Kuschke, Kometz y Berk (2001) quienes han visto una asociación positiva entre el descenso del número de linfocitos, rasgo ansioso de personalidad y la percepción de amenaza, en un estudio con diez estudiantes postgraduados expuestos a una situación estresante (exámenes).

Igualmente en situaciones de exámenes Paik, Toh, Lee, Kim y Lee (2000) comprobaron cómo el estrés en este tipo de situaciones afectaba a diferentes parámetros de la respuesta inmune, en concreto a citocinas derivadas de células Th1 y Th2; donde se observaron incrementos de IL-1, IL-6 e IL10 y descensos en la producción de IFN- γ , sugiriéndose con esto que el estrés en situaciones de examen puede incrementar la actividad humoral mediada por células Th2 y hacer disminuir la inmunidad mediada por células Th1.

En otro orden de relación entre creencias y emociones estarían los referentes a la espiritualidad y las prácticas religiosas, que también parecen ejercer efectos beneficiosos para la salud y el sistema inmune (Kaye, 2002; Yates, 2004). Sin embargo esto no es algo nuevo, ya desde los años treinta del siglo XX se habían realizado estudios con sujetos que practicaban técnicas mentales de concentración o meditación. Encontramos como ejemplos el de la cardióloga Teresa Brosse, quien ya efectuaba mediciones con registros electrocardiográficos en esos estados y veinte años más tarde el de Wenger y Bagchi, quienes recorrieron 7.000 kilómetros a lo largo de la India estudiando sujetos que realizaban ejercicios de yoga, presentando a la Sociedad Norteamericana de Electroencefalografía un posible control voluntario de las funciones autónomas por parte de estos sujetos, en el que se ponía de manifiesto un aumento en la intensidad de las ondas

alfa en diferentes regiones cerebrales además de la llamada Coherencia Electroencefalográfica Theta. Este parámetro resulta muy útil para diferenciar niveles mentales conseguidos durante la meditación de los del sueño, la hipnosis u otros estados alterados de conciencia y ha sido también estudiado en astronautas (Infante y Peran, 1998b). Durante la meditación se registra una caída de la frecuencia respiratoria, así como frecuentes períodos de suspensión de la respiración, hallándose correlaciones entre períodos de apnea y experiencias subjetivas de quietud mental y máxima coherencia electroencefalográfica. También disminuye el consumo de oxígeno, la producción de dióxido de carbono, la producción de ácido láctico, así como el aumento de la resistencia de la piel y la reducción del tiempo de reacción. También se ha visto en los estados de meditación reducción del flujo sanguíneo renal y hepático, con aumento en el flujo cerebral medido a través de pletismografía de impedancia (Jevning, Wallarce y Beidebach, 1992).

Con todo esto queremos exponer la importancia que tiene el estado corporal, y que la relajación es la responsable de estos estados. Por poner otros ejemplos, la disminución de la presión arterial en hipertensos, de la isquemia miocárdica en enfermos coronarios o la mejora subjetiva de la sintomatología en sujetos asmáticos son efectos de estados de relajación. Durante la relajación se producen descensos significativos de hormonas relacionadas con el estrés, como la tiroxina o la GH,

también se han descrito descensos de Cortisol, THS y prolactina. La visualización produce aumentos en las cifras de IgA en saliva. También se han descrito descensos en la sensibilidad de los receptores beta-adrenérgicos medidos en linfocitos circulantes sin que haya variaciones en el número de receptores ni en la concentración plasmática de catecolaminas.

Como técnicas de relajación podemos encontrar una enorme variedad, encontrándose entre ellas: *Hipnosis, Entrenamiento Autógeno de Schultz, Sofrología, Yoga, Tai Chi Chuan, Acupuntura, Progresiva de Jacobson, Biofeedback, Técnicas Sonoras (Musicoterapia), Método Benson, Técnicas Respiratorias, etc.*

Resumiendo, como acabamos de ver, la soledad, el apoyo social, situaciones estresantes como pueden ser los exámenes, variables de personalidad, etc., han sido estudiadas y los tratamientos efectuados han mostrado cierta efectividad, siendo éstos principalmente: Técnicas de visualización, Imaginación Dirigida, Relajación, Técnicas Cognitivo-Conductuales de Control del Estrés, así como la Meditación, Técnicas Chamánicas, Rezos, etc. Desde nuestra experiencia, creemos que cualquiera de ellas puede ser efectiva si es practicada con el rigor necesario por parte de un profesional, sea cual sea el enfoque psicológico empleado, aunque desde nuestra formación científica nos atrevemos a sugerir que la relajación produce estados fisiológicos que combinados con la representación de imágenes (ima-

ginación) puede convertirse en las llamadas técnicas de meditación, visualización positiva, imaginación dirigida, etc. Es decir, la emoción positiva, en este caso placentera, sería la combinación del estado corporal con una representación mental en forma de imagen y/o pensamiento.

Por último y ante la escasez de resultados altamente exitosos que relacionen la psicoterapia con el sistema inmunológico, pero sabiendo de su probada efectividad como tales en estados emocionales (estrés y/o depresión), reduciendo el malestar y contribuyendo con ello a mejorar la salud del individuo, nos mostramos esperanzados en que, en el futuro, los estudios puedan aunar criterios en cuanto a variables (dependientes e independientes), así como en los tratamientos, con la finalidad de arrojar luz en lo que se refiere a la influencia de la psicoterapia en la respuesta inmunológica.

REFERENCIAS

- ADER, R. (2001). Psychoneuroimmunology. *Current Directions in Psychological Science*, 10, 94-98.
- ADER, R. (2003). Conditioned immunomodulation: Research needs and directions. *Brain, Behavior & Immunity*, 17, 51-57.
- ADER R. Y COHEN N. (1975). Behaviorally conditioned immunopression. *Psychosomatic Medicine*, 37, 333-340.
- ADER, R. Y COHEN N. (1993). Psychoneuroimmunology: Conditioning and stress. *Annual Review of Psychology*, 44, 53-85.
- ADER, R.; FELTEN D. L. Y COHEN N. (2001). *Psychoneuroimmunology (3rd ed.)*. San Diego, CA: Academic Press.
- ANTONI, M.H. (2003). Stress Management Effects on Psychological, Endocrinological, and Immune Functioning in Men with HIV Infection: Empirical Support for a Psychoneuroimmunological Model. *Stress: The International Journal on the Biology of Stress*, 6, 173-188.
- BALLESTEROS, S. (1995). *Psicología general: un enfoque cognitivo*. Madrid: Universitas.
- BATEMAN, A.; SINGH, A.; KRAL, T Y SOLOMON, S. (1989). The immune-hypothalamic-pituitari-adrenal axis. *Endocrine Reviews* 10, 92-112.
- BLALOCK, J.E. (1984) The immune system as a sensory organ. *Journal of Immunology* 132, 1067-1070.
- BOVBJERG, D.H. (2003). Conditioning, cancer, and immune regulation. *Brain, Behavior & Immunity*, 17, 58-61.
- BOWER, J.E.; KEMENY, M.E.; TAYLOR, S.E. Y FAHEY, J.L. (2003). Finding positive meaning and its association with natural killer cell cytotoxicity among participants in a bereavement-related disclosure intervention. *Annals of Behavioral Medicine*, 25, 146-155.
- CAPURON, L. Y DANTZER, R. (2003). Cytokines and depression: The need for a new paradigm. *Brain, Behavior and Immunity*, 7, 119-124.
- CHEN, J.; LIN, W.; WANG, W.; YANG, J. Y SHAO, F. (2003). The dynamic analysis of conditioned enhancement of antibody response to ovalbumin. *Acta Psychologica Sinica*, 35, 261-265.
- DANTZER, R. (2000). Psychoneuroimmunology. En G. Fink (Ed.), *Encyclopedia of Stress, Vol. 2 (pp. 294-298)*. San Francisco, CA: Academic Press.
- DANTZER, R. (2004). Innate immunity at the forefront of psychoneuroimmunology. *Brain, Behavior & Immunity*, 18, 1-6.
- DHABHAR, F.S. (2000a). Immune cell distribution, effects of stress on. En G. Fink (Ed.), *Encyclopedia of Stress, Vol.2 (pp. 507-514)*. San Francisco, CA: Academic Press.
- DHABHAR, F.S. (2000b). Immune function, stress-induced enhancement of. En G. Fink (Ed.), *Encyclopedia of Stress, Vol. 2 (pp. 515-523)*. San Francisco, CA: Academic Press.
- DOHRENWEND, B.P. (1998). *Adversity, stress & psychopathology*. New York: Oxford University Press.
- FEUERSTEIN, M., LABBÉ E.E. Y KUCZMIERCZYK A.R. (1986). *Health psychology: A psychobiological perspective*. New York: Plenum Press.
- FLESHNER, M. Y LAUDENSLAGER, M.L. (2004). Psychoneuroimmunology: Then and Now. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Review*, 3, 114-130.

- FOLKMAN, S. y LAZARUS, R.S. (1988). *Manual for the Ways of Coping Questionnaire*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press.
- GOODNICK, P.J. y KLIMAS, N.G. (1993). *Chronic Fatigue and Related Immune Deficiency Syndromes*. Washington DC: American Psychiatric Press.
- GOTLIB, I.H. y HAMMEN, C.L. (1992). *Psychological aspects of depression: Toward a cognitive-interpersonal integration*. New York: Wiley.
- HOGAN, D.; MORROW, J.D.; SMITH, E.M. y OPP M.R. (2003). Interleukin-6 alters sleep of rats. *Journal of Neuroimmunology*, 137, 59-66.
- INFANTE, J.R. y PERAN, F. (1998). El eje inmunoneuroendocrino. *Jano*, 55(1261), 68-70.
- INFANTE, J.R. y PERAN, F. (1998). Eje inmunoneuroendocrino y técnicas de relajación. *Jano*, 55(1265), 42-47.
- IRWIN, J. y ANISMAN, H. (1986). Patología y estrés: Interacciones inmunológicas con el sistema nervioso central. En C.L. Cooper (Ed.), *Estrés y cáncer* (pp. 115-180). Madrid: Díaz de Santos.
- IRWIN, M. (2003). Cytokines, immunity and disordered sleep. En Kronfol, Z. (Ed), *Cytokines and mental health*. (pp.403-421). Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- JEVNING, R.; WALLARCE, R.K. y BEIDEBACH, M. (1992). The physiology of meditation: a review. A wakeful hypometabolic integrated response. *Neuroscience Behavior Review*, 16, 415-424.
- KAYE, H.L. (2002). Psychoneuroimmunology and religion: Implications for society and culture. En Cohen y Koenig (Eds.), *The link between religion and health: Psychoneuroimmunology and the faith factor* (pp.275-285). London: Oxford University Press.
- KELLEY, K.W. (2004). From hormones to immunity: The physiology of immunology. *Brain, Behavior & Immunity*, 18, 95-113.
- KESSLER, R.C. (1997). The effects of stressfull life events on depression. *Annual Review of Psychology*, 48, 191-214.
- KIECOLT-GLASER, J.K. y GLASER, R. (2002). Depression and immune function: Central pathways to morbidity and mortality. *Journal of Psychosomatic Research*, 53, 873-876
- KIECOLT-GLASER, J.K.; MCGUIRE, L.; ROBLES, T.F. y GLASER R. (2002). Emotions, morbidity, and mortality: New perspectives from psychoneuroimmunology. *Annual Review of Psychology*, 53, 83-107.
- KLINGER, J.C.; HERRERA, J.A.; DIAZ, M.L.; JHANN, A.A.; ÁVILA, G.I. y TOBAR, C.I. (2005). La psiconeuroinmunología en el proceso salud-enfermedad. *Colombia Médica*, 36, 120-129.
- LABRADOR, F.J.; CRESPO, M.; CRUZADO, J.A. y VALLEJO, M.A. (1995). Evaluación y tratamiento de los problemas de estrés. En Buceta y Bueno (Eds.), *Control del estrés y trastornos asociados* (pp. 75-127). Madrid: Dykinson.
- LAZARUS, A.A. (1968). Learning theory and the treatment of depression. *Behavior, Research and Therapy*, 6, 83-89.
- LAZARUS, R.S. (1966). *Psychological stress and the coping process*. New York: McGraw-Hill.
- LAZARUS, R.S. (1993a). Coping Theory and research: Past, present and future. *Psychosomatic Medicine*, 55, 234-247.
- LAZARUS, R.S. (1993b). From psychological stress to the emotions: A history of changing outlooks. *Annual Review of Psychology*, 44, 1-21.
- LAZARUS, R.S. y FOLKMAN S. (1984). *Stress, appraisal and coping*. New York: Springer Publishing.
- LUTGENDORF, S.K. y COSTANZO, E.S. (2003). Psychoneuroimmunology and health psychology: An integrative model. *Brain, Behavior and Immunity*, 17, 225-232.
- MCDADE, T.W. (2001). Lifestyle incongruity, social integration, and immune function in Samoan adolescents. *Social Science and Medicine*, 53, 1351-1362.
- MAIER, S.F. y WATKINS, L.R. (1998). Cytokines for psychologists : Implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood and cognition. *Psychological Review*, 105, 83-107.
- MARSH, J.A. y KENDALL, M.D. (1996). *The psysiology of immunity*. New York: CRC Press.
- MILLER, G.E. y COHEN, S. (2001). Psychological interventions and the immune system: A meta-analytic review and critique. *Health Psychology*, 20, 47-63.
- MIZAZAKI, T.; ISHIKAWA T.; IMORI, H.; MIKI A.; WENNER, M.; FUKUNISHI, I. y KAWAMURA, N. (2003). Relationship between perceived social support and immune function. *Stress and Health: Journal of the International Society for the Investigation of Stress*, 19, 3-7.
- MOYNIHAN, J. (2003). Mechanisms of stress-induced modulation of immunity. *Brain, Behavior & Immunity*, 17, 11-16.
- O'BRIEN, S.M.; SCOTT, L.V. y DINAN, T.G. (2004). Cytokines: Abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment.

- Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 19, 397-403.
- PAIK, I.H.; TOH K.Y.; LEE, C.; KIM, J.J. y LEE, S.J. (2000). Psychological stress may induce increased humoral and decreased cellular immunity. *Behavioral-Medicine*, 26, 139-141.
- RABIN, B.S. (1999). *Stress, immune function and health*. New York: Wiley-Liss.
- RANSOHOFF, R.M. y BENEVIESTE, E.N. (1996). Cytokines and the CNS. Boca Raton: CRC Press.
- REDWINE, L.; DANG, J. e IRWIN, M. (2004). Cellular adhesion molecule expression, nocturnal sleep, and partial night sleep deprivation. *Brain, Behavior and Immunity*, 18, 333-340.
- ROBINSON, F.P. (2002). Psycho-endocrine-immune response to mindfulness-based stress reduction in HIV-infected individuals. *Dissertation Abstracts International: Section-B: The Sciences and Engineering*, 63(1-B), 179.
- RUBIO V.J. (2003). Psychoneuroimmunology. En R. Fernández-Ballesteros (Ed.), *Encyclopedia of Psychological Assessment*. London: Sage.
- SANDÍN B. (2001). *Estrés, hormonas y psicopatología*. Madrid: UNED-FUE.
- SANDÍN B. y CHOROT P. (1995). El estrés. En A. Belloch, B. Sandín y F. Ramos (Eds.). *Manual de psicopatología*, Vol. 2 (pp. 3-52). Madrid: McGraw-Hill.
- SAPOLSKY, R.M. (2000). Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry*, 57, 925-935.
- SCHIEPERS, O.J.; WICHERS, M.C. y MAES, M. (2005). Cytokines and major depression. *Progress in Neuro Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29, 201-217.
- SEGERSTROM, S.C. y MILLER, G.E. (2004). Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-Analytic Study of 30 Years of Inquiry. *Psychological Bulletin*, 130, 601-630.
- SELIGMAN, M.E. (1975). *Helplessness: On depression, development and death*. San Francisco: Freeman.
- SELYE, H. (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, 138, 32.
- SELYE, H. (1960). *La tensión en la vida*. Buenos Aires: Compañía General Fabril. (Original en Inglés: 1956).
- SELYE, H. (1974). *Stress without distress*. London: Hodder & Stoughton.
- SHIGENOBU, K. (2001). Psychoneuroimmunology: a dialogue between the brain and the immune system. *Journal of International Society of Life Information Science*, 19, 141-143.
- SOLOMON, G.F. (1998). *Immune & Nervous System Interactions*. Malibu: Fund for Psychoneuroimmunology.
- SOLOMON, G.F. (2001). Psiconeuroinmunología: sinopsis de su historia, evidencia y consecuencias. *Comunicación presentada en el 2º congreso virtual de psiquiatría, Interpsiquis (Picosomática)*, 1 Febrero - 7 Marzo.
- TOATES, F. (1995). *Stress: Conceptual and biological aspects*. New York: Wiley.
- TACHÉ, J.; TACHÉ I. y SELYE, H. (1977). Integración del estrés en el trabajo individual diario. En Instituto de Ciencias del Hombre (Ed.), *Trabajo y estrés* (pp. 45-69). Madrid: Karpos.
- WADEE, A.A.; KUSCHKE, R.H.; KOMETZ, S. y BERK, M. (2001). Personality factors, stress and immunity. *Stress and Health: Journal of the International Society for the Investigation of Stress*, 17, 25-40.
- WEIGENT, D.A. y BLALOCK, J.E. (1987). Interactions between the neuroendocrine and immune systems: common hormones and receptors. *Immunology Review*, 100, 79-108.
- YATES, W.R. (2004). The Link Between Religion and Health: Psychoneuroimmunology and the Faith Factor. *American Journal of Psychiatry*, 161, 586.
- ZITTEL, K.M.; LAWRENCE, S. y WODARSKI, J.S. (2002). Biopsychosocial model of health and healing: Implications for health social work practice. *Journal of Human Behavior in the Social Environment*, 5, 19-33.

Fecha de envío: Noviembre 24 de 2007

Fecha de aceptación: Enero 30 de 2008

