



13
29

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE PSICOLOGIA

**EMOCIONES, INMUNIDAD Y ENFERMEDAD:
BREVE RESEÑA SOBRE LA PSICONEUROINMUNOLOGIA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LICENCIADO EN PSICOLOGIA
P R E S E N T A

DOLORES AVILA HERNANDEZ

DIRECTORA: DRA. ANNEMARIE BRUGMANN



MEXICO, D. F.

275653
1999

**TESIS CON
LLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

El hombre no puede hallar otro paraíso sobre la tierra, pues el paraíso es un concepto estático y la vida humana un proceso dinámico [...] Crecer en el seno de los peligros es el destino del género humano, pues tal es la ley del espíritu.

R. Dubos

INDICE

Resumen

Introducción

Un nuevo campo de investigación: la psiconeuroinmunología

Primera parte. Interacciones neuro-endocrino-inmunológicas

I. Enlaces entre los sistemas nervioso e inmunológico

II. Sistema endocrino y función inmunológica

III. Condicionamiento de la respuesta inmunológica

Segunda parte. Factores psicosociales, enfermedad e inmunidad

IV. Influencia del estrés sobre la respuesta inmunológica

V. Trastorno inmunológico y perturbación psicológica

VI. Psiconeuroinmunología de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

Conclusiones

Textos consultados

RESUMEN

El reconocimiento de la psiconeuroinmunología como un nuevo campo de la investigación científica tuvo lugar hace no más de tres décadas y la divulgación y estudio de sus resultados prácticamente no ha rebasado las fronteras de los países desarrollados, con Estados Unidos a la cabeza. En esencia, la psiconeuroinmunología propone un enfoque interdisciplinario que permita una apreciación global del individuo como ente bio-psico-social. Su premisa básica es la existencia de interacciones permanentes entre los sistemas que gobiernan el metabolismo general del organismo: nervioso, endocrino e inmunológico. Sobre esta red de interacciones inciden a su vez los factores psicológicos y sociales, y el desenlace es el estado de salud o enfermedad del individuo. El presente trabajo intenta proporcionar a los estudiantes e investigadores mexicanos una semblanza de esta disciplina, que muestra a la medicina científica de nuestro tiempo una nueva perspectiva, integradora y humanista, del ser humano.

PALABRAS CLAVE: psiconeuroinmunología, psicoimmunología, estrés, inmunidad, enfermedad.

ABSTRACT

Psychoneuroimmunology was recognized as a new field of scientific research only three decades ago, so the results of its efforts are practically unknown out of developed countries, with the United States in first place. Essentially, psychoneuroimmunology proposes an interdisciplinary approach allowing a global comprehension of the individual as a biopsychosocial entity. It is based on the existence of continuous interactions between the systems ruling the general metabolism of the body: nervous, endocrine, and immunologic. In turn psychological and social factors impact on this interactions network, which results in health or illness. The present work is designed to give to mexican students and researchers an overview of this discipline, which shows to the contemporary scientific medicine a new perspective, integrative and humanistic, of the human being.

KEY WORDS: psychoneuroimmunology, psychoimmunology, stress, immunity, illness.

INTRODUCCION

En los últimos 25 años tuvo lugar el surgimiento de un nuevo campo de investigación que con su nombre preconiza la interdisciplinariedad como imperativo de nuestro tiempo: la psiconeuroinmunología. Los avances tecnológicos recientes permiten establecer que los sistemas nervioso e inmunológico -ambos esenciales para la integridad de la homeostasis corporal- trabajan en constante interacción, basada en un sistema común de señales. Ha quedado atrás la vieja concepción del sistema inmunológico como un ente autónomo y autorregulado. En la actualidad se sabe que la respuesta inmunológica tiene importantes correlatos en el sistema nervioso y, a su vez, los estímulos capaces de poner en marcha la actividad nerviosa repercuten finalmente sobre la función inmunológica. Precisamente a través de este último mecanismo, los factores psicológicos y sociales impactan también en último término sobre la inmunidad y ésta afecta el pensamiento, las emociones y el comportamiento. La psiconeuroinmunología es, pues, el estudio de las interacciones entre las funciones psicológicas, el sistema nervioso y el sistema inmunológico.

Este trabajo tiene como finalidad exponer algunos de los conocimientos científicos actuales sobre el cerebro, la mente y la inmunidad, desde la perspectiva de la llamada "medicina conductual". Pero su meta es eminentemente humanista, al igual que las inquietudes que lo originaron: ¿qué son la salud y la enfermedad? ¿qué papel juega el enfermo en su

propia recuperación? ¿en qué forma el contexto social en que ocurre la enfermedad determina su curso? Y el médico y los sistemas sanitarios institucionalizados, ¿pueden ser proveedores de la salud por sí solos, equipados únicamente con su arsenal de conocimientos científicos? ¿cómo afronta el establishment médico el actual cuestionamiento social, manifestado en el auge de la llamada medicina alternativa? Esta serie de interrogantes señalan las cuestiones psicológicas, antropológicas, sociales y filosóficas que surgen a medida que se desarrolla la psiconeuroinmunología. La discusión de problemas científicos alimenta, en esta forma, la reflexión en torno a los temas clásicos del humanismo.

La ciencia está demostrando que la conservación y la recuperación de la salud involucra otros mecanismos además de los fisiológicos y los farmacológicos. No es posible seguir considerando meras anécdotas la actitud del paciente y el apoyo que recibe de su familia y de la sociedad. El primer objetivo de este trabajo es proporcionar a los profesionales que trabajan en el área de la salud una semblanza de este novedoso campo de investigación. El segundo objetivo y el más importante es promover la aplicación de sus principios a la práctica clínica.

Quiero subrayar que, en justicia, este trabajo se debe no a mis méritos personales sino a la bondad de toda la gente que me rodea: mi familia, mis amigos, mis maestros. Recibí el apoyo generoso de diversas bibliotecas y centros de

documentación: Facultad de Psicología (UNAM), Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán", Instituto Mexicano de Psiquiatría, Departamento de Psiquiatría y Salud Mental de la Facultad de Medicina (UNAM), Universidad Iberoamericana, Biblioteca de México, Biblioteca Manuel Orozco y Berra de la Dirección de Estudios Históricos del INAH.

UN NUEVO CAMPO DE INVESTIGACION: LA PSICONEUROINMUNOLOGIA

1. Nacimiento y desarrollo de la psiconeuroinmunología

La medicina occidental se desarrolló predominantemente adscrita a la noción dualista que considera a la mente y al cuerpo entidades separadas (Solomon, 1993; Ortiz Quezada, 1986). No obstante este predominio, en todas las épocas ha persistido el concepto de una relación entre bienestar físico y mental. De Aristóteles a William Osler, los "médicos sabios", como les llamó George Solomon, han sostenido que es tan importante comprender lo que pasa en la mente de un individuo como lo que ocurre en su cuerpo cuando se intenta curar una enfermedad (Solomon, 1993). Por su parte, la historia nos enseña que las más antiguas culturas basaban su filosofía y práctica médicas en el concepto de la unidad y armonía de las fuerzas vitales, mientras que la antropología proporciona numerosos ejemplos de prácticas y creencias sobre la relación entre emociones y enfermedad en las culturas llamadas tradicionales (Wellenkamp, 1995). Existe, de hecho, una "sabiduría popular" que cuenta a los factores psicológicos entre las causas de la enfermedad.

Desde fines del siglo XIX y sobre todo a partir de los treinta del presente, la medicina psicosomática empezó a postular el papel que la actitud del enfermo desempeña en su recuperación. ¿Cuál es la explicación de la eficacia terapéutica de los sanatorios en el tratamiento de la

tuberculosis antes de la era de los antibióticos? Muy probablemente su ambiente relajado, libre del estrés de la vida cotidiana, la buena alimentación, los cuidados, el aire fresco, el calor y la luz del sol. A comienzos de la década de los sesenta aparecieron las primeras evidencias experimentales de los efectos del estrés sobre la susceptibilidad a las infecciones virales (Solomon, 1993; Chrousos y Gold, 1992).

Los primeros experimentos que pueden considerarse dentro del campo de la psiconeuroinmunología, sin que existiera aún el concepto y sin que hayan sido apreciados en su verdadero alcance, fueron los que llevaron a cabo Metal'nikov y Chorine en el Instituto Pasteur en 1926. Postularon que la respuesta inmunológica podía entenderse como un reflejo defensivo y por tanto era susceptible de condicionarse conforme al modelo clásico pavloviano. Introdujeron un estímulo externo, inocuo (condicionado) en asociación temporal repetida con una respuesta inmunológica involuntaria a un antígeno administrado (estímulo no condicionado); con el tiempo, el estímulo condicionado adquirió la capacidad de suscitar la respuesta inmunológica por sí solo, en ausencia del antígeno. Su conclusión fue que la intervención del sistema nervioso era un requisito esencial para la regulación de la inmunidad (Ader y Cohen, 1985; Solomon, 1993). Estos primeros estudios no encontraron un campo adecuado en el cual fructificar y cayeron en el olvido. Fue hasta tres décadas después, durante los años sesentas, cuando se inició la investigación

intensiva sobre las relaciones postuladas por Metal'nikov y Chorine. En 1963, Korneva y Khai mostraron que la lesión del hipotálamo dorsal en conejos reducía la formación de los anticuerpos fijadores del complemento. Un grupo de investigadores húngaros encontró en 1958 que las lesiones del hipotálamo anterior evitaban la anafilaxis letal, lo que fue replicado y confirmado en el laboratorio de Marvin Stein en 1964. En ese mismo año, Dougherty demostró que los linfocitos sufren alteraciones morfológicas bajo condiciones de estrés, y Solomon y Moos especularon, en un trabajo ya clásico, a partir del estudio de la artritis reumatoide como paradigma de enfermedad autoinmune, que el estrés podía ser inmunosupresor (Solomon y Moos, 1964). Se inició así un periodo intensivo de investigación experimental. Psiquiatras, microbiólogos, psicólogos e inmunólogos se dedicaron a analizar el impacto del estrés sobre la inmunidad en modelos animales y en humanos.

Este periodo llegaría a su punto más elevado con los experimentos de R. Ader, un psiquiatra de la Universidad de Rochester, y N. Cohen, un microbiólogo, sobre inmunosupresión condicionada en 1975, que marca el nacimiento de la psiconeuroinmunología como campo reconocido de la investigación científica (Ader y Cohen, 1975). A partir de entonces, el tema de la psiconeuroinmunología ha mostrado una presencia académica y social creciente en los llamados países desarrollados: se multiplican los libros y artículos académicos y populares; se llevan a cabo cursos, seminarios y

conferencias; se organizan maestrías y doctorados universitarios. En Estados Unidos existen varios centros considerados focos de la investigación psiconeuroinmunológica: la Universidad de Rochester, la Universidad de California en Los Angeles, la Universidad de California en San Diego, la Universidad del Estado de Ohio, la Universidad de Florida Sur, la Escuela Monte Sinaí en Nueva York, la Escuela Médica de Nueva Jersey, la Universidad de Pittsburgh, la Universidad de Colorado. En la Universidad de California en Los Angeles, la iniciativa para la organización y financiamiento del Programa de psiconeuroinmunología se debió a Norman Cousins, antiguo editor que a su retiro se incorporó al equipo de ciencias médicas de esa universidad, dado su interés por la investigación en salud. Sus numerosos escritos sobre salud y enfermedad y sus frecuentes apariciones en los medios de comunicación contribuyeron a difundir los primeros resultados de la investigación psiconeuroinmunológica entre el gran público de su país. En 1989 Cousins publicó Head first: The biology of hope, un amplio tratado de psiconeuroinmunología (Lyon, 1993).

Los estudios llevados a cabo durante la década de los setenta fueron organizados y reseñados en la primera edición de Psychoneuroimmunology (1981), debida a R. Ader. Se resumen en este libro los estudios sobre factores psicosociales, estrés, respuesta inmunológica y enfermedad; sobre condicionamiento de la inmunidad, y sobre las influencias

neuroendocrinas en el sistema inmunológico. Se trata de un texto de alrededor de 600 páginas y un total de 26 colaboradores (Ader, 1981). Diez años después, en 1991, la segunda edición de Psychoneuroimmunology presentó, en 1100 páginas escritas con la colaboración de 87 investigadores, los resultados del trabajo realizado en la década de los ochenta. Abordó en primer lugar el tema de las interacciones entre los sistemas neuroendocrino e inmunológico y entre conducta y sistema inmunológico, y en segundo lugar las relaciones entre factores psicosociales, inmunidad y enfermedad. El presente trabajo consiste, en buena parte, en la traducción y resumen de esta segunda edición de Psychoneuroimmunology (Ader, Felten y Cohen, 1991).

2. El sistema inmunológico

Las disciplinas en que se ha basado el desarrollo de la psiconeuroinmunología son numerosas. Puede enlistarse entre ellas, en primer término, la inmunología, la psicología y las neurociencias, y después la endocrinología, la psiquiatría, la psicobiología, la medicina psicosomática, la etología y la epidemiología, entre muchas otras. Esta naturaleza multidisciplinaria de la psiconeuroinmunología la hace compleja, pero el esfuerzo vale la pena cuando se piensa en sus enormes potencialidades. Resulta indispensable, para empezar, hacer un esbozo de la estructura y funcionamiento del sistema inmunológico, que presentamos a continuación

(Maier, Watkins y Fleshner, 1994; Udelman y Udelman, 1983; Lloyd, 1987; Roitt, Brostoff y Male, 1994).

El término "inmune" proviene del vocablo latino immunis, que significa "exento". El sistema inmunológico constituye la defensa del cuerpo contra microorganismos patógenos invasores externos e internos, así como un importante componente de los procesos de reparación de tejidos dañados. Existen dos tipos básicos de inmunidad: innata o no específica y adquirida o específica. La inmunidad innata se refiere a la capacidad de resistencia del individuo a los patógenos, que está presente desde el nacimiento y que opera en una forma no específica, es decir, sin atender a la naturaleza exacta del patógeno. Las defensas innatas pueden ser anatómicas (como la piel), fisiológicas (como el moco) y fagocíticas (los macrófagos). Las defensas innatas más importantes son, quizá, la respuesta inflamatoria y la respuesta de fase aguda.

La inmunidad adquirida actúa en forma específica. Comprende dos procesos separados pero relacionados: 1) reconocimiento de sustancias ajenas, no propias, llamadas antígenos (de antibody generator) y 2) destrucción del antígeno. Los elementos principales de los procesos inmunológicos específicos son las células T y B. Las células T se originan de células progenitoras en la médula espinal y emigran al timo para madurar ahí. Después de la maduración, circulan a través de la sangre y la linfa y a menudo residen en órganos inmunológicos secundarios como el bazo y los nódulos linfáticos. Cada célula T tiene en su superficie un

receptor altamente selectivo que puede reconocer y unirse sólo a un antígeno particular. Una determinada célula T tiene muchos puntos receptores, pero todos ellos son específicos para un mismo y único antígeno. Las células T no pueden reconocer antígenos por sí mismas. El antígeno debe serles presentado en una forma procesada. El procesamiento y presentación del antígeno es una función de otras células inmunológicas llamadas macrófagos. Los macrófagos engloban y digieren los antígenos. Luego excretan fragmentos del antígeno digerido y estos fragmentos de antígeno se adhieren a su superficie exterior. Es esta forma del antígeno, procesada y unida al macrófago, con la que interactúan las células T. De esta manera, los macrófagos portadores del antígeno deben entrar en contacto con las pocas células T que tienen el receptor para ese antígeno. Desde luego, para ser capaz de defenderse, el individuo necesita crear rápidamente muchas células T con un receptor para el antígeno invasor, a fin de que éste pueda ser atacado en forma eficiente.

Las células T circulan en el organismo en forma inactivada, así que la primera tarea es activar las que contengan el receptor apropiado. Para ello, los macrófagos liberan una citocina llamada interleucina 1 (las interleucinas son las sustancias químicas que utilizan los leucocitos o células blancas sanguíneas para comunicarse entre sí), que activa las células T. Un subgrupo de células T, las células T auxiliares, al activarse segregan otras citocinas que controlan la evolución de la respuesta

inmunológica. Por ejemplo, la célula T auxiliar activada segrega interleucina 2, que fomenta la multiplicación y maduración de las células T especializadas en atacar el antígeno que comenzó el proceso. Las citocinas liberadas por las células T auxiliares también ayudan a las células T citotóxicas a multiplicarse, si son también especializadas en destruir al patógeno invasor (esto es, si tienen el receptor apropiado), sea éste un microbio portador del antígeno o una célula infectada por él. El efector de este tipo de defensa, llamada inmunidad celular, es la célula T citotóxica activada, poseedora de un receptor que puede detectar el antígeno y unirse a él. Este proceso abarca algunos días, desde la detección del invasor hasta la creación de un ejército para combatirlo. Por último, se desarrollan células T memorizadoras que pueden reconocer rápidamente al antígeno si vuelven a encontrarlo en el cuerpo.

Las células B maduran en la médula espinal. También tienen receptores específicos en su superficie, pero poseen una estructura diferente a la del receptor de las células T y se les denomina moléculas productoras de anticuerpos. Cuando una célula B encuentra el antígeno que puede unirse a su receptor, empieza a dividirse y su progenie se diferencia en células B memorizadoras y plasmáticas. Las células T auxiliares activadas segregan un gran número de citocinas en una secuencia muy específica. Este es un proceso complejo que abarca también varios días y tiene como fin controlar la maduración de las células B memorizadoras y plasmáticas. El

receptor ubicado en la superficie de las células plasmáticas se desprende de la membrana y es secretado a la circulación en forma soluble. Estos receptores específicos segregados por las células plasmáticas se denominan anticuerpos. El anticuerpo se une al antígeno donde quiera que entre en contacto con él y funciona como el efector de esta forma de inmunidad, llamada inmunidad humoral. El proceso de unión del anticuerpo al antígeno es a veces suficiente para eliminarlo. Además, el complejo antígeno-anticuerpo puede activar un sistema sanguíneo llamado complemento, capaz de destruir al antígeno. La producción de anticuerpos toma alrededor de cinco días. Si vuelven a encontrar al antígeno en el futuro, las células memorizadoras específicas a él serán capaces de producir una reacción mucho más rápida y potente.

PRIMERA PARTE
INTERACCIONES NEURO-ENDOCRINO-INMUNOLOGICAS

I. ENLACES ENTRE LOS SISTEMAS NERVIOSO E INMUNOLOGICO

Durante mucho tiempo se pensó que la integración homeostática del cuerpo humano se efectuaba únicamente a partir de los sistemas nervioso y endocrino. En las décadas recientes se demostró que el sistema inmunológico interactúa con los dos anteriores, de tal manera que las respuestas inmunológicas influyen sobre la función nerviosa y endocrina, y la actividad neuroendocrina modifica el estado inmunológico. Estas interacciones se basan, por una parte, en elementos anatómicos que conectan entre sí los sistemas y, por otra, en un conjunto de mediadores químicos comunes. Ya no hay duda de que las glándulas endocrinas responden a la infección y a la inflamación, ni de que esas glándulas pueden presentar trastornos en pacientes con enfermedades no endocrinas. Se sabe que las emociones y la respuesta al estrés pueden modificar la capacidad del individuo para luchar contra la infección o el cáncer, así como influir sobre el curso de la enfermedad autoinmune (Kaplan y Sadock, 1989; Reichlin, 1993; Sternberg y Gold, 1997; Camara y Danao, 1989; Besedovsky, Del Rey *et al.*, 1983).

1. Sistema nervioso central (SNC) e inmunomodulación

a. Participación del SNC en la respuesta inmunológica

La participación del SNC en la modulación de la respuesta inmunológica se ha comprobado experimentalmente por dos métodos principales: constatando los efectos de lesiones

en el SNC sobre el sistema inmunológico y valorando las respuestas del SNC a la inmunización (Ader y Cohen, 1985; Felten, Cohen et al., 1991).

Lesiones en áreas hipotalámicas específicas, en estructuras límbicas del cerebro anterior, en el tallo y la corteza cerebrales dan como resultado alteraciones en la reactividad inmunológica específica, ya sea en el sentido de fortalecerla o deprimirla; los cambios pueden observarse en forma transitoria o crónica, dependiendo del sitio y la extensión de la lesión. El área más intensamente estudiada es la región anterior del hipotálamo. Se sabe que las lesiones en esta región provocan una disminución en el número de células del bazo y de los timocitos, en las respuestas proliferativas de las células T al mitógeno concanavalina A, en la actividad de las células NK y en la producción de anticuerpos; alteran el crecimiento de células tumorales e inhiben el desarrollo de una respuesta anafiláctica letal. Estas alteraciones son en su mayor parte transitorias y reversibles mediante hipofisectomía, lo que sugiere que están mediadas por mecanismos neuroendocrinos. El consenso de las investigaciones es que el hipotálamo anterior está involucrado, ya sea en forma directa o indirecta, en la estimulación de las funciones inmunológicas humoral y celular.

Se ha sugerido que la corteza cerebral puede modular las respuestas inmunológicas en forma lateralizada. Lesiones grandes en el hemisferio izquierdo dan como resultado una

disminución en el número y capacidad de respuesta de las células T, así como en la actividad de las células NK, sin efecto alguno sobre las células B y los macrófagos. Las lesiones en la corteza cerebral derecha parecen tener la influencia opuesta. Puesto que a la corteza cerebral se le considera involucrada en la respuesta a factores psicosociales y en la interpretación conciente del mundo externo, la posibilidad de que pueda afectar la respuesta inmunológica establece un enlace importante entre los fenómenos que actúan sobre el SNC y las respuestas de éste que lo ponen en contacto directo con el sistema inmunológico.

Un segundo rubro de evidencias de las interacciones neuroinmunológicas son las respuestas nerviosas centrales a la inmunización. Los registros eléctricos reportan aumento en las tasas de descarga neuronal en el hipotálamo en el momento más elevado de la respuesta de anticuerpos a la inmunización. Una abundante literatura soviética documenta alteraciones neurofisiológicas en la actividad cerebral durante el curso de la reacción a un antígeno. Los sitios más importantes de tales cambios son el hipotálamo, las estructuras límbicas del cerebro anterior y la formación reticular del cerebro medio. Por lo que respecta al metabolismo central de las monoaminas, algunos estudios han reportado que los niveles de norepinefrina de regiones específicas del hipotálamo descienden a los pocos días de la inmunización, en el momento más alto de la respuesta de anticuerpos. Tales cambios no se observaron en forma inmediata, lo que elimina al estrés agudo

como causa, y no se encontró cambio alguno en la dopamina ni en la norepinefrina centrales en muchos otros sitios.

Los estudios sugieren, en conclusión, que una o más citocinas son capaces de comunicar puntos autónomos específicos del hipotálamo, el cerebro límbico anterior y el tallo y corteza cerebrales, y de inducir cambios en los sistemas monoaminérgicos, que regulan numerosos procesos viscerales, autónomos y neuroendocrinos, así como la actividad eléctrica de las neuronas. Esto constituye una sólida base para la comunicación bidireccional entre la mente y el sistema inmunológico.

b. Mediadores de la comunicación neuroinmunológica

La capacidad del SNC para modular tanto las respuestas neuroendocrinas como el comportamiento del organismo, y la influencia de las respuestas neuroendocrinas y conductuales sobre la inmunidad, llevan a concluir la existencia de una compleja red de interacciones basada en un conjunto de mediadores químicos que comprende, por un lado, las hormonas producidas por el timo y, por otro, las sustancias segregadas por los linfocitos: neurohormonas y citocinas (Felten, Cohen *et al.*, 1991).

Se sabe desde principios del presente siglo que el timo funciona como un órgano endocrino. Diversos péptidos tímicos son capaces de modular a los linfocitos en forma directa o mediar sus efectos sobre el sistema inmunológico a través de mecanismos neurohormonales. Por otra parte, los estudios sugieren que las células del sistema inmunológico podrían

producir hormonas directamente para modular la función inmunológica y para responder a las influencias hormonales que tienen lugar a través de los canales neuroendocrinos clásicos. Está demostrado que los niveles sanguíneos de glucocorticoides aumentan en el momento más alto de la respuesta inmunológica a algunos antígenos, lo que tiene efectos inmunosupresores. La adrenalectomía y la hipofisectomía bloquean el aumento de glucocorticoides inducido por el antígeno.

2. Innervación del sistema linfático

Los órganos del sistema linfático están innervados por fibras nerviosas químicamente específicas. Estos nervios utilizan sustancias antes identificadas como neurotransmisores: norepinefrina, neuropéptido Y, sustancia P, péptido vasoactivo intestinal, entre otros. Todos estos compuestos son vasoactivos en alguna medida y podrían controlar el flujo sanguíneo, la presión del riego, el volumen sanguíneo de los órganos y el movimiento de los linfocitos. Estos cambios vasculares podrían sólo modificar el tráfico celular o llevar a otros cambios más específicos. La innervación de los órganos linfáticos es principalmente de tipo noradrenérgico. Las evidencias de innervación colinérgica son escasas. En la médula espinal no se han reportado nervios peptidérgicos, ni en el timo. El órgano linfático más ampliamente estudiado desde el punto de vista de su innervación es el bazo; se ha observado neuropéptido Y,

mientras que en los nódulos linfáticos se han reportado neuropéptido Y, péptido vasoactivo intestinal, sustancia P y otros.

Por lo que respecta al contacto entre nervios y células del sistema inmunológico, se sabe que sustancias químicas segregadas por los nervios inician o modulan diversas funciones de las células inmunológicas. Estas células poseen adrenoceptores y otros receptores. Una explicación plausible de este proceso es la siguiente: si el neurotransmisor es liberado en el microambiente de una célula linfática que contiene un receptor para él, la célula responderá segregando a su vez otras sustancias e iniciará procesos intracelulares metabólicos o moleculares. No hay que olvidar que las células linfáticas también pueden segregar moléculas señalizadoras. El hecho de que se les denomine linfocinas o citocinas no impide que participen en la comunicación con el sistema nervioso, ya sea en el entorno local, controlando las terminales nerviosas próximas, o a distancia, retroalimentando al propio SNC.

Los datos parecen apuntar en una dirección bien definida: la existencia de un conjunto de moléculas señalizadoras que podrían actuar a la vez en el sistema nervioso y en el sistema inmunológico. Se han identificado sistemas o actividades celulares donde linfocinas y neurotransmisores pueden actuar juntos, ya sea en un mismo sentido o en sentidos opuestos. Tales asociaciones están

inmersas en un medio hormonal que puede modular las acciones de ambas clases de moléculas señalizadoras.

La existencia de innervación nerviosa directa entre los sistemas nervioso e inmunológico sugiere que estos dos grandes sistemas de memoria y comunicación, destinados a responder a desafíos internos y externos para la preservación del organismo, son interdependientes. Esto permite concluir que existe un sólo conjunto de mecanismos de señalización utilizado en todo el cuerpo; mecanismos capaces de gran especificidad y a la vez lo suficientemente flexibles para responder a nuevos retos. Se abren así nuevos campos a la investigación inmunofisiológica y nuevas oportunidades para desarrollar estrategias para el tratamiento de trastornos inmunológicos con agentes neuroactivos (Felten y Felten, 1991).

3. Entrada de linfocitos T y reconocimiento del antígeno en el sistema nervioso central (SNC)

En los mamíferos sanos, el SNC parece gozar de un estado de "privilegio inmunológico". Está ampliamente documentado, para muchas especies, que los linfocitos son sumamente raros en el SNC; las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, necesarias para el reconocimiento del antígeno por los linfocitos, son prácticamente inexistentes; y las inmunoglobulinas, presentes en la circulación, quedan excluidas por la barrera hematoencefálica. La situación cambia radicalmente cuando ocurre una enfermedad que afecta

al SNC. Los componentes del sistema inmunológico aparecen rápidamente, la inflamación se establece y tiene lugar una respuesta inmunológica típica dirigida contra los agentes extraños o, desgraciadamente, contra los propios antígenos. Para comprender estos procesos es necesario reflexionar sobre dos aspectos centrales en la patogénesis de las enfermedades inmunológicas del SNC: ¿cómo logran los linfocitos penetrar en el SNC? y, una vez dentro, ¿cómo reconocen el antígeno para el cual son específicos, en caso de que lo encuentren?

a. Entrada de los linfocitos T al SNC

Se sabe que, en enfermedades humanas como la esclerosis múltiple y la encefalitis viral, los linfocitos T llegan pronto al sistema nervioso y son los principales responsables de la inflamación que caracteriza a estas enfermedades. Pero el fenómeno se ha estudiado sobre todo en modelos animales. De todos los modelos animales de enfermedad inmunológica del SNC, la más ampliamente estudiada es la encefalomiелitis alérgica experimental, mediada por linfocitos T del fenotipo T auxiliar. Esta enfermedad es una verdadera condición autoinmune en la cual el animal es inducido a desencadenar un ataque inmunológico contra ciertos componentes de la mielina. La enfermedad aparece después de que al animal se le inyecta el antígeno o al transferir linfocitos T específicos para ese antígeno a un animal no inmunizado. Las células responsables de producir la inflamación llegarán al SNC desde el punto de inmunización o desde la circulación.

Para comprender los diversos parámetros que podrían intervenir en la penetración de linfocitos T al SNC, los estudios han examinado sistemáticamente los efectos de: el estado de activación de las células T, la especificidad antigénica, el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y el fenotipo del linfocito T (T auxiliar vs. T supresor-citotóxico). Los datos indican que todos los linfocitos T activados parecen capaces de penetrar en el SNC en busca de su antígeno, sin importar su especificidad antigénica, el reconocimiento de determinantes propios (CMH), su fenotipo ni la existencia de una barrera hematoencefálica. La activación del linfocito parece ser el único factor decisivo. En teoría, esto podría ser favorable al huésped: si un grupo de linfocitos T es activado en cualquier lugar del cuerpo, estas células lo recorrerán en busca de su antígeno, lo que significa que un patógeno invasor no encontrará ningún lugar donde esconderse.

b. Presentación del antígeno en el SNC

Se sabe que los linfocitos T responsables de iniciar la respuesta al antígeno no son capaces de reconocerlo por sí solos. El antígeno debe ser procesado y "presentado" al linfocito en el contexto adecuado de su CMH. Existe consenso en cuanto a que algunas células del SNC deben tener la habilidad para funcionar como células accesorias presentadoras del antígeno. La investigación ha descartado progresivamente a diversos tipos de células del SNC para esta función. Una conclusión probable es que esta célula podría

ser imposible de detectar por los métodos inmunohistoquímicos actuales. No obstante, la mayor parte de las evidencias favorecen a las células microgliales o unas semejantes a las microgliales como presentadoras del antígeno.

La hipótesis relativa a la verificación de reacciones inmunológicas en el SNC es la siguiente. El evento desencadenante sería la iniciación de una respuesta inmunológica mediada por células T en cualquier tejido del sistema inmunológico. Una vez activados, los linfocitos adquieren propiedades, aún no precisadas, que les permiten distribuirse en todo el cuerpo, llevando a cabo una "encuesta" que incluye los órganos con barreras hematoorgánicas como el SNC. Su entrada como linfoblastos activos induce a las células de la familia microglial a expresar moléculas del CMH y a convertirse en células presentadoras del antígeno. En la mayoría de las circunstancias los linfocitos activados recorrerán y abandonarán el SNC sin producir trastorno alguno. Pero si encuentran a su antígeno dentro del cerebro o la médula espinal en el contexto correcto del CMH, desencadenarán una respuesta inmunológica completa (Hickey, 1991).

4. Neuropéptidos y función inmunológica

Los neuropéptidos son sustancias compuestas por cadenas de aminoácidos y segregadas por las terminales nerviosas en respuesta a estímulos físicos y químicos. Durante mucho tiempo se les consideró privativos del SNC y se les clasificó

como neurotransmisores. Hoy se sabe que muchos tipos de células del sistema inmunológico son capaces de producir, secretar, degradar, reconocer y responder específicamente a los neuropéptidos y algunos otros neuromediadores. Esta diversidad de procedencias y funciones de los neuropéptidos en la respuesta inmunológica sugiere que desempeñan un papel importante en la defensa del huésped. En consecuencia, la identificación de un neuropéptido o un receptor para él en una reacción inflamatoria o de hipersensibilidad adquiere un significado que rebasa un simple papel patogenético. Algunos de los neuropéptidos más estudiados son: somatostatina, sustancia P, péptido vasoactivo intestinal, neurotensina, arginina vasopresina, colecistoquinina y factor de liberación de corticotropina.

En la década de los ochenta la aplicación de modernos métodos de bioquímica, biología celular y genética molecular han delineado algunos de los mensajes de los ácidos nucleicos, vías de producción, receptores celulares y funciones de los neuropéptidos en la inmunidad, hipersensibilidad e inflamación. Se han dilucidado muchas de las diferencias entre los sistemas neuroendocrino e inmunológico en cuanto a las señales y respuestas de los neuropéptidos, aunque las bases estructurales y mecánicas y el significado funcional de tales diferencias en estados normal y de enfermedad no se ha definido aún.

a. Los neuropéptidos como mediadores en procesos inmunológicos, inflamatorios y de reparación de tejidos

Los neuropéptidos son potentes mediadores de muchas funciones vasculares, del músculo liso y secretoras. Se trata de respuestas rápidas, llamadas de hipersensibilidad inmediata. Estas respuestas dependen de los mastocitos, que son activados por algunos neuropéptidos, y se parecen a las reacciones alérgicas en muchos aspectos. Los neuropéptidos ejercen efectos vasodilatadores, estimulantes de la secreción glandular, broncodilatadores o broncoconstrictores, o aumentan la permeabilidad microvascular. Una amplia gama de neuropéptidos influyen sobre la participación de los leucocitos polimorfonucleares, monocitos y macrófagos en las respuestas inmunológicas y la inflamación. Diversas funciones de los linfocitos son mediadas asimismo por los neuropéptidos: distribución en los tejidos, respuesta proliferativa y actividad citotóxica. Por último, los neuropéptidos estimulan la curación de heridas y la reparación de tejidos fomentando la proliferación de células del músculo liso, fibroblastos y células endoteliales. Los análisis más completos del rol patogenético de los neuropéptidos se han llevado a cabo en modelos animales de artritis y asma.

b. Producción y reconocimiento de neuropéptidos por células inmunológicas

La búsqueda de mediadores inmunológicos capaces de influir sobre las funciones neuroendocrinas llevó al

aislamiento en leucocitos de polipéptidos idénticos o similares a los neuropéptidos y otras hormonas peptideas. Los linfocitos generan hormona adrenocorticotrópica, beta endorfina y hormona liberadora de corticotropina, idénticos a los péptidos correspondientes de origen endocrino. El péptido vasoactivo intestinal y la sustancia P almacenados en los eosinófilos son idénticos a los neuropéptidos y segregados por activación celular. La degradación enzimática de los neuropéptidos ocurre a menudo con gran rapidez, lo que determina sus concentraciones efectivas y su participación en reacciones de hipersensibilidad e inflamatorias (McGillis, Mitsuhashi y Payan, 1991; Ottaway, 1991; Goetzl, Turck y Sreedharan, 1991).

5. Función de las catecolaminas en la reactividad inmunológica

Un descubrimiento reciente en apoyo de la existencia de interacciones neuroinmunológicas es la presencia de adrenoceptores en los linfocitos humanos. Los enfoques experimentales utilizados para estudiar el impacto de las catecolaminas norepinefrina y epinefrina sobre la reactividad inmunológica son básicamente los siguientes: destrucción quirúrgica o química de nervios simpáticos, infusión in vivo de agonistas alfa y beta adrenérgicos, y el uso de agonistas y antagonistas relativamente selectivo in vitro. Aunque este tipo de estudios tienen la ventaja de eliminar influencias externas, los resultados excluyen muchas interacciones

potenciales in vivo con otros tipos de células. Para comprender cómo las catecolaminas regulan estas interacciones son necesarias ambas aproximaciones.

a. Catecolaminas y capacidad de respuesta de los linfocitos in vitro

En 1970 se demostró que las respuestas proliferativas de los linfocitos humanos estimulados con fitohemaglutinina podían reducirse mediante concentraciones elevadas de las catecolaminas norepinefrina, epinefrina y el agonista beta adrenérgico isoproterenol. En cambio, en concentraciones bajas y en presencia de hidrocortisona, la norepinefrina potenció, en vez de inhibir, tales respuestas. Los estudios recientes proponen un papel más complejo de las catecolaminas en la inmunomodulación. De manera semejante a lo que ocurre con la respuesta de anticuerpos in vitro, se encontró que la estimulación de los beta adrenoceptores potencia la actividad de los linfocitos citotóxicos. También las funciones de los macrófagos y las células NK pueden ser modificadas por las catecolaminas y otros agonistas adrenérgicos. Se ha demostrado que la norepinefrina y la epinefrina suprimen la destrucción por macrófagos de células infectadas por virus y células tumorales. En suma, los estudios revelan que las catecolaminas pueden influir sobre algunos parámetros de la función inmunológica; sin embargo, queda por dilucidarse la importancia fisiológica de estas interacciones, ya sea en la

circulación, en la linfa o en los órganos linfáticos.

b. Catecolaminas y actividad de los linfocitos in vivo

El panorama actual de los efectos e interacciones de las catecolaminas sobre los adrenoceptores de los linfocitos y las células accesorias refleja un complejo papel regulador de la norepinefrina y epinefrina in vivo.

El aumento en la proliferación linfocitaria que sigue a la simpatectomía sugiere que la destrucción del sistema nervioso simpático lleva a la pérdida de su influencia restrictiva sobre esa función. Si esto es correcto, la continua presencia local de niveles fisiológicos de norepinefrina en el curso de una respuesta inmunológica podría suprimir la proliferación linfocítica requerida para un nivel máximo de inmunidad; es decir, una declinación transitoria en la concentración de norepinefrina podría ser necesaria para la óptima proliferación linfocítica. Esta interpretación recibe apoyo de estudios que reportan niveles transitoriamente bajos de norepinefrina en el bazo y los nódulos linfáticos después de la inmunización. La norepinefrina puede también ejercer influencia en la fase inductora de una respuesta inmunológica, al promover o posibilitar eventos tales como la localización y presentación del antígeno, la activación de las células T o la inhibición de las células T supresoras.

Un modelo fisiológico sobre la dinámica de la norepinefrina en los órganos linfáticos durante la respuesta inmunológica sería el siguiente. Existe una comunicación

recíproca entre los órganos del sistema inmunológico y el sistema nervioso simpático, basada probablemente en mediadores solubles producidos por células linfáticas que influyen sobre blancos nerviosos o endocrinos locales o distantes. La interleucina 1 y otros productos de los linfocitos y monocitos, que actuarían localmente o a través del cerebro, podrían influir sobre la liberación de norepinefrina en los órganos linfáticos y de esa manera dar lugar a la caída transitoria de norepinefrina observada después de la inmunización deliberada o al descenso crónico de ella en el bazo de animales criados en un ambiente convencional (rico en antígenos) en comparación con el de animales criados en un medio libre de gérmenes. Este modelo propone, así, un mecanismo de retroalimentación desde el microambiente linfático local gracias al cual el sistema nervioso podría detectar activación inmunológica y responder adecuadamente. Las catecolaminas y otros inmunomoduladores externos al sistema inmunológico podrían participar en un esfuerzo cooperativo de respuesta al antígeno, restringiendo la proliferación y otros procesos efectores donde sea necesario asegurar que: a) la magnitud de la respuesta sea proporcional a la cantidad de antígeno encontrado, y b) la respuesta iniciada se termine oportunamente. El control del sistema inmunológico por medio de la restricción de las respuestas proliferativas tales como aquellas a los antígenos propios sería, pues, un importante papel de las catecolaminas. Se requieren más estudios in vivo para

establecer la relevancia de las interacciones entre catecolaminas y sistema inmunológico demostradas in vitro (Madden y Livnat, 1991; Roszman y Carlson, 1991).

II. INTERACCIONES NEUROENDOCRINO-INMUNOLOGICAS

La observación de que, ante una infección viral o bacteriana, los leucocitos producen sustancias semejantes a los péptidos de origen neuroendocrino condujo a que se realizara, durante la década de los ochenta, una intensa labor de investigación acerca de la interacción entre los sistemas inmunológico y neuroendocrino. Los resultados permitieron establecer que estos dos sistemas se hallan intrincadamente asociados. Se demostró que el sistema linfático está innervado, no sólo a nivel de los vasos sanguíneos que irrigan los tejidos sino directamente a los linfocitos. Diversas sustancias segregadas por las células inmunológicas (citocinas) modulan aspectos varios de la función neuroendocrina, entre ellos la proliferación celular y la secreción hormonal. En efecto, los leucocitos producen numerosas hormonas neuropeptídeas, a la vez que poseen receptores para muchas de ellas. En conjunto, estos resultados muestran al eje inmuno-neuroendocrino como una vía bidireccional de comunicación entre los sistemas (Reichlin, 1993; Reyes García, Terrazas Valdés y García Tamayo, 1996; Kaplan y Sadock, 1989; Carr y Blalock, 1991; Sternberg y Gold, 1997).

1. Implicaciones fisiológicas de la red inmuno-neuro-endocrina

En la actualidad se sabe que, en los organismos superiores, existen influencias recíprocas entre el sistema inmunológico y el sistema nervioso central (SNC); probablemente no puedan encontrarse ejemplos de control unidireccional de una función periférica por el SNC. La base de esta comunicación entre sistemas sería una red de interacciones con diversas implicaciones biológicas. Primera: se considera al sistema inmunológico un órgano sensorial aferente que informa a las estructuras neuroendocrinas centrales acerca de las respuestas inmunológicas a antígenos ajenos, propios y propios modificados. Segunda: se establece que los circuitos inmuno-neuroendocrinos contribuyen a la regulación de la respuesta inmunológica. Tercera: se da por hecho que el sistema inmunológico participa en el control metabólico general del individuo, a través de su capacidad para producir sustancias semejantes a las hormonas (Besedovsky y Del Rey, 1991).

a. El sistema inmunológico como un órgano sensorial aferente

Hay evidencia de que la información procesada por el sistema inmunológico puede también ser transmitida al SNC o a las estructuras controladas por el cerebro. Esta capacidad para recibir, procesar y enviar información al SNC permite considerar al sistema inmunológico un órgano sensorial aferente. Una aproximación experimental al problema de detectar este flujo de información desde el sistema

inmunológico a las estructuras centrales ofrece, como primera dificultad, el hecho de que una respuesta inmunológica comúnmente va aparejada con enfermedad. Sea que se utilice un antígeno inocuo, no infeccioso ni neoplásico, o células infectadas o neoplásicas, es preciso distinguir entre los efectos de la enfermedad por sí misma y el estrés de estar enfermo, y los efectos relacionados con la activación del sistema inmunológico (cambios en la actividad endocrina hipotalámica y autonómica). Los resultados muestran la capacidad del sistema inmunológico para activar al eje adreno-hipofisiario, reflejada por la variación en los niveles de glucocorticoides en la sangre durante el curso de respuestas inmunológicas específicas a diferentes antígenos. Los cambios endocrinos y autonómicos y los cambios en la actividad eléctrica y en las catecolaminas en el cerebro después de la activación del sistema inmunológico constituyen una clara evidencia de la recepción de señales derivadas del propio sistema inmunológico por el SNC. Los mediadores de la comunicación inmuno-cerebral son, en primer lugar, las linfoquinas-monocinas, que pueden afectar directa o indirectamente las funciones cerebrales. Otros mensajeros inmunológicos potenciales incluyen los neurotransmisores cerebrales clásicos y sus precursores, como la histamina y la serotonina, segregados durante ciertos tipos de respuesta inmunológica; las hormonas péptidas semejantes a las pituitarias producidas por células linfáticas; y la vasopresina y la oxitocina, que pueden ser producidas por

células tímicas. Los anticuerpos pueden considerarse también candidatos a mediadores de las interacciones inmuno-neuro-endocrinas. Otra vía por medio de la cual las estructuras neuroendocrinas podrían recibir información del sistema inmunológico es a través de la acción de productos derivados del propio sistema inmunológico sobre fibras nerviosas periféricas, que están presentes en órganos linfáticos, o aun por contacto directo de las células inmunológicas con estas fibras.

b. Los circuitos inmuno-neuroendocrinos contribuyen a la regulación de la respuesta inmunológica

La interacción del sistema inmunológico con el eje adreno-hipotalámico-hipofisiario es hasta ahora el circuito inmuno-neuro-endocrino mejor explorado. El conocimiento de que las hormonas adrenales corticales influyen sobre los procesos inflamatorios e inmunológicos ha dado como resultado su amplia aplicación clínica. Resulta sorprendente, sin embargo, el hecho de que existan pocos datos disponibles para demostrar que las fluctuaciones de los niveles endógenos de glucocorticoides que ocurren bajo ciertas condiciones fisiológicas y patológicas pueden influir sobre la actividad global del sistema inmunológico. A medida que avanza la respuesta inmunológica, la estimulación del eje adreno-hipofisiario daría como resultado la inhibición de la producción de ciertas linfocinas-monocinas. Así, la función de este circuito podría ser evitar la expansión excesiva de células linfáticas y accesorias. Los trastornos en el

circuito asociado a los glucocorticoides podrían contribuir a la expresión de enfermedades autoinmunes y linfoproliferativas en individuos genéticamente predispuestos. Por otro lado, una producción masiva y sostenida de mediadores inmunoderivados que cause elevación de los niveles de glucocorticoides podría también tener consecuencias patológicas, por ejemplo podría contribuir a la inmunosupresión frecuentemente asociada con la fase aguda de ciertas enfermedades infecciosas y con el desarrollo de tumores.

c. El sistema inmunológico participa en el control metabólico general del individuo

La variedad de mecanismos involucrados hace casi obvio que la operación de la red immuno-neuro-endocrina tendrá un impacto sobre la homeostasis general del individuo. Los trastornos metabólicos ocurren cuando el sistema inmunológico es activado durante procesos inflamatorios, infecciosos y neoplásicos. Hay evidencia de que tales trastornos están mediados al menos en parte por citocinas inmunoderivadas, sea directamente o a través de su acción sobre mecanismos neuroendocrinos.

2. Hipófisis, hormonas pituitarias y función inmunológica

La glándula hipófisis o pituitaria está situada en la base del cerebro, conectada con el hipotálamo. Juega un papel regulador clave en las alteraciones metabólicas y funcionales del organismo entero acarreadas por cambios hormonales

profundos que se originan en señales provenientes tanto del interior del cuerpo como del medio externo. La glándula hipófisis participa en la inmunorregulación principalmente a través de la liberación de hormona adrenocorticotrópica; esto deriva en la elevación de los niveles de glucocorticoides circulantes que modulan la función inmunológica. También se ha propuesto que el control del crecimiento es el principal mecanismo por el cual la hipófisis regula la función inmunológica. Esta teoría fue suscitada por la rápida involución del timo y el bazo y por la falta de síntesis de DNA en estos órganos después de la hipofisectomía, así como por la marcada capacidad de la hormona del crecimiento y la prolactina para restaurar la síntesis de ácidos nucleicos y estimular el crecimiento en estos órganos. En términos generales, puede sugerirse que el eje hipotalámico-hipofisiario salvaguarda al organismo de una sobrerreacción inmunológica desastrosa.

a. Hipofisectomía

La extirpación de la glándula hipófisis con fines de investigación se llevó a cabo por primera vez en la última década del siglo XIX. Estos primeros experimentos enfrentaron dificultades quirúrgicas y el desarrollo de infecciones. A comienzos del siglo XX, Cushing y sus colaboradores perfeccionaron las técnicas para la hipofisectomía total y llevaron a cabo extirpaciones selectivas de los lóbulos glandulares anterior o posterior, autotrasplantes y tratamiento de la hipofisectomía con fragmentos de la propia

pituitaria. Encontraron que la extirpación total de la glándula llevaba a la muerte del animal, mientras que la extirpación parcial producía síntomas retardados o ninguno. El hipopituitarismo se encontró asociado con regulación deficiente de la temperatura, retardo en el crecimiento, adiposidad y atrofia de los órganos sexuales; también se advirtió una resistencia más baja a la infección.

En 1930, Smith observó que el timo de ratas dejaba de crecer inmediatamente después de la hipofisectomía hasta llegar a menos de la mitad del tamaño de los controles. Por el contrario, en ratas parcialmente hipofisectomizadas, el timo mostró una tasa de involución no mayor que la de los controles. En la década de los treinta, las primeras observaciones sobre las relaciones entre hipófisis, tejido linfático y hemopoiesis llevaron a sugerir que la primera influye sobre la eritropoiesis y demostraron que es posible producir anemia en ratas mediante hipofisectomía. Pero la falta de conocimientos sobre los sistemas endocrino e inmunológico, así como de recursos de laboratorio adecuados, detuvieron el avance de la investigación y los primeros descubrimientos cayeron en el olvido o fueron impugnados.

En la actualidad se sabe que la extirpación completa de la hipófisis se asocia con un deterioro progresivo de la hemopoiesis y una inmunodeficiencia generalizada. Si la hipofisectomía es parcial, se presentarán algunos de estos síntomas o ninguno de ellos. Tanto la hemopoiesis como la competencia inmunológica pueden restaurarse mediante injertos

pituitarios o con dosis adecuadas de prolactina, hormona del crecimiento o lactógeno placentario. Esto demuestra que los efectos inmunomoduladores de las lesiones cerebrales están mediados, cuando menos en parte, por la glándula pituitaria; asimismo reafirma la utilidad de la hipofisectomía como una aproximación experimental al estudio de la inmunorregulación neurohormonal, siempre y cuando se tengan como referencia los descubrimientos recientes acerca de las relaciones entre los sistemas neuroendocrino e inmunológico (Berczi y Nagy, 1991).

b. Hormonas hipofisiarias

Después de las observaciones hechas en los años treinta acerca de que la hipofisectomía lleva a la involución del timo, se ha efectuado investigación encaminada a determinar el papel de las hormonas hipofisiarias en la regulación de las actividades del sistema inmunológico. A su vez, a principios de los ochentas quedó establecido que el sistema nervioso central puede ser influenciado por una respuesta inmunológica en curso. El hallazgo de que los leucocitos son capaces de producir hormonas péptidas neuroendocrinas dio lugar a múltiples estudios sobre el papel de las citocinas - originalmente descritas como agentes inmunorreguladores- en la regulación del cerebro y la función neuroendocrina (Kelley, 1991; Bernton, Bryant y Holaday, 1991; Heijnen, Kavelaars y Ballieux, 1991). Los péptidos derivados de leucocitos que han sido el principal objeto de los estudios psiconeuroinmunológicos son prácticamente idénticos a sus homólogos pituitarios: hormona del crecimiento o

somatotropina, hormona lactogénica o prolactina, hormona adrenocorticotrópica y beta endorfina.

Algunas de las primeras observaciones sobre la hormona del crecimiento mostraron que incrementa el tamaño de los tejidos linfáticos, en particular el timo, y sugirieron que también podría afectar las actividades de linfocitos y macrófagos. La idea de que la hormona del crecimiento tiene propiedades inmunomoduladoras, así como promotoras del crecimiento, se apoya en diversos estudios. Junto con la prolactina, se considera una hormona timotrópica, por contraposición a la hormona adrenocorticotrópica y la hormona luteinizante, que son timolíticas (es decir, producen atrofia o involución). Las primeras investigaciones llevaron a concluir que la disminución en la secreción de hormona del crecimiento podía causar deficiencias metabólicas. En los años sesentas algunos reportes mostraron que administrada en forma exógena podía revertir la supresión de la síntesis de anticuerpos, así como la atrofia del timo y la enfermedad del desgaste en ratones. Estudios posteriores señalaron que la síntesis de anticuerpos y las reacciones de sensibilidad de contacto en ratas pueden suprimirse mediante hipofisectomía y que estos efectos inmunosupresores pueden revertirse mediante la administración de hormona del crecimiento o de prolactina. Los avances de fines de los ochentas aportaron una imagen nueva y fascinante de cómo la hormona del crecimiento puede afectar a las células del sistema inmunológico. Es capaz de revertir el envejecimiento del timo y aumentar la secreción

de timulina en animales viejos; estimula la proliferación y maduración de neutrófilos y eritrocitos en la médula espinal humana; estimula en los macrófagos la capacidad de curación de las heridas, promoviendo el crecimiento de los fibroblastos. En animales normales actúa contrarrestando los efectos inmunosupresores de los glucocorticoides, que pueden ser elevados por el estrés. Los niveles plasmáticos de somatotropina están alterados en algunos estados patológicos, pero no se sabe si estos cambios afectan significativamente el desencadenamiento de la enfermedad.

Si bien a la hormona lactogénica o prolactina se le asocia comúnmente con la lactancia y el ciclo reproductivo, se sabe que participa en muchas otras funciones fisiológicas. Se le denomina también "hormona del estrés" porque los estresores agudos físicos o conductuales inducen un rápido y significativo incremento de sus niveles. Su efecto inmunoestimulante está ya confirmado. En ratones, la supresión de la secreción de prolactina ocasiona descenso en diversos índices de inmunidad. Por otra parte, la administración de prolactina exógena o de estimulantes de la secreción de prolactina endógena dan por resultado incrementos significativos en las respuestas de proliferación de linfocitos a mitógenos y revierten los efectos producidos por fármacos inmunosupresores. Los estudios sugieren que la prolactina podría jugar un papel como hormona contrarreguladora contrarrestando los efectos de los glucocorticoides sobre los tejidos inmunológicos. Así, en los

estados de estrés crónico caracterizados por altos niveles de secreción de glucocorticoides y por un deterioro en la secreción de prolactina, la administración de ésta o de los fármacos que estimulan su secreción puede restablecer los mecanismos inmunológicos de defensa suprimidos.

La hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y el opioide endógeno beta endorfina fueron los primeros péptidos derivados de leucocitos que se estudiaron. Se ha observado in vitro que una forma de la ACTH suprime la producción de anticuerpos, interfiere con la actividad tumoricida mediada por macrófagos, modula la función de las células B y suprime la producción de interferón gama. Los leucocitos mononucleares humanos parecen poseer receptores para la ACTH muy similares a los presentes en las células adrenales. Por otra parte, la evidencia indica que las moléculas de endorfina, que pueden detectarse aun en la circulación periférica, son una importante clase de moléculas inmunomoduladoras. Se han estudiado los efectos de las endorfinas sintéticas sobre la actividad proliferativa de los linfocitos, la actividad de las células NK, la síntesis de anticuerpos por las células B, la producción de interferón gama por linfocitos T y la actividad quimiotáctica de los fagocitos. Puede concluirse que los péptidos ACTH y beta endorfina, producidos ya sea por la hipófisis o por células del sistema inmunológico, pueden modular la respuesta inmunológica in vitro. Su influencia sobre el sistema inmunológico in vivo aún no se ha dilucidado.

Los resultados anteriores llevaron a investigar la producción de otras hormonas neuropeptideas por inmunocitos. La tirotropina es una hormona segregada por tirotropos de la hipófisis anterior como respuesta a la estimulación por la hormona liberadora de tirotropina. Desde una perspectiva inmunológica, la tirotropina parece actuar como un inmunorregulador endógeno; específicamente, se ha mostrado que fortalece la producción de anticuerpos in vitro. Estos hallazgos sugieren que los leucocitos sintetizan y segregan tirotropina en forma similar a los tirotropos de la hipófisis anterior. La producción de tirotropina por inmunocitos podría resultar un método útil en el diagnóstico de disfunciones en el eje hipotalámico-hipofisiario-tiroideo. Los individuos con deterioro en su respuesta a la hormona liberadora de tirotropina también presentan las mismas anomalías en las células del sistema inmunológico. Así pues, el estudio de leucocitos mononucleares en busca de hormonas neuroendocrinas puede poner al descubierto nuevas rutas para el diagnóstico y tratamiento de trastornos psiquiátricos y neuroendocrinos.

Otros neuropéptidos aislados de inmunocitos son: gonadotropina coriónica, con implicaciones relevantes en fisiología reproductiva, y hormona del crecimiento, ambos con características idénticas a sus correspondientes pituitarios; péptido vasoactivo intestinal, somatostatina y sustancia P, oxitocina y neurofisina, y tiroxina. En términos generales, aún no se sabe si los inmunocitos realmente sintetizan estas hormonas neuropeptideas o si las adquieren en forma pasiva.

Los neuropéptidos sintetizados por leucocitos podrían servir no sólo como inmunorreguladores sino contribuir a una capacidad sensora que estimula a los sistemas neuroendocrinos central y periférico.

3. Glucocorticoides y función inmunológica

A mediados del siglo XIX, Thomas Addison estableció que los glucocorticoides influyen sobre la función inmunológica al relacionar la insuficiencia de esteroides adrenocorticales con un exceso de células sanguíneas blancas. Las manifestaciones morfológicas de la regulación de los tejidos linfáticos fueron extensamente estudiadas mucho antes que se conociera la influencia del eje hipotalámico-hipofisiario-adrenocortical sobre las funciones del sistema inmunológico. La hipertrofia del timo en ratas adrenalectomizadas fue documentada por Jaffe en 1924. Pero fueron los estudios de Hans Selye sobre el estrés en los años treinta los que revelaron al eje adreno-hipofisiario como un importante enlace entre los sistemas nervioso e inmunológico. En los cuarenta, otros investigadores mostraron que la involución del timo podía ser provocada por administración de esteroides purificados extraídos de la corteza suprarrenal a los que más tarde se les llamó glucocorticoides.

La conclusión derivada de los primeros estudios experimentales que intentaron asociar la involución glucocorticoide de los tejidos linfáticos con un cambio en la función inmunológica fue que el eje adreno-hipofisiario

reforzaba los mecanismos de defensa inmunológicos y la resistencia a condiciones de estrés como las enfermedades infecciosas. A esta conclusión siguió un periodo de gran alejamiento del estudio de las influencias del sistema nervioso sobre el sistema inmunológico.

Al descubrirse sus propiedades antiinflamatorias, los glucocorticoides se convirtieron en los fármacos milagrosos de los años cincuentas. Pero estos efectos, que colocaban a los glucocorticoides como supresores de los mecanismos de defensa, resultaban inexplicables en términos de la fisiología contemporánea y fueron relegados por la mayoría de los investigadores al estatus de efectos farmacológicos. No obstante, aun desprovistas de significado fisiológico, las acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras de los glucocorticoides pronto dominaron la investigación química y farmacológica sobre esteroides adrenocorticales debido a sus extensas aplicaciones terapéuticas.

Los estudios de Besedovsky, Sorokin, del Rey y colegas ubicaron con pleno derecho al estudio de los glucocorticoides en el campo de la fisiología al postular su participación en la prevención de la sobrerreactividad y en la preservación de la especificidad de las reacciones inmunológicas. Sus hallazgos los llevaron a proponer también que el sistema inmunológico regula el eje adreno-hipotalámico-hipofisiario por medio de citocinas liberadas de células activadas. Estas observaciones abrieron nuevas áreas de investigación sobre

factores de liberación de corticotropina y factores semejantes a la ACTH por el sistema inmunológico.

En la actualidad, las acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras de los glucocorticoides se reconocen como lo que parecen ser, es decir, manifestaciones de su papel fisiológico en el estrés para evitar que los mecanismos de defensa se excedan y dañen al organismo. Lo mismo a nivel molecular que a nivel celular y orgánico, la separación de las acciones de los glucocorticoides en fisiológicas y farmacológicas resulta hoy arbitraria e innecesaria, pues oscurece los elementos comunes que las unifican. Se sabe que los glucocorticoides basan su acción, en buena parte, en la inhibición de la producción o actividad de diversos mediadores: hormonas y neurotransmisores, linfoquinas y monocinas, agentes inflamatorios. Estos mediadores son a menudo importantes elementos de los mecanismos de defensa (endocrinos, nerviosos, inflamatorios, inmunológicos) en los cuales pueden servir a múltiples funciones, y la mayoría de ellos son inducidos por alguna forma de estrés (trastornos metabólicos, miedo, dolor, infección, herida, hemorragia). Experimentos llevados a cabo a mediados de los ochentas confirmaron la participación del eje adreno-hipotalámico-hipofisiario en la modulación de las respuestas inflamatorias. Permanecen aún oscuros los mecanismos subyacentes y el significado para la inmunorregulación de otros efectos fisiológicos de los glucocorticoides, como su participación en la migración y redistribución de los

leucocitos y su acción sobre la morfología del tejido linfático, en particular sobre la involución del timo (Munck y Guyre, 1991).

4. Hormonas sexuales y función inmunológica

Se sabe que los esteroides sexuales son capaces de regular la respuesta inmunológica y se ha sugerido en muchas ocasiones que podrían contribuir a la aceptación fetal por la madre. También se ha mostrado que hay una diferencia sexual en las respuestas a diversos organismos causantes de enfermedades, así como a antígenos experimentales. Es plenamente reconocida la capacidad de las hormonas sexuales para involucionar al timo, aun administradas en forma exógena. Existe abundante evidencia de una interdependencia mutua de órganos linfáticos y gónadas.

Sin embargo, los primeros estudios sobre los efectos de las hormonas sexuales in vitro no confirmaron su papel inmunosupresor. A diferencia de lo ocurrido con los glucocorticoides, no fue posible correlacionar concentraciones de esteroides sexuales con grados determinados de inmunorregulación en leucocitos aislados in vitro. Esto hizo surgir la hipótesis de que existen rutas indirectas de acción esteroidea sobre los linfocitos. Por otra parte, la evidencia de efectos inmunorreguladores llevó a los investigadores a buscar los receptores esteroideos clásicos en el timo y otros órganos inmunológicamente

importantes (McCrudden y Stimson, 1991; García Tamayo y Ocampo Lujano, 1991).

a. Diferencias sexuales en inmunidad

En general, las hembras pueden considerarse inmunológicamente más reactivas que los machos. Las concentraciones plasmáticas de inmunoglobulinas son más elevadas en ellas, así como también las respuestas primaria y secundaria a diversos antígenos. Las respuestas celulares también pueden considerarse más elevadas de acuerdo con la medición por rechazo de injerto, aunque algunos estudios sugieren que otros índices de inmunidad celular son más bajos en hembras. Esta mayor reactividad podría reflejarse en la elevada incidencia de ciertas enfermedades autoinmunes en mujeres: artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado y tiroiditis autoalérgica. Las alergias, aunque también más comunes en mujeres, antes de la pubertad prevalecen en hombres.

Además de la inmunosupresión específica del feto, se han observado efectos más generalizados durante el embarazo. La inmunidad celular se deprime de tal manera que mejora la aceptación del injerto de piel, y se ha observado que el suero contiene factores inmunorreguladores. Es posible sugerir que tanto el embarazo como el tratamiento con estrógenos deprimen la inmunidad celular y fortalecen los índices de inmunidad humoral. Diversas enfermedades parasitarias mantenidas en potencia pueden desencadenarse durante el embarazo. Los cambios endocrinos que tienen lugar

durante éste son complejos e involucran diversos sistemas hormonales. No obstante, hay evidencias de que los esteroides sexuales participan directamente en los mecanismos normales de inmunorregulación y pueden ser responsables, al menos en parte, de las diferencias sexuales en la enfermedad.

b. Andrógenos, estrógenos y progestógeno

La testosterona puede aumentar la susceptibilidad a la infección y deprimir la reactividad de linfocitos pasivamente transferidos. Podría también inhibir el desarrollo de tiroiditis autoalérgica en ratas macho y reducir la incidencia y severidad de artritis adyuvante. En el lupus eritematoso generalizado (LEG), la administración de diversos andrógenos trae consigo algunos beneficios, mientras que el estrógeno exacerba la condición. La atrofia tímica ocurre en la pubertad en ambos sexos; la propia testosterona puede causar este efecto: diversos estudios muestran la presencia de receptores de andrógeno en la porción epitelial del timo. Se ha sugerido que, además de afectar el desarrollo cerebral, los niveles altos de testosterona in utero pueden afectar la inmunidad a largo plazo.

En general, los estrógenos se consideran depresores de la inmunidad celular. Un tratamiento de largo plazo con estrógeno sintético deprimió la capacidad de respuesta al mitógeno en ratones hembra y causó linfopenia periférica. La actividad de las células NK también fue reducida por el estrógeno. Hay cierta evidencia de que la capacidad para combatir el cáncer y la infección puede deprimirse por esta

via. En el LEG los estrógenos tienen un efecto perjudicial tanto en modelos animales como en estudios con humanos. El mecanismo subyacente parece ser la reducción de la actividad celular supresora, lo que desencadena la producción de autoanticuerpos. Se ha reportado que el uso de contraceptivos orales que contienen estrógenos potencia los síntomas de LEG. En contraste con el LEG, la artritis reumatoide (AR), aunque también más prevalente en mujeres, responde favorablemente al embarazo, a la fase luteal del ciclo menstrual y en algunos casos a los contraceptivos orales. Se observa un efecto protector de los contraceptivos orales contra la AR. Podría ser que la inmunidad humoral es más importante en el LEG, la inmunidad celular en AR, y esto encajaría con los efectos conocidos del estrógeno.

Se considera a la progesterona un inmunodepresor natural, aunque la evidencia no es unánime. En el tejido placentario alcanza concentraciones tales que es capaz de inhibir la acción de mitógenos. Se ha mejorado la sobrevivencia de injertos de piel en animales usando progesterona, por su capacidad para generar actividad celular supresora. Existen enzimas metabolizadoras de progesterona en el timo. Prevalece cierto desacuerdo acerca de si la progesterona es timolítica como el andrógeno y el estrógeno. Algunos estudios sugieren que la progesterona contribuye a la involución tímica del embarazo. Los efectos directos de la progesterona in vitro se observan sólo a altas concentraciones. Podrían ocurrir vía procesos no mediados por

receptores o quizá vía el receptor glucocorticoide que se encuentra en todos los tipos de leucocitos. Trabajos recientes muestran que los receptores a glucocorticoides y progesterona, aunque son moléculas separadas, se unen en los mismos elementos dentro del DNA.

5. La neurohormona pineal melatonina y la red psico-neuroendocrino-inmunológica

La epífisis o glándula pineal es un órgano endocrino que sirve como intermediario entre el ambiente y el sistema endocrino. Su función es transformar la información sensorial ambiental, en especial el fotoperiodo, en la señal necesaria para la secreción de su principal producto, la melatonina. La síntesis y liberación de melatonina ocurre como producto de la activación nocturna de los pinealocitos por el hipotálamo. En animales, la melatonina controla la fertilidad y afecta la función de virtualmente todos los órganos endocrinos. La sincronización de las funciones endocrinas con la situación ambiental apropiada es de vital importancia para animales que viven bajo condiciones naturales. La glándula pineal humana parece servir a la misma función adaptativa. Los niveles plasmáticos nocturnos de melatonina son altos durante la infancia, declinan durante la pubertad y muestran un decrecimiento aún mayor en la vejez.

Desde mediados de los setentas, los estudios reportaron datos contradictorios en torno a las variaciones circadianas de la reactividad inmunológica que podían relacionarse con

las funciones pineales. Durante la década de los ochenta se abordó la cuestión específica de si la inhibición de las funciones pineales, y en particular la inhibición de la síntesis de melatonina, produciría algún efecto inmunológico. Los estudios con ratones mostraron que, sea mediante exposición a luz permanente, sea por intervención farmacológica, la inhibición en la producción de melatonina indujo deterioro de la capacidad para elaborar respuestas humorales contra antígenos dependientes de T, atrofia de órganos linfáticos como el timo y el bazo, y disminución en la producción de anticuerpos. La administración nocturna de melatonina revirtió la depresión de la respuesta inmunológica inducida por intervención farmacológica. Estos hallazgos se confirmaron en ratones pinealectomizados. Puede concluirse que, en ratones, la síntesis y liberación circadiana de melatonina ejerce un papel inmunomodulador significativo.

Por su parte, la melatonina exógena fortaleció de manera significativa la respuesta de anticuerpos; fue efectiva sólo cuando se administró en la noche. Esto indica que podría utilizarse para estimular respuestas inmunológicas humorales. Si se confirma en humanos, este fortalecimiento por la melatonina de la memoria inmunológica podría tener interesantes aplicaciones en los procedimientos de vacunación. Por otra parte, la inyección de melatonina a ratones en estado de estrés agudo o tratados con dosis farmacológicas de corticosteroides contrarrestó la involución

de los órganos linfáticos y la depresión de la reactividad inmunológica.

De esta manera, la administración de melatonina es capaz de restaurar la función inmunológica deprimida por la inhibición de su producción endógena: puede aliviar el jet lag y sincronizar otros ritmos biológicos humanos. Diversos estados patológicos se han asociado con alteración en la producción de melatonina, a la vez que con desarreglos inmunológicos: enfermedades afectivas y psicosomáticas, trastornos psiquiátricos y neurológicos, y cáncer. En particular, se ha reportado ampliamente que la glándula pineal y la melatonina ejercen un importante papel homeostático en la carcinogénesis y el crecimiento tumoral (Maestroni y Conti, 1991).

6. Hormonas tímicas y función inmunológica: el papel mediador de los circuitos neuroendocrinos

El timo es una estructura glandular que se localiza bajo el esternón, adyacente al corazón. Durante la última parte del siglo XIX se consideró que tenía una función endocrina. En 1903 se observó que la extracción del timo podía correlacionarse con cambios morfológicos en la corteza suprarrenal y se concluyó que el timo era capaz de modular la función secretora de estas glándulas. Estudios posteriores sugirieron un lazo de retroalimentación recíproca entre el timo y las adrenales de tal modo que cada uno ejerce una influencia inhibitoria sobre el otro. Otros investigadores

reportaron que la timectomía podía correlacionarse con cambios morfológicos y de peso de las gónadas y postularon que tenía una influencia inhibitoria sobre la función reproductiva. Sin embargo, estudios más recientes con extractos de tejido tímico mejor caracterizados señalan su efecto estimulante sobre el eje gonadal.

A principios de los cincuenta se descubrió el papel prominente del timo en la regulación directa del sistema inmunológico. Es dentro de esta glándula donde las células originadas en la médula espinal alcanzan su diferenciación final en linfocitos T maduros y éstos son programados para reconocer el complejo mayor de histocompatibilidad del huésped. Las células maduras son segregadas al torrente sanguíneo y a los canales linfáticos, a través de los cuales migran hacia los órganos linfáticos periféricos donde se sensibilizan a los antígenos y segregan citocinas inmunomoduladoras. Aunque el contacto celular directo parece necesario para algunas de las funciones de maduración mediadas por el timo, también cumplen un papel los factores solubles, algunos de los cuales ya están identificados.

En la actualidad se sabe que la ausencia de timo da como resultado la ausencia de inmunidad celular y defensa contra una amplia gama de patógenos bacterianos, virales y fúngicos y contra el desarrollo de malignidad espontánea. El timo tiene enlaces con la hipófisis, la tiroides, las suprarrenales y las gónadas. Normalmente se mantiene activo en la juventud y declina con la edad. Como resultado, el

cuerpo está bien protegido durante los años reproductivos; pero el envejecimiento se acompaña por la degeneración del sistema inmunológico celular, y la muerte comúnmente sobreviene a la infección o malignidad debidas a esta deficiencia inmunológica.

En años recientes ha quedado claro que el timo es, a la vez, un órgano del sistema inmunológico y una glándula endocrina con la capacidad de segregar no sólo péptidos sino también células secretoras de péptidos. Podría también, mediante la elaboración de diversos inmunotransmisores, influir sobre el estado psicológico del individuo, lo que explica una definición del adjetivo tímico como "relacionado con la emoción o labilidad emocional".

La primera demostración de la capacidad de un extracto tímico para regular la síntesis y liberación de glucocorticoides fue llevada a cabo con monos en 1983. Mientras que la timectomía llevó a un descenso en los niveles de cortisol, ACTH y beta endorfina, la administración de varios extractos de timosina ocasionó incrementos en los niveles de las mismas. La activación del eje adreno-hipotalámico-hipofisiario por extractos de timosina se ha replicado desde entonces en diversas especies, incluyendo ratones y humanos. En conclusión, el significado clínico y fisiológico del papel endocrino del timo requiere un estudio más amplio (Hall, O'Grady y Farah Jr., 1991; Hadden, Hadden y Coffey, 1991).

7. Efectos a largo plazo de las interacciones neuroendocrino-inmunológicas durante el desarrollo temprano

La interacción entre los sistemas neuroendocrino e inmunológico es ya un hecho establecido por la investigación. Un aspecto de esa interacción es el que abordan los estudios sobre la activación temprana del sistema inmunológico. Por un lado, la exposición prenatal o neonatal a ciertas hormonas puede tener efectos duraderos sobre la función inmunológica. Por otro, una infección viral o la administración exógena de citocinas inmunológicas o preparaciones tóxicas en esas etapas pueden ocasionar cambios neuroendocrinos y en la conducta que persisten en la adultez. Los estudios demuestran que, aunque el sistema inmunológico fetal no está completamente desarrollado, el feto posee cierta competencia inmunológica; el individuo es capaz de producir citocinas inmunológicas desde edades muy tempranas.

Los periodos críticos en el desarrollo son aquellos en que el organismo está más susceptible a influencias internas o externas. Si los productos del sistema inmunológico alteran la actividad endocrina y viceversa, puede concluirse que las interacciones de los sistemas inmunológico y endocrino durante tales periodos podrían ocasionar cambios permanentes (O'Grady y Hall, 1991).

a. Influencia endocrina sobre la inmunidad

Los estudios sobre los efectos de la exposición prenatal o neonatal del individuo a esteroides gonadales o adrenales sobre la capacidad inmunológica subsecuente han utilizado

típicamente dos grupos de hormonas: estrógenos y glucocorticoides.

Se reporta que, en animales, la exposición prenatal o neonatal a estradiol o a dietilestilbestrol (un estrógeno sintético) ocasionó deterioro persistente en la inmunidad humoral y celular. Entre las deficiencias se encuentran: disminución en la respuesta de hipersensibilidad retardada, en la capacidad de respuesta de las células del bazo a mitógenos de los linfocitos T y B, y en la producción de anticuerpos. La sobrevivencia de injertos de piel es prolongada después de tratamiento temprano con estradiol. Se ignoran los mecanismos que llevan a estas aberraciones inmunológicas.

Al igual que la estrogenización, la exposición prenatal y neonatal a los glucocorticoides ocasiona cambios persistentes en el estado inmunológico. Entre los efectos observados en animales se encuentran: inhibición en la producción de anticuerpos; reducción inicial en el peso del bazo, timo y nódulo linfático, con recuperación posterior; sobre el tejido tímico se han reportado efectos bifásicos a lo largo del tiempo: involución temprana seguida de hipertrofia. Otras repercusiones de la exposición temprana a glucocorticoides son: en niños, disminución del porcentaje de linfocitos T y aumento en el número de infecciones; en animales, disminución en la respuesta a mitógenos y en la respuesta de formación de plaquetas. Una conclusión provisional es que el tratamiento perinatal con

glucocorticoides actúa retardando la aparición de células T supresoras. Sin embargo, los glucocorticoides no siempre tienen efectos inmunosupresores. Diversos estudios han reportado que en dosis bajas pueden fortalecer ciertos parámetros inmunológicos. Las glándulas suprarrenales parecen necesarias para el desarrollo normal de la respuesta inmunológica. Está bien documentado que la adrenalectomía lleva a un aumento de varios parámetros de inmunidad, lo que contribuye a la concepción de que los glucocorticoides son inmunosupresores. Sin embargo, si la adrenalectomía se lleva a cabo en el neonato, la capacidad inmunológica se ve disminuida en la adultez. Se desconoce el mecanismo en que se basa este efecto.

b. Modulación endocrina por el sistema inmunológico

Con base en la evidencia de que ratones congénitamente atímicos muestran aberraciones endocrinas y que ratones timectomizados cuando neonatos las desarrollan más tarde, se considera que el timo juega un papel vital en el desarrollo endocrino, en especial con respecto al eje hipotalámico-hipofisiario-gonadal. La administración de una preparación tímica a hembras de ratón preñadas parece resultar en alteraciones en el eje adreno-hipotalámico-hipofisiario en las crías macho y en el eje hipotalámico-hipofisiario-gonadal en la progenie hembra.

Mientras que en adultos la acción de ciertos productos del sistema inmunológico (en particular interleucina 1 e interferón) sobre la actividad endocrina es momentánea,

durante el desarrollo temprano parecen tener efectos persistentes a largo plazo. Resultados preliminares sugieren que la exposición temprana a virus o la experiencia de un estado activo de inmunidad altera el desarrollo del eje hipotalámico-hipofisiario-gonadal en machos y hembras y cambia el curso del desarrollo del eje adreno-hipotalámico-hipofisiario en hembras. Los mecanismos y consecuencias de estos cambios neuroendocrinos que siguen a la activación del sistema inmunológico son temas que requieren estudio.

III. CONDICIONAMIENTO Y RESPUESTA INMUNOLOGICA

1. Influencia del condicionamiento sobre la función inmunológicaa. Historia

La reactividad inmunológica, como muchos otros procesos fisiológicos, puede modificarse por medio de condicionamiento clásico, lo que constituye una evidencia definitiva de que existen relaciones funcionales entre el cerebro y el sistema inmunológico. La literatura sobre medicina psicosomática contiene abundantes referencias en torno a la probable participación de procesos de condicionamiento en la etiología de ciertas entidades patofisiológicas. Estos datos permiten concluir que la exposición a estímulos ambientales simbólicos, no alérgicos, que se han asociado en el pasado con un alérgeno puede inducir reacciones alérgicas en ciertos individuos.

Las investigaciones sobre el condicionamiento de respuestas conductuales y fisiológicas se iniciaron con animales en los años veintes de nuestro siglo. Siguiendo los principios del condicionamiento pavloviano, los investigadores rusos Metal'nikov y Chorine aparearon en forma repetida la presentación de un estímulo neutral (por ejemplo, calor, estimulación táctil) con la aplicación de una inyección de proteínas. Eventualmente, la presentación del estímulo neutral por sí solo (estímulo condicionado) era capaz de suscitar incrementos en diversas respuestas

defensivas no específicas y, en algunos casos, también en respuestas específicas. Estos datos, si bien congruentes con el punto de vista predominante en los treinta de que todos los procesos fisiológicos eran regulados por el sistema nervioso central (SNC), fueron recibidos con escepticismo debido a que se desconocían los mecanismos que permitieran explicarlos.

La discusión sobre el papel del SNC en la inmunidad resurgió algunas décadas después. A pesar de sus defectos metodológicos, los primeros estudios habían aportado datos valiosos sobre el papel del condicionamiento en la modulación de las llamadas defensas inespecíficas (cambios en el número de leucocitos, fagocitosis, respuesta inflamatoria). Hacia 1960 quedó establecido que era posible condicionar también las respuestas inmunológicas específicas (por ejemplo la respuesta de anticuerpos). El estudio de los efectos del condicionamiento requería, sin embargo, tomar en cuenta la influencia de múltiples parámetros relativos tanto al proceso mismo de condicionamiento como a los cambios conductuales e inmunológicos observados.

Los estudios modernos, con nuevos y más críticos procedimientos de control, enfocaron las respuestas inmunológicas específicas inducidas por antígeno y se iniciaron en 1975 con los experimentos de R. Ader y N. Cohen. En un principio se limitaron a las respuestas inmunosupresoras, no en forma deliberada sino por un mero accidente histórico, según refiere el propio Ader. En la

actualidad se ha expandido este campo de la investigación acerca de las interacciones sistema nervioso-sistema inmunológico y se han empezado a explorar diferentes paradigmas de condicionamiento (Ader y Cohen, 1975, 1985, 1991).

b. Estudios modernos sobre condicionamiento y función inmunológica

A partir de los setentas, los estudios sobre condicionamiento y función inmunológica se desarrollaron en tres campos: inmunosupresión, inmunofortalecimiento y respuestas compensatorias. El experimento pionero llevado a cabo en 1975 utilizó un paradigma de condicionamiento de aversión gustativa. Ader y Cohen aparearon el consumo de una solución de sacarina (estímulo condicionado) con una inyección intraperitoneal del inmunosupresor ciclofosfamida (estímulo no condicionado). Después, todas las ratas fueron inmunizadas con eritrocitos de oveja. Se calcularon los títulos de anticuerpos en: 1) animales condicionados que fueron inyectados con ciclofosfamida el día de la inmunización (para establecer los efectos inmunosupresores condicionados de la ciclofosfamida), 2) animales condicionados que no fueron reexpuestos al estímulo condicionado (para valorar la influencia del condicionamiento inicial y los efectos residuales de la ciclofosfamida), y 3) animales condicionados que fueron reexpuestos al estímulo condicionado el día de la inmunización y/o tres días después (el grupo experimental crítico). Subgrupos de animales no

condicionados bebieron agua simple y fueron inyectados con ciclofosfamida; luego se les inmunizó y se les proporcionó la solución de sacarina presumiblemente neutral, al tiempo que un subgrupo comparable de animales condicionados recibió sacarina. Un grupo tratado con placebo fue inyectado después de consumir sacarina o agua antes de la inmunización, y después de ésta fue expuesto a sacarina. El apareamiento de sacarina y ciclofosfamida dio como resultado una aversión condicionada al sabor de la sacarina y, tal como se hipotetizó, los animales condicionados que fueron reexpuestos al estímulo condicionado mostraron una respuesta antieritrocitos de oveja atenuada en comparación con los animales condicionados que no fueron reexpuestos al estímulo condicionado y en comparación con animales no condicionados.

Los efectos inmunomoduladores condicionados no se limitan a la ciclofosfamida ni a la situación de condicionamiento de aversión gustativa. Se han observado cambios condicionados en diversos parámetros inmunológicos utilizando otras sustancias inmunomoduladoras. Ni siquiera es necesario emplear agentes inmunofarmacológicos como estímulo no condicionado; existen evidencias de supresión condicionada de respuestas mediadas por anticuerpos utilizando shock eléctrico como estímulo no condicionado. La literatura revela que no existen relaciones consistentes entre respuestas conductuales condicionadas y cambios inmunológicos condicionados en el paradigma de aprendizaje de aversión gustativa; las aversiones gustativas pueden expresarse sin

cambios concomitantes en la inmunidad humoral, y asimismo pueden lograrse cambios condicionados de la función inmunológica sin respuestas de evitación condicionada observables. Más aún, la reexposición al estímulo condicionado antes de la inmunización con eritrocitos de oveja también da como resultado una disminución en la producción de anticuerpos in vivo. Estos últimos resultados sugieren que no se necesita un sistema inmunológico activado por antígeno para condicionar una respuesta inmunosupresora.

Los animales condicionados reexpuestos al estímulo condicionado previamente apareado con ciclofosfamida también muestran disminución en las respuestas inmunológicas celulares. Por otra parte, se han examinado también las reacciones inmunológicas no específicas provocadas in vitro por células NK (natural killer) y por mitógenos. Las células NK son grandes linfocitos granulares que atacan y destruyen en forma no específica a ciertas células infectadas por virus y a células tumorales y podrían tomar parte en la prevención de la metástasis tumoral. Entre los mitógenos utilizados con mayor frecuencia están dos de las células T, concanavalina A y fitohemaglutinina, y uno de las células B, lipopolisacárido. Como ocurre con las respuestas de anticuerpos, en las reacciones defensivas no específicas tampoco se observan relaciones consistentes entre respuestas conductuales y cambios inmunológicos condicionados.

Se han reportado algunos estudios en los cuales no se observaron efectos condicionados. Se sabe que, bajo ciertas

condiciones, la ciclofosfamida puede fortalecer la respuesta inmunológica. A partir de estos descubrimientos se ha formulado el concepto de respuestas "paradójicas" o compensatorias, es decir, respuestas opuestas en dirección a aquellas de la respuesta no condicionada. Se piensa que ciertos fármacos tienen la capacidad de inducirlos, aunque se carece de evidencias directas y tampoco se observan en forma sistemática. Los procesos de condicionamiento podrían participar en el desarrollo de tolerancia a un agente inmunomodulador; a su vez, los estudios sobre el papel del condicionamiento en el desarrollo de tolerancia farmacológica podrían aportar datos sobre la existencia de respuestas compensatorias condicionadas (Ader y Cohen, 1985, 1991; Ader, Kelly et al., 1993; Buske-Kirschbaum, Kirschbaum et al., 1992).

c. Respuestas adrenocorticales y respuestas inmunológicas condicionadas

La mediación fisiológica de modificaciones condicionadas en la función inmunológica no se conoce aún. Algunos estudios, sin embargo, han asumido explícita o implícitamente que la supresión condicionada de la reactividad inmunológica es el resultado directo de respuestas inducidas por estrés. Puesto que los incrementos de glucocorticoides, tomados como un índice de estrés, pueden suprimir las respuestas inmunológicas, la hipótesis es atractiva porque proporciona una explicación al alcance de un fenómeno para el cual no existe todavía ninguna otra. Los datos disponibles, sin

embargo, no apoyan el incremento en los esteroides adrenocorticales inducidos por estrés como mediador de modificaciones condicionadas en la función inmunológica. De hecho, muchos de los datos contradicen tal hipótesis.

Aunque se desconocen los mecanismos que subyacen a la modulación condicionada de la inmunidad, no escasean los mediadores potenciales de tales efectos. Es probable que estén involucrados múltiples procesos. Las respuestas inmunosupresoras condicionadas tienen lugar cuando los animales condicionados son reexpuestos al estímulo condicionado antes o después de la inmunización. Esto podría implicar que los mecanismos no involucran cambios inmunológicos o neuroendocrinos inducidos por antígeno, o que dependen de si el condicionamiento se superpone sobre un sistema en reposo o sobre un sistema activado. Como se sabe, el sistema inmunológico está innervado, los leucocitos y neuronas comparten ciertos receptores neuropeptídeos/neurotransmisores, los linfocitos pueden producir algunos factores neuroendocrinos, y las células del sistema inmunológico y el sistema nervioso pueden producir y responder a las mismas citocinas. Así, los cambios condicionados en el patrón de incrementos o decrementos de la actividad nerviosa y/o endocrina que pueden ser reconocidos por linfocitos activados o, a la inversa, los efectos del condicionamiento sobre la segregación de productos inmunológicos capaces de ser reconocidos por el sistema nervioso (y la interacción de estos efectos) constituyen vías

potenciales que subyacen en la modulación condicionada de las funciones inmunológicas (Ader y Cohen, 1991).

d. Impacto biológico del condicionamiento de la inmunidad

El significado biológico de las respuestas de inmunosupresión condicionada puede ilustrarse mediante la aplicación del condicionamiento en un régimen farmacoterapéutico diseñado para retardar el desencadenamiento espontáneo de una enfermedad autoinmune en ratones genéticamente susceptibles a ella. Esto se logró utilizando una dosis acumulativa de ciclofosfamida que no hubiera sido suficiente, por sí misma, para modificar el curso de la enfermedad. Además, la reexposición al estímulo condicionado después de que se discontinuó el tratamiento prolongó la sobrevivencia de los animales condicionados. Algunos experimentos más recientes concluyen que, en modelos de trasplante, el condicionamiento posee la capacidad de prolongar la supervivencia del injerto (Ader y Cohen, 1982, 1985, 1991).

Otro campo de aplicación clínica de los estudios sobre condicionamiento de la inmunidad tiene que ver con los cambios en la respuesta inmunológica asociados a la atención hospitalaria. Por ejemplo, los pacientes que reciben quimioterapia podrían desarrollar supresión inmunológica y náusea condicionadas después de apareamientos repetidos de los estímulos propios del hospital con los efectos eméticos e inmunosupresores de la quimioterapia (Bovbjerg, Redd et al., 1990; Meyer y Mark, 1995).

2. La tolerancia inmunofarmacológica como respuesta condicionada

En la regulación de los sistemas fisiológicos participan las llamadas reacciones oponentes o compensatorias, cuya función es detectar y corregir perturbaciones de la homeostasis corporal. Fenómenos tales como la adaptación bioconductual a estimulación neurohormonal repetida y el desarrollo de tolerancia a diversos fármacos reflejan la operación de circuitos compensatorios de retroalimentación. Estos circuitos retroalimentadores son, a su vez, modificados en forma importante por mecanismos anticipatorios o anteroalimentadores. El término anteroalimentación se refiere a adaptaciones anticipatorias (por ejemplo, reacciones a estímulos que han llegado a asociarse con perturbaciones previamente encontradas). Tales reacciones se han estudiado en el contexto de un paradigma de condicionamiento pavloviano. La participación de las reacciones anticipatorias en la inmunorregulación podría demostrarse mediante el condicionamiento de la tolerancia inmunofarmacológica y, desde luego, mediante la comprensión de sus mecanismos subyacentes.

La tolerancia a un fármaco ocurre cuando la efectividad de éste disminuye en el curso de su administración repetida. Dentro de un paradigma de condicionamiento pavloviano, el procedimiento usual de administración del fármaco se considera un proceso de condicionamiento. El estímulo

condicionado se compone de aquellas pautas ambientales que preceden los efectos generalizados del fármaco. Los efectos de éste sobre el sistema nervioso central constituyen el estímulo no condicionado. Se ha hipotetizado que el apareamiento repetido pautas ambientales-fármaco fomenta el desarrollo de respuestas condicionadas. Tales respuestas, por definición, anticipan los efectos del fármaco y, en algunos casos, pueden oponerse y atenuar la respuesta a éste (tolerancia).

El ácido poliinosínico-policitidílico (poli I:C) es un fármaco inmunoestimulante conocido por su capacidad de fortalecer la actividad celular NK. La administración repetida de poli I:C en presencia de una pauta ambiental (inyección de aroma de pimienta) dio como resultado el desarrollo de tolerancia al fármaco, reflejada por una disminución en la actividad celular NK inducida por éste. La tolerancia fue susceptible de atenuarse o revertirse mediante los respectivos procedimientos de condicionamiento conocidos, esto es, exposición previa al estímulo condicionado (inhibición latente) y extinción.

a. Mecanismos de la tolerancia inmunofarmacológica

Aún se desconocen los mecanismos fisiológicos responsables de este fenómeno de condicionamiento. No obstante, dos supuestos básicos subyacen necesariamente en la noción de que la función inmunológica puede ser modificada por procesos asociativos: el sistema nervioso central 1) recibe información de que tiene lugar la activación del

sistema inmunológico, de tal manera que se establezca una contingencia entre pautas ambientales y modulación inmunológica, y enseguida 2) es capaz de modificar la función inmunológica periférica.

Diversos estudios demostraron durante la década de los ochenta que la respuesta inmunológica disminuye la producción de norepinefrina hipotalámica y aumenta las tasas de disparo neuronal. Se sabe que algunas linfocinas tienen efectos directos sobre el SNC, entre ellas alfa interferon, interleucina 1 y factor de necrosis tumoral. Los estudios también aportan evidencias acerca de la capacidad del SNC para modular la inmunidad periférica, tanto mediante factores neurales como humorales. Se ha identificado innervación adrenérgica, colinérgica y peptidérgica en los órganos linfáticos. Existen datos de observaciones in vitro sobre modulación inmunológica por neuroquímicos adrenérgicos, colinérgicos y peptidérgicos, así como sobre la presencia de los receptores correspondientes en los linfocitos, aunque la participación de estos neuroquímicos en la regulación in vivo de la inmunidad periférica por el SNC es mucho más difícil de demostrar.

Un cuerpo decisivo de datos acerca del papel del SNC en la inmunidad proviene de los estudios sobre la acción de los neuropéptidos pituitarios que tienen efectos periféricos sobre la función inmunológica. El mejor caracterizado es la segregación de hormona adrenocorticotrópica y el incremento consecuente en los glucocorticoides séricos. El modelo

propone que la activación inmunológica lleva a la segregación de linfocinas, tales como interleucina 1, que actúan en el hipotálamo y disminuyen los niveles de norepinefrina. Se piensa que, a su vez, la supresión de norepinefrina promueve la segregación de factor liberador de corticotropina y, de ahí, la activación del eje adreno-hipofisiario, que incluye el incremento de los niveles de corticosterona sérica. La corticosterona puede entonces contrarrestar la activación inmunológica en diversos sitios y disminuir los estímulos que la desencadenaron.

El condicionamiento es, por definición, un fenómeno del SNC. Si la activación inmunológica puede enviar señales al SNC de tal manera que se establezca una contingencia entre pautas ambientales y activación inmunológica, y si el SNC puede suprimir la función inmunológica periférica, entonces la tolerancia condicionada se explicaría como la activación de una vía reguladora fisiológica negativa basada en el SNC por factores asociativos. Los experimentos han demostrado que tanto los efectos termorreguladores de poli I:C como los efectos inductores de glucocorticoides de interleucina 1 son condicionables, y también lo son los efectos sobre el SNC de interleucina 1, una citocina derivada de macrófago inducido por poli I:C. Estas observaciones nos permiten argüir que existe una vía de condicionamiento del sistema inmunológico activado al SNC que puede estar mediada por linfocinas específicas.

Por otra parte, podría hipotetizarse que diversos efectos celulares y de órgano específico son responsables de la tolerancia, pero la caracterización del efecto central de las interleucinas sobre la actividad inmunológica y de las vías por las cuales ejercen su efecto quedan para futuros experimentos. Finalmente, la observación de que la acción directa de una linfocina sobre el SNC, en este caso interleucina 1, es condicionable puede ser de mayor significado general para el condicionamiento de la inmunidad. Puesto que todas las respuestas inmunológicas requieren procesamiento del antígeno por los macrófagos, con activación subsecuente y segregación de interleucina 1, la implicación puede ser que esta vía es de importancia para otros tipos de respuestas asociativas que modificarían la función inmunológica (Dyck y Greenberg, 1991).

3. Perturbación inmunológica y condicionamiento

Hallazgos recientes sugieren que el estado inmunológico puede influir sobre el condicionamiento en animales experimentales. Los investigadores se han cuestionado si tienen lugar cambios en la naturaleza de las interacciones sistema nervioso central-sistema inmunológico a lo largo de la vida de los individuos. Existe una abundante literatura acerca de la decadencia de la función inmunológica con la edad y, más recientemente, algunos estudios reportan que los fenómenos de condicionamiento de la inmunidad son más difíciles de demostrar en animales viejos.

La literatura experimental contiene algunos ejemplos de los efectos conductuales de perturbaciones inmunológicas que ocurren en forma natural o que se inducen experimentalmente. Se han reportado diferencias conductuales entre ratones enanos y ratones control, en particular un déficit en el desempeño en el aprendizaje del laberinto en los ratones enanos inmunológicamente comprometidos. Otros estudios han documentado alteraciones en la conducta después de infecciones virales. En ratones, se encontró que los animales con desencadenamiento temprano de enfermedad autoinmune mostraron aprendizaje más pobre de una respuesta de evitación activa que los normales apareados en edad o los que comenzaron tardíamente. El déficit en la ejecución de una respuesta de evitación activa se encontró también en correlación con el desarrollo temprano de anticuerpos cerebro-reactivos en estos animales. Sin embargo, otros estudios no detectaron diferencias en el desempeño entre ratones con predisposición al lupus y ratones normales en un paradigma de condicionamiento de evitación pasiva a menos que utilizaran un fármaco inmunosupresor para inducir la respuesta de evitación.

En suma, lo que se investiga es el papel de la conducta en la regulación de los procesos fisiológicos. Los datos sugieren que el estado inmunológico de un organismo tiene consecuencias para su conducta o, todavía más, que hay circunstancias en las cuales la conducta de un organismo puede reflejar el estado de su sistema inmunológico.

a. Efectos del envejecimiento sobre el fenómeno de condicionamiento

Experimentos con animales viejos concluyen que, aunque éstos también adquirieron una aversión gustativa después de experimentar procesos repetidos de sacarina-ciclofosfamida, no mostraron inmunosupresión condicionada de las respuestas de anticuerpos. Esto no se debió simplemente a la más baja respuesta inmunológica general observada en ratones viejos, pues el uso de dosis más grandes de ciclofosfamida podía suprimir la respuesta inmunológica en ratones más jóvenes a niveles similares a aquellos en animales viejos sin afectar la inmunosupresión condicionada adicional de esa respuesta.

Para estudiar el papel del "ambiente celular" sobre la inmunosupresión condicionada, se transfirieron células del bazo de animales normales a ratones condicionados o no condicionados. Resultó hasta cierto punto sorprendente que, cuando los linfocitos normales se transfirieron a ratones jóvenes condicionados que fueron luego reexpuestos a sacarina, la respuesta de anticuerpos antieritrocitos de oveja fue elevada en relación con los ratones condicionados a los que sólo se les dio agua para beber. Este efecto no se observó cuando la transferencia se hizo a animales viejos condicionados, aunque ambos conjuntos de ratones condicionados mostraron aversión gustativa equivalente. Estos datos sugieren que el medio interno de los ratones jóvenes condicionados (pero no de los viejos) está predispuesto para dar señales inmunológicas en dirección de un incremento, al

menos en relación con los linfocitos obtenidos de animales normales (no condicionados).

Si los cambios celulares son responsables de la inmunosupresión condicionada, entonces se esperaría que la transferencia de células de animales condicionados (antes o después de la reexposición a sacarina) a un ambiente normal revelaría diferencias en las respuestas de anticuerpos antieritrocitos de oveja de los dos grupos. Cuando se llevó a cabo este experimento, las diferencias en las respuestas entre los dos grupos fue otra vez en dirección distinta a la anticipada. La transferencia de células de ratones condicionados reexpuestos a sacarina produjo una respuesta de anticuerpos mayor que la transferencia de células de ratones no reexpuestos, lo que sugiere que después de la reexposición a sacarina, las células de ratones condicionados están predispuestas (al menos dentro de un ambiente no condicionado) a desarrollar respuestas de anticuerpos fortalecidas. Sin embargo, la transferencia de células de ratones condicionados viejos a tales ambientes reveló otra vez un efecto menos pronunciado, lo que implica que el proceso de envejecimiento también afecta los eventos celulares involucrados en la inmunosupresión condicionada.

Si primero se valora la aversión gustativa por sí sola, se observa que los ratones condicionados retienen "memoria" de las pautas aversivas (sacarina) cuando se comparan con ratones no condicionados. Esto es cierto tanto para ratones jóvenes como para ratones viejos. Segundo, se observa que

sólo cuando las células se transfieren de ratones condicionados (reexpuestos) a un ambiente condicionado, donde la sacarina se administra también después de la transferencia, se observa la inmunosupresión condicionada. No se observa inmunosupresión cuando células de ratones condicionados son transferidas a un ambiente no condicionado (o sin pautas). Tampoco tiene lugar supresión alguna cuando las células se obtienen de ratones condicionados no reexpuestos a sacarina antes del sacrificio. Se concluye que la inmunosupresión condicionada depende de la interacción apropiada entre señales ambientales dentro del medio de animales condicionados y una población específica de células T. Es también notorio que, con este protocolo de transferencia, la inmunosupresión condicionada se observa sólo en receptores condicionados jóvenes y no en viejos.

Los estudios documentan el papel de las influencias conductuales sobre la inmunosupresión condicionada y concuerdan en la importancia del control de los parámetros ambientales dentro de los cuales se llevan a cabo los experimentos. Desde la perspectiva psicológica, existe ya un cuerpo de datos acerca de la "preparación" de los animales para asociar ciertas pautas en las respuestas condicionadas.

En ratones viejos, se observa un déficit en la capacidad de reconocimiento de los linfocitos activados, tanto B como T, asociado al proceso de envejecimiento. La mayoría de los modelos diseñados para explorar la decadencia de la función inmunológica con la edad tienen en común la noción de que

existe una importante interacción entre los factores presentes en el ambiente de los animales viejos y las células que les son propias. Hasta hoy, poco se ha tomado en cuenta la posibilidad de que estas interacciones reflejen la regulación de los procesos inmunológicos por sistemas endógenos no inmunológicos (Gorczyński, 1991; Forster y Lal, 1991).

b. Aprendizaje de la aversión gustativa en ratones predispuestos al lupus

Aplicando el condicionamiento a la farmacoterapia de la enfermedad autoinmune en ratones con predisposición al lupus, Ader y Cohen (1982) aparearon inyecciones semanales de una dosis baja del fármaco inmunosupresor ciclofosfamida (CY, estímulo no condicionado) con el sabor de la sacarina (estímulo condicionado). La CY tiene efectos gastrointestinales dañinos que normalmente dan como resultado una aversión a los sabores con los cuales se aparea. La exposición al estímulo condicionado retardó el desencadenamiento del lupus utilizando una dosis de CY que, por sí misma, era insuficiente para cambiar el curso de la enfermedad autoinmune. Los ratones fueron también puestos a prueba después de tres apareamientos de sacarina y CY para determinar si habían desarrollado aversión al sabor de la sacarina. Sorprendentemente, no presentaron evidencia alguna de una respuesta de evitación. Al poner a prueba ratones sanos, se confirmó que, aun después de tres procesos de condicionamiento, la dosis de 30 mg/kg de CY era demasiado

baja para inducir una aversión a la solución de sacarina. Sin embargo, el aumento a 60 y luego a 120 mg/kg redujo la preferencia por la sacarina en los ratones con predisposición al lupus sólo ligeramente y en ningún caso redujo el consumo a menos del 50 por ciento del volumen ingerido en la prueba de preferencia.

Con base en estos hallazgos, se hipotetizó (Ader et al., 1987) que a la perturbación inmunológica de estos ratones se asociaba un déficit en su capacidad de aprendizaje. Los estudios clínicos revelan que, además de los síntomas de depresión y ansiedad, la mitad o más de los pacientes con LEG tienen fallas neuropsiquiátricas que incluyen deterioro en la orientación y en la percepción y pérdida de la memoria. Pero los datos aportados por experimentos posteriores no prestaron apoyo a la hipótesis de que los ratones con predisposición al lupus tienen un déficit en el aprendizaje per se. Puede interpretarse, en cambio, que estos ratones desplegaron poca o ninguna evitación de un estímulo gustativo asociado con los efectos de un fármaco que, al suprimir la función inmunológica, en última instancia promovía su sobrevivencia.

Así pues, la hipótesis es que el aparentemente pobre desempeño en la evitación que mostraron los ratones con predisposición al lupus en el condicionamiento de aversión gustativa utilizando un fármaco inmunosupresor como estímulo condicionado refleja el "reconocimiento" del animal de su estado inmunológico perturbado y/o de los efectos inmunorrestauradores de CY. Tal proposición sería congruente

con la literatura sobre regulación conductual de diversos sistemas fisiológicos, por ejemplo la temperatura corporal. Se ha hipotetizado que, "al menos en casos donde la homeostasis está mediada vía el SNC, las desviaciones en cualquier dirección, si son lo suficientemente grandes, pueden funcionar como un motor y la pronta recuperación de niveles normales por cualquier medio puede funcionar como recompensa". Las perturbaciones del sistema inmunológico que caracterizan a los animales con enfermedad autoinmune son, por definición, una gran desviación de la homeostasis, y el hecho de que el desencadenamiento del lupus en ratones genéticamente predispuestos pueda ser influenciado por respuestas inmunosupresoras condicionadas sugiere que estos animales podrían constituir un modelo adecuado para explorar el papel del aprendizaje en el mantenimiento de la homeostasis.

Por tanto, se esperaría que la dosis de CY y el grado de perturbación inmunológica interactuaran para influir sobre la adquisición de una respuesta de evitación condicionada basada en el apareamiento de un sabor distintivo con este fármaco inmunosupresor. Esto es, se requerirían dosis más altas de CY (o un mayor número de procesos de condicionamiento con una dosis constante del fármaco) para inducir una aversión gustativa en ratones predispuestos al lupus que en ratones control. Sin embargo, si el condicionamiento se basara en el apareamiento de un sabor nuevo con un fármaco que fomentara el avance de la enfermedad

autoinmune, predeciríamos que los animales con enfermedad autoinmune adquirirían una aversión gustativa más rápidamente (o con dosis más bajas del fármaco) que los controles sanos.

Existe amplia evidencia de que el sistema nervioso es capaz de recibir información del sistema inmunológico. La conducta de los animales con predisposición al lupus en respuesta a un fármaco inmunosupresor permite suponer que además puede reaccionar a tal información. No se conocen ni la fuente ni la naturaleza de las señales que emanarían de un sistema inmunológico perturbado. En cualquier caso, estas hipotéticas señales ejercerían efectos directos y/o indirectos sobre el sistema nervioso que serían responsables de las alteraciones observadas en la conducta.

Estos resultados amplían significativamente el papel potencial de la conducta en la restauración de la homeostasis y muestran nuevas vías a través de las cuales podría influir sobre la susceptibilidad a la enfermedad. Los procesos conductuales funcionarían como mecanismos adaptativos encargados de la regulación in vivo del sistema inmunológico, que sería el mediador de los efectos de los factores psicosociales sobre el desarrollo y/o la progresión de los procesos patofisiológicos que lo involucran (Ader, Grota et al., 1991; Bovbjerg, Redd et al., 1990).

SEGUNDA PARTE
FACTORES PSICOSOCIALES, ENFERMEDAD E INMUNIDAD

IV. INFLUENCIA DEL ESTRES SOBRE LA RESPUESTA INMUNOLOGICA Y LA ENFERMEDAD

En las décadas recientes se ha intensificado la investigación sobre el papel que juegan los factores psicológicos y sociales en la función inmunológica y, a través de ella, en el desencadenamiento y curso de diversas enfermedades que la involucran: infecciosas, malignas y autoinmunes. Se considera al sistema nervioso central el mediador principal de esa influencia. Los estudios se orientan en dos direcciones: una, esclarecer los mecanismos fisiológicos que sustentan tales interacciones y, otra, determinar sus posibles consecuencias para la salud (Sternberg y Gold, 1997; Dorian y Garfinkel, 1987; Ader y Cohen, 1993; Kiecolt-Glaser y Glaser, 1991; Glass, 1989; Adler y Matthews, 1994).

La mayoría de los estudios realizados en este campo se basan en la correlación entre experiencias de estrés (natural o inducido, agudo o crónico, intenso o leve) y diversos parámetros inmunológicos y endocrinos valorados in vitro. En humanos, las fuentes de estrés que ocurren en forma natural son, entre muchas otras, la enfermedad y pérdida de seres queridos, el divorcio o separación conyugal, las exigencias académicas, las presiones económicas, laborales y académicas, la inminencia de una intervención quirúrgica, la violencia y la inseguridad social. En general, los resultados muestran que el estrés psicológico tiende a ser inmunosupresor. Entre

los hallazgos más consistentes están el decremento en la actividad celular NK y en la respuesta proliferativa de los linfocitos a mitógenos. Es decir, el fenómeno podría explicarse por el descenso en diversos índices de inmunidad (Bartrop, Luckhurst et al., 1977; Glaser, Pearson et al., 1993; Halvorsen y Vassend, 1987; Kiecolt-Glaser, Glaser et al., 1987; Kiecolt-Glaser, Fisher et al., 1987; Kiecolt-Glaser y Glaser, 1992; Jemmott, Borysenko et al., 1983).

La literatura sobre el tema, aunque abundante y de cierta consistencia, contiene múltiples fallas metodológicas y conceptuales. La exposición a una fuente de estrés es una situación que reviste gran complejidad, en especial en humanos. Intervienen en ella diferencias tanto en las características de la personalidad (capacidad de adaptación y afrontamiento, fortaleza del yo, tendencia a la sociabilización o al aislamiento) como en las del entorno social (Kiecolt-Glaser y Glaser, 1991; Kiecolt-Glaser y Glaser, 1994; Petrie, Booth y Davidson, 1995).

En las últimas décadas del siglo XX, la psicología respira nuevos aires que se manifiestan en la revaloración de los aspectos relativos al individuo en la relación medio ambiente-salud/enfermedad: el conjunto de los procesos psicofisiológicos que tienen lugar en el cuerpo y en la mente del sujeto darán forma al impacto del medio sobre éste. En particular, se han revalorado aspectos como la emoción, la percepción y el recuerdo, que la corriente dominante, el conductismo, llevó a desdeñar durante la primera mitad del

siglo (Ledoux, 1996). Para la psiconeuroinmunología, esta reorientación significó el descubrimiento de un elemento clave, el "puente de plata" en la cadena estrés-salud/enfermedad: las diferencias individuales. En qué forma y en qué medida afectan al individuo los acontecimientos que ocurran en su entorno dependerá de las características de su personalidad. Dentro de este campo, existen abundantes estudios sobre la relación entre capacidad de expresión emocional, funcionamiento inmunológico y salud (Petrie, Booth y Davidson, 1995; Jamner, Schwartz y Leigh, 1988). La terapia derivada de esta idea central se concreta en las técnicas de la llamada medicina conductual (relajación, fantaseo conducido, entrenamiento en biorretroalimentación) y de la terapia cognitiva (Gruber, Hersh et al., 1993; Cottraux, 1993; Kiecolt-Glaser y Glaser, 1992). Una línea terapéutica que ha sido objeto de abundante investigación es la que se basa en la "expresión" o "revelación" (disclosure) de la emociones (Petrie, Booth y Davidson, 1995; Schwartz y Kline, 1995; Pennebaker, 1995, 1997; Domínguez, Valderrama et al., 1996).

La investigación con animales trata de salvar dificultades no sólo éticas sino también metodológicas. Su aportación principal ha sido poner de relieve la importancia de factores relativos a la fuente de estrés que sería difícil controlar en estudios con humanos, como duración, intensidad, momento de aplicación, carácter agudo o crónico, posibilidad de escapar o inmovilización. También ha mostrado que deben

interpretarse con cuidado los resultados obtenidos con un solo tipo de tejido linfático o con una sola medida inmunológica. Las experiencias tempranas de separación vital parecen tener efectos inmunosupresores a largo plazo.

Como en humanos, también en modelos animales el estrés tiende a ser inmunosupresor, con efectos específicos sobre la capacidad proliferativa de los linfocitos y la actividad de las células NK. Llama la atención un componente "psicológico" en la inmunosupresión inducida por estrés en ratas: la posibilidad de escapar a la fuente de estrés será el factor decisivo para la inducción de cambios en el sistema inmunológico. En especial, se ha utilizado la intervención de este "estado psicológico" para valorar los efectos del estrés sobre tumores en roedores (Keller, Schleifer y Demetrikopoulos, 1991; Bohus y Koolhaas, 1991; Esterling y Rabin, 1987; Baker, 1987).

1. Estrés e inmunidad

Los resultados de la investigación en psiconeuroinmunología sugieren que, entre los acontecimientos negativos importantes en la vida de un individuo, la pérdida de seres queridos parece representar un especial riesgo para la salud. Estos resultados encuentran apoyo en los estudios epidemiológicos, que reportan un aumento en la morbilidad y mortalidad entre los individuos que han perdido recientemente a su pareja en comparación con los no viudos. Sugieren también que los individuos separados o divorciados son

especialmente proclives a la enfermedad tanto física como mental. En un sentido más general, la investigación tiende a enlazar relaciones interpersonales y salud: el grado de aislamiento social parece ser una medida de la susceptibilidad a la enfermedad. Desde luego, un factor a considerar es la calidad de tales relaciones sociales y muchos estudios vinculan, por ejemplo, la satisfacción en la relación marital con la salud (Epstein, Weitz et al., 1975; Windholz, Marmar y Horowitz, 1985; Nolen-Hoeksema, McBride y Larson, 1997).

También se ha investigado la forma como incide sobre la respuesta inmunológica una fuente de estrés intensa y prolongada. Estos estudios se han llevado a cabo, por ejemplo, en familiares de pacientes con enfermedades como la de Alzheimer, capaces de trastornar radicalmente al individuo y al medio familiar, además de ser de larga duración, o en sujetos que residen en áreas especialmente ruidosas o amenazadas por un factor de riesgo ambiental. Los datos sugieren que las fuentes de estrés crónico pueden ocasionar cambios inmunológicos y que los individuos no muestran adaptación inmunológica ni psicológica al estímulo. Los estudios con roedores parecieron mostrar, en un principio, que mientras la respuesta a una fuente de estrés agudo era inmunosupresora, al estrés crónico era inmunopotenciadora. Observaciones posteriores sugieren que, como los humanos, tampoco los animales muestran adaptación al estrés crónico y que el efecto final de éste siempre es un ataque al bienestar

del sujeto. Las formas de estrés "menor" o cotidiano ejercen asimismo un impacto inmunosupresor (Kiecolt-Glaser, Glaser et al., 1987; Biondi, Peronti et al., 1994; Brosschot, Benschop et al., 1994; Moss, Moss y Peterson, 1989; Stone, Neale et al., 1994).

La interrogante clave sobre estrés, inmunidad y enfermedad sería: ¿Qué tanto debe apartarse la respuesta inmunológica del nivel medio de competencia para que se incremente el riesgo de enfermedad autoinmune, infecciosa o maligna? Muy poco se sabe sobre la asociación entre cambios inmunológicos y riesgo de enfermedad, excepto en casos extremos de inmunosupresión. En el SIDA, por ejemplo, puede afirmarse que la deficiencia inmunológica pone al individuo en alto riesgo de contraer infecciones secundarias (Adler y Matthews, 1994; Kiecolt-Glaser y Glaser, 1991).

2. Mecanismos fisiológicos de la interacción estrés-inmunidad

Los efectos del estrés sobre el sistema inmunológico se han evaluado in vitro en tres campos: estimulación de linfocitos por mitógenos, función celular NK y respuestas de células accesorias. La estimulación por mitógenos es una importante herramienta debido a que no involucra la presentación del antígeno, permite realizar estudios repetidos en el mismo animal y refleja la capacidad funcional de una gran cantidad de células linfáticas. Esta técnica se ha utilizado también en humanos. Las células NK son un grupo especial de linfocitos que participan en la resistencia

contra infección viral y enfermedad neoplásica. La función NK es especialmente sensible al estrés, tanto en humanos como en animales, de ahí que tenga un gran interés desde el punto de vista psiconeuroinmunológico. Entre las células accesorias, los macrófagos se caracterizan por poseer una gran cantidad de receptores corticosteroides y su papel en los cambios inmunológicos inducidos por estrés empieza a investigarse (Bachen, Manuck et al., 1992; Locke, Kraus et al., 1984; Snyder, Roghmann y Sigal, 1993; Glaser, Kiecolt-Glaser et al., 1985; Glaser, Pearson et al., 1993).

Los estudios clásicos señalaron que las glándulas suprarrenales cumplían un importante papel en las respuestas de estrés y describieron los efectos inmunológicos de los glucocorticoides. Esto dio lugar a la hipótesis tradicional de que la inmunomodulación inducida por estrés está mediada sobre todo, si no exclusivamente, por hormonas glucocorticoides. En la actualidad está demostrado que en los efectos psiconeuroinmunológicos participan otros sistemas fisiológicos. Tres tipos de manipulación quirúrgica se han empleado para esclarecer en qué medida contribuye el eje adreno-hipotalámico-hipofisario a los efectos inmunológicos del estrés: lesiones hipotalámicas, adrenalectomía e hipofisectomía. En términos generales, la lesión del hipotálamo anterior parece tener efectos inmunosupresores. La adrenalectomía se asocia con remisión de la linfopenia y del incremento en la secreción corticosteroide inducidas por estrés, a la vez que con persistencia en la supresión de la

respuesta proliferativa de los linfocitos a mitógenos. Esto significa que la estimulación linfocítica no depende del eje adreno-hipotalámico-hipofisiario.

Así pues, no todas las alteraciones en la función inmunológica bajo condiciones de estrés están mediadas por corticosteroides. Algunas hormonas pituitarias han sido vinculadas a los procesos inmunorreguladores y podrían participar en la regulación inmunológica mediada por opioides. La hipofisectomía hace remitir la supresión de poblaciones linfáticas inducida por estrés, lo que permite establecer que ese proceso depende de la pituitaria. En cambio, la supresión de la respuesta proliferativa de linfocitos sanguíneos periféricos se agudiza después de la hipofisectomía; esto significa que no está mediada por la pituitaria pero los procesos pituitarios ayudan a contrarrestar los mecanismos inmunosupresores que siguen al estrés. Por su parte, quedó suprimida la actividad NK en el bazo de animales estresados con pituitaria intacta, mientras que permaneció normal en el grupo hipofisectomizado. La supresión de la actividad NK en el bazo inducida por estrés parece depender de la pituitaria y podría estar mediada por opioides (Shavit, 1991; Bohus y Koolhaas, 1991).

3. Depresión y función inmunológica

De acuerdo con el enfoque de la medicina conductual, la respuesta psicológica sería el elemento mediador del impacto de lo psicosocial sobre el sistema inmunológico. Con gran

frecuencia, la reacción a las diversas formas de estrés es la depresión y por ello un aspecto básico de la investigación en este campo se ha enfocado a la relación entre depresión e inmunidad. Por un lado, se pretende desentrañar los procesos neuroinmunológicos que podrían participar en los trastornos depresivos. La neuroinmunología estudia los trastornos de la función inmunológica que afectan al sistema nervioso, esto es, los procesos autoinmunes y virales asociados a deterioro neuropsicológico (entre ellos, lupus eritematoso generalizado y esclerosis múltiple). Los trastornos psiquiátricos también se han estudiado desde la perspectiva de la neuroinmunología y se han propuesto asociaciones entre virus y perturbaciones afectivas, pero hasta hoy no se ha demostrado que éstos tengan un origen viral ni autoinmune.

El segundo aspecto investigado es la influencia de la depresión sobre la competencia inmunológica y sobre la salud. En conjunto, los abundantes estudios al respecto han arrojado resultados inconsistentes y no permiten aventurar conclusiones, aunque algunos investigadores afirman, no obstante la gran variabilidad en los datos, que en general los pacientes deprimidos tienen una función inmunológica más pobre que los no deprimidos. Hay reportes de que los individuos deprimidos presentan un riesgo mayor de contraer una enfermedad maligna y que esto podría asociarse con una disminución en la capacidad de los linfocitos para llevar a cabo los procesos de reparación del DNA y el consecuente incremento en el riesgo de desarrollo de células anormales

(Stein, Miller y Trestman, 1991a; Stein, 1989; Irwin, Patterson et al., 1990; Hickie, Hickie et al., 1993; Altshuler, Plaeger-Marshall et al., 1989; Cover y Irwin, 1994; Evans, Pedersen y Folds, 1988; Reynaert, Janne et al., 1995; Zorrilla, McKay et al., 1996; Sternberg y Gold, 1997).

Una revisión de los estudios realizados sobre inmunidad y trastornos depresivos a partir de 1978, en que se publicó el primer reporte, los divide en enumerativos y funcionales (Stein, Miller y Trestman, 1991b). Los enumerativos efectúan el conteo de células y subconjuntos celulares en las diversas poblaciones de linfocitos; los funcionales toman como parámetros básicos la respuesta linfocitaria proliferativa a mitógenos y la actividad celular NK. Esta revisión concluye que las alteraciones en la cantidad de células inmunológicas y en los parámetros funcionales mencionados no son características generales de los pacientes con depresión. Los aspectos metodológicos y conceptuales que limitan la interpretación y generalizabilidad de la mayoría de estos estudios son: heterogeneidad diagnóstica, tamaño de la muestra, composición del grupo control, técnica de ensayo y relevancia clínica. Un estudio realizado en 1989 se propuso controlar al máximo los factores de confusión y las fallas metodológicas identificadas y concluyó que los trastornos en parámetros de inmunidad no caracterizan a los pacientes con depresión como grupo, es decir, no parecen ser un correlato específico de la depresión, sino que podrían presentarse en ciertos grupos como los ancianos y los individuos con

depresión severa (Schleifer, Keller et al., 1989; Darko, Lucas et al., 1988).

Ciertas anomalías biológicas que, en términos generales, caracterizan a los pacientes con depresión podrían asociarse con trastornos inmunológicos. Se trata de perturbaciones en tres campos: la función neurotransmisora del SNC, el eje adreno-hipotalámico-hipofisario y la función del sistema nervioso autónomo. Aunque la revisión de los estudios sobre interacciones neuroendocrinas no revela una relación consistente entre medidas de dicho eje y medidas inmunológicas, se postula que interactúan diversas variables biológicas: los ancianos deprimidos, por ejemplo, podrían ser más sensibles a los efectos inhibidores del cortisol que los jóvenes. De suyo, los ancianos y los pacientes con depresión severa tienden a mostrar decrementos en ciertas medidas inmunológicas, y esto es congruente con el hecho de que presentan a la vez anomalías en la función del eje adreno-hipotalámico-hipofisario (Stein, Miller y Trestman, 1991b; Darko, Lucas et al., 1988).

Las dificultades para el estudio de las células cerebrales, de las que no puede disponerse sino después de la muerte del individuo, llevaron a los investigadores a utilizar células inmunológicas provenientes de la sangre periférica. Estas células, como se sabe, poseen semejanzas anatómicas y fisiológicas con las células cerebrales. Por un lado, tienen receptores glucocorticoides y beta adrenérgicos, que se consideran importantes en la patogénesis de la

depresión. Se ha encontrado que los linfocitos periféricos de pacientes deprimidos contienen un número menor de receptores para los glucocorticoides y también una más baja capacidad de respuesta beta adrenérgica que los individuos normales. Por otro lado, las células inmunológicas presentan particular semejanza funcional con las células pituitarias, y puesto que la función pituitaria es crítica para las disfunciones neuroendocrinas que caracterizan a los trastornos depresivos, las células inmunológicas pueden utilizarse como modelos periféricos de la función neuroendocrina en esos trastornos. Pero recuérdese que los procesos inmunológicos, a su vez, son capaces también de influir sobre la función del SNC, en especial sobre la función neuroendocrina a diversos niveles del eje adreno-hipotalámico-hipofisiario. En algunos casos la depresión se asocia con decremento en la producción de norepinefrina en el cerebro y con elevación del nivel de glucocorticoides en el suero. Se desconoce el significado de estas influencias inmunológicas sobre la función del SNC en la depresión.

4. Estrés y enfermedad con mediación inmunológica

El interés por la investigación en torno al papel de los factores psicológicos en la enfermedad tomó un nuevo cariz a partir del desarrollo de la psiconeuroinmunología. Son numerosos los estudios que evidencian la influencia de los factores psicosociales sobre la función inmunológica; sin embargo, menos claras resultan las implicaciones de estos

cambios inmunológicos sobre los riesgos frente a la enfermedad.

Un número cada vez mayor de estudios se basa en el postulado de que los factores psicosociales están vinculados al desarrollo de enfermedades infecciosas, malignas y autoinmunes. El papel mediador del sistema inmunológico es la hipótesis básica de los estudios psiconeuroinmunológicos, no así de los que adoptan otros puntos de vista como el de la psicología de la salud. Los primeros tienden a confluír en unas pocas premisas básicas. Por un lado, especulan que la inmunosupresión asociada al estrés psicológico afectaría sobre todo a aquellos individuos cuya función inmunológica está ya de por sí deteriorada. De aquí que dos grupos de riesgo claramente identificados sean los ancianos, que presentan deficiencias inmunológicas relacionadas con la edad, y los pacientes con alguna enfermedad inmunosupresora, como el SIDA. En segundo lugar, suponen que el estrés, más que afectar parámetros específicos de la función inmunológica, ejercería sobre ésta un efecto perturbador generalizado que sería de particular importancia cuando se estudian las contribuciones psicosociales a estados malignos y autoinmunes. La investigación sobre el significado clínico de las alteraciones en la competencia inmunológica inducidas por estrés tienden a asimilar estrés crónico con trastornos inmunológicos profundos y enfermedad crónica, y estrés agudo con cambios inmunológicos leves y enfermedad infecciosa aguda (Dorian y Garfinkel, 1987; Ader y Cohen, 1993; Kiecolt-Glaser

y Glaser, 1995; Cohen y Herbert, 1996; Sternberg y Gold, 1997).

a. Infección

Muy avanzado el siglo XIX, seguía predominando la idea de que para cada enfermedad era posible encontrar un determinado organismo patógeno (la llamada "doctrina de la etiología específica"). Pero pronto se hizo patente que la sola exposición a un agente infeccioso no siempre producía la enfermedad en todos los individuos. Además, una vez adquirida la infección, podían presentarse considerables diferencias en su severidad y duración. En esta línea, la investigación demostró, todavía más, que diversos organismos potencialmente patógenos pueden residir en el cuerpo humano sin causar enfermedad. La explicación de tal variabilidad parece caer fuera del dominio biológico, de ahí que se haya otorgado cada vez mayor atención a los factores psicológicos y ambientales (Dubos, 1986; Cohen y Williamson, 1991; Boyce, Chesney et al., 1995; Cohen y Manuck, 1995).

A partir de los años cincuentas de nuestro siglo, algunos estudios, sin utilizar medidas inmunológicas directas, enfocaron el desarrollo de infecciones bacterianas y virales en humanos y animales asociado a diversas formas de estrés. En general, encontraron que el estrés reduce la resistencia a agentes infecciosos, aunque los resultados no fueron consistentes y numerosas condiciones individuales y sociales parecen haber influido en sus resultados.

La premisa general en que se basa la mayor parte de la investigación reciente es que eventos vitales negativos producen estados afectivos negativos, los cuales ejercen efectos directos sobre procesos biológicos que incrementan el riesgo de enfermedad. De acuerdo con esto, se establecen correlaciones entre nivel de estrés y frecuencia y curso de la enfermedad, tomando en cuenta la posible intervención de otras variables. Los estudios pueden ser retrospectivos o prospectivos. El estrés se define como "cualesquiera circunstancias, naturales o experimentales, que plantean una amenaza real o percibida a la integridad psicobiológica del individuo" (Ader y Cohen, 1993). Los criterios para el diagnóstico de infección son la detección directa de un organismo patógeno o su detección indirecta a través de aumentos significativos en los niveles de anticuerpos a él. La infección puede ser clínica o subclínica, dependiendo de sí, además de la presencia del patógeno, se observan manifestaciones de la sintomatología correspondiente. En la interacción estrés-infección se considera al patógeno una causa necesaria pero no suficiente para el desencadenamiento del proceso mórbido. Se han estudiado, sobre todo, infecciones de las vías respiratorias, infecciones por virus del herpes y por estreptococos, y en particular la infección por el virus de inmunodeficiencia humana/SIDA.

Las vías a través de las cuales el estrés podría influir sobre la susceptibilidad a la infección son: a) alterando la susceptibilidad inmunológica y de esa manera predisponiendo

al individuo a la infección; b) desencadenando un proceso que permite la reproducción de un patógeno que ya estaba en el cuerpo (por ejemplo un virus latente), o c) contribuyendo a mantener un proceso patogénico en marcha. Tres hechos contribuyen a oscurecer la participación del estrés en el comienzo de la enfermedad infecciosa: primero, las respuestas inmunológicas de individuos estresados caen generalmente dentro de rangos normales; segundo, existen pocos datos sobre el estado inmunológico de individuos sanos bajo estrés como predictor de susceptibilidad a la enfermedad; tercero, la complejidad del sistema inmunológico se refleja en que una o aun varias medidas de la función inmunológica no ofrecen una representación adecuada de la resistencia del huésped (Kiecolt-Glaser y Glaser, 1991; Cohen y Williamson, 1991; Zorrilla, McKay, 1996).

En resumen, la investigación sugiere que el estrés incrementa el riesgo frente a los tipos de infección mencionados, pero los datos son en cierta medida contradictorios y no permiten extraer conclusiones definitivas. En particular, diversos problemas metodológicos dificultan la comparabilidad de los resultados y dejan en suspenso el papel del sistema inmunológico como mediador entre factores psicosociales y enfermedad. Los moderadores de la relación estrés-infección van desde las experiencias vitales tempranas (que producen cambios inmunológicos a largo plazo) hasta las características de la fuente de estrés y los factores sociales concomitantes, como lo ha hecho patente la

investigación con modelos animales. En el caso particular de los estudios sobre el SIDA, que podría ser paradigmático en el campo de la investigación estrés-infección, pueden considerarse factores de confusión las conductas relacionadas con la salud, el deterioro del sistema nervioso central, los síntomas físicos y los efectos del tratamiento; los principales problemas de diseño son la selección de la muestra y el periodo de tiempo evaluado (Kiecolt-Glaser y Glaser, 1995; Cohen y Williamson, 1991; Kasl, Evans y Niederman, 1979; Boyce, Chesney et al., 1995; Amsterdam, Henle et al., 1986; Luborsky, Mintz et al., 1976; Kemeny, 1994; Kiecolt-Glaser y Glaser, 1994; Dworkin, Harstein et al., 1992).

b. Malignidad

Las observaciones sobre características de personalidad y enfermedad maligna son muy antiguas. Pero fue hasta décadas recientes cuando la investigación abordó el estudio de los factores psicológicos y sociales en relación con procesos tumorales malignos y benignos. La epidemiología documenta, entre otros hallazgos, una incidencia mayor de cáncer en individuos afectados por la pérdida de un ser querido que en la población global. Una relación entre pérdida personal, depresión y sentimiento de indefensión se ha observado en forma constante entre pacientes con diversas malignidades.

Los estudios sobre estrés y tumores en modelos animales muestran que, en general, el estrés parece potenciar la inducción y desarrollo del tumor. Pero los hallazgos, como en

el caso de estrés e infección, son inconsistentes. La investigación ha identificado diversos factores que parecen mediar los efectos del estrés sobre la génesis tumoral. Entre estos factores destacan tres: carácter agudo o crónico del estresor, condiciones de albergue (en grupo, en aislamiento) y, sobre todo, posibilidad de control sobre el estresor (Dorian y Garfinkel, 1987; Solomon y Moos, 1964; Kiecolt-Glaser y Glaser, 1991; Redd, 1995; Meyer y Mark, 1995).

La investigación sobre estrés y malignidad ha abierto un nuevo camino a los estudios de inmunorregulación: el sistema opioide, que viene a sumarse a los neuropéptidos y neurotransmisores tradicionales que participan en la mediación de los efectos del estrés sobre el desarrollo de afecciones malignas. El punto de partida fue el descubrimiento de que el estrés psicosocial, además de activar (o quizá a través de activar) el eje adenohipotalámico-hipofisario, puede ocasionar la segregación de péptidos opioides desde puntos centrales y periféricos del sistema nervioso. Diferencias en apariencia insignificantes en las características de la fuente de estrés serían las responsables de desencadenar diferentes cascadas neuroquímicas y hormonales. En particular, un estresor crónico, frente al cual el individuo no tiene posibilidad de escapar, desataría una forma de estrés asociada al sistema opioide. El papel de los opioides endógenos no se ha establecido claramente, pero hay evidencias de que participan en la modulación de la función inmunológica y de la

susceptibilidad a diversas enfermedades. Administrados en forma externa, los opioides tienen efectos inmunosupresores: se sabe, por ejemplo, que los opiómanos son muy susceptibles a todo tipo de infecciones. Este efecto se ejercería, entre otras vías posibles, a través de la disminución de la citotoxicidad NK, que derivaría en una baja en la resistencia del organismo al tumor. En conclusión, tal parece que en los efectos inmunosupresores del estrés y en el desarrollo tumoral juega un importante papel el sentimiento de indefensión (helplessness) y que los mediadores de estos efectos inmunológicos y oncológicos son los péptidos opioides (Shavit, 1991; Bohus y Koolhaas, 1991).

c. Autoinmunidad

Dos puntos básicos caracterizan el campo de investigación sobre la enfermedad autoinmune: 1) no existe una teoría unánimemente aceptada de autoinmunidad (intolerancia del organismo a los propios antígenos) y 2) no existen conceptos unificadores acerca de ninguna de las enfermedades autoinmunes. Uno de los pocos puntos de acuerdo es que en su desencadenamiento podrían participar varios factores: genéticos, de género, hormonales (quizá infecciosos), farmacológicos, inmunológicos y psicosociales. Las enfermedades autoinmunes no son entidades homogéneas. Varían entre individuos y entre grupos raciales; no se asocian con ningún genotipo ni serotipo específico. Ningún cambio en el sistema inmunológico las caracteriza de manera invariable. Lo que se estudia son subformas homogéneas más o

menos homogéneas de cada enfermedad. Otro problema metodológico básico es que por lo común las observaciones inmunológicas y psicosociales son retrospectivas y confunden causas y efectos. Se especula que los factores psicosociales podrían contribuir a una infección o intolerancia inicial a los antígenos nativos, o podrían intervenir en alguna fase de la cascada resultante de los cambios inmunológicos que siguen al desencadenamiento de la enfermedad.

Un primer problema para establecer qué factores intervienen en el desencadenamiento de una enfermedad autoinmune es establecer el momento en que se inicia. Si comienza en forma aguda y si puede establecerse con certeza el diagnóstico, es más factible reconstruir el escenario e identificar los factores que podrían haber participado en su inicio. Pero es muy común que las enfermedades autoinmunes comiencen de manera gradual, asociadas a situaciones conflictivas o insatisfactorias de larga duración, y en estos casos es casi imposible saber cuándo empezaron. Por otra parte, el deterioro psicológico es una de las manifestaciones que muy a menudo acompañan a las enfermedades autoinmunes, de manera que el paciente no es una fuente de información confiable sobre su propio estado.

El comienzo agudo de la enfermedad autoinmune ocurre con frecuencia después de una cirugía, durante el embarazo, después de un accidente o agresión física, una experiencia aterradora o una pérdida personal. La angustia ante una separación real o inminente es especialmente importante para

pacientes con predisposición. No se sabe si las experiencias psicosociales desatan los procesos inmunopatológicos, o interactúan con ellos y los potencian una vez que están en marcha. Diversas enfermedades autoinmunes se caracterizan por la presencia alternada de exacerbaciones y remisiones. En el lupus eritematoso generalizado, por ejemplo, los estudios han identificado ansiedad y depresión asociadas a la exacerbación de la enfermedad, pero no es claro en qué medida esta psicopatología puede originarse en la enfermedad en sí misma, en los cambios neuroinmunológicos relacionados con ella o en la medicación esteroidea que se utiliza en su tratamiento (Weiner, 1991; Adelman, Saltiel y Klinenberg, 1986; Joffe, Wolkowitz et al., 1988).

Estudios realizados en los años sesentas, aún bajo la influencia de la medicina psicosomática, tendieron a ubicar el comienzo de enfermedades como la artritis reumatoide y la diabetes en un escenario de pérdida personal en la gran mayoría de los casos. Estudios más recientes, de los años setentas a la fecha, no apoyan la unanimidad de estas primeras observaciones. La psiconeuroinmunología ha tratado no sólo de rebasar el objetivo de trazar "perfiles" de personalidad para las diversas enfermedades; también ha insistido en la necesidad de llevar a cabo investigación prospectiva y longitudinal, que evite la confusión de causas y efectos y utilice métodos de valoración más sofisticados y mejores condiciones de control.

La ruptura en las relaciones humanas como escenario frecuente de aparición de la enfermedad autoinmune sigue siendo un tema repetitivo en la discusión sobre las enfermedades estudiadas desde el punto de vista psicosocial. Los estudios longitudinales revelan una asociación entre exacerbación de los síntomas, pérdida personal y peligro real o inminente, físico o psicológico, en enfermedades como la artritis reumatoide y el asma. Los pacientes parecen ser particularmente sensibles a estos acontecimientos, que despiertan en ellos sentimientos de indefensión y desesperanza. Una observación clave pone de relieve lo que podría ser un malentendido fundamental: la participación de los factores psicológicos en la enfermedad autoinmune no tiene que buscarse por fuerza en aberraciones psicológicas; es decir, para estos pacientes ciertas características de su medio social podrían tener un importante significado, aun cuando no sean distintas de las que experimentan los demás (Solomon y Moos, 1964; Weiner, 1991; Wallace, 1987; Wekking, Vingerhoets et al., 1991; Bradley, 1989; Hawley y Wolfe, 1988; Beckham, Gustafson et al., 1987; Mrazek y Klinnert, 1991; Fernández Teruel, Roca et al., 1988?).

Tal vez hay que buscar las razones de cierta sensibilidad especial a la pérdida personal en los pacientes de enfermedades autoinmunes. Se sabe que la capacidad para adaptarse a pérdidas y separaciones también es un logro del desarrollo. Dos temas vienen a colación aquí. El primero tiene que ver con la importancia de las relaciones humanas en

la infancia y la importante secuela de la exposición a agentes agresivos para el sistema inmunológico en las etapas prenatal y neonatal. En este punto la medicina conductual coincide con el psicoanálisis y pone los fundamentos orgánicos de las observaciones psicoanalíticas. La razón de la incapacidad de los pacientes para afrontar situaciones de pérdida podría remitir a las características de sus relaciones humanas tempranas, que prefiguraron su psicofisiología individual. El segundo tema es el de la relación entre pérdida personal y disminución de la inmunocompetencia. En ambos casos, el mediador de esta relación es la reacción psicológica individual: depresión, indefensión, desesperanza. Se especula que las interrupciones o retrasos en el desarrollo individual podrían asociarse con perturbaciones en la maduración del sistema inmunológico que prepararían el terreno para la enfermedad autoinmune (O'Grady y Hall, 1991; Weiner, 1991).

V. TRASTORNO INMUNOLOGICO Y PERTURBACION PSICOLOGICA

El estudio de las interacciones recíprocas entre los sistemas nervioso e inmunológico ha llevado, por un lado, a observar la manera como el ambiente, a través de producir en el individuo un estado psicofisiológico denominado estrés, ocasiona cambios en la respuesta inmunológica celular y humoral. En contraparte, se han analizado también las llamadas "conexiones somatopsíquicas", es decir, las influencias que un sistema inmunológico perturbado puede ejercer sobre la mente y el comportamiento. En este último campo se han estudiado principalmente dos tipos de afección inmunológica: la enfermedad autoinmune y la inmunodeficiencia asociada a infección.

1. Secuela conductual de la enfermedad autoinmune

a. Esclerosis múltiple

Algunas de las primeras observaciones sobre alteraciones emocionales y cognitivas en padecimientos que involucran al sistema inmunológico se realizaron en pacientes de esclerosis múltiple y de lupus eritematoso generalizado desde fines del siglo XIX. En los años veintes de éste, bajo la influencia de la medicina psicosomática, un estudio encontró que todos los pacientes de esclerosis múltiple experimentaban trastorno afectivo como un signo de actividad de la enfermedad. En las décadas de los cincuenta y sesenta, los estudios sobre prevalencia de trastorno afectivo en pacientes de esclerosis

múltiple arrojaron resultados contradictorios, aunque señalaron que en estos pacientes existe una tendencia hacia la depresión. Estudios recientes han identificado episodios depresivos anteriores al desencadenamiento clínico de la enfermedad. También se ha propuesto que las exacerbaciones coinciden con perturbación afectiva. Existen múltiples cuestionamientos de orden metodológico, en lo que respecta a selección de la muestra, sesgo del observador, criterios de diagnóstico psiquiátrico y comparabilidad del grupo control. Sin embargo, la investigación epidemiológica sobre trastornos depresivos y esclerosis múltiple indica que existe una incidencia y prevalencia significativas de rasgos depresivos entre pacientes de esclerosis múltiple.

Por otra parte, diversos estudios realizados a partir de la década de los cuarenta señalan que hasta 50 por ciento de estos pacientes podría presentar déficit cognitivo. Sin embargo, es común que esta deficiencia pase inadvertida tanto para los pacientes como para los médicos debido a que no resulta tan notoria como en otros cuadros (por ejemplo la enfermedad de Alzheimer). El síntoma que en este aspecto caracteriza a la esclerosis múltiple es un retardo o enlentecimiento general de los procesos cognitivos, en particular memoria, pensamiento abstracto y fluidez verbal. El trastorno no parece asociarse con daño neurológico de manera significativa; en otras palabras, el déficit cognitivo podría estar presente en la mayoría de los pacientes sin importar si la discapacidad neurológica es leve o severa. En

cambio, es más probable que presenten deterioro cognitivo los pacientes que han llegado a la fase progresiva crónica de la enfermedad que los que se encuentran en la fase recaída-remisión (Schiffer y Hoffman, 1991; Lloyd, 1987).

b. Lupus eritematoso generalizado (LEG)

Estudios prospectivos con pacientes de LEG señalan que el riesgo estadístico de desarrollar deterioro cognitivo, trastorno afectivo y psicosis es cercano al 50 por ciento. Las psicosis con base neuroinmunológica ocurren ocasionalmente; en muchos casos se asocian con una terapia a base de corticosteroides o con el nivel de actividad de la enfermedad. Por otra parte, estudios recientes indican que el deterioro cognitivo leve podría ser más común de lo que hasta hoy se había reportado. Al igual que en la esclerosis múltiple, las funciones cognitivas más frecuentemente afectadas son la memoria, el razonamiento abstracto y la fluidez verbal. Las deficiencias están presentes en los pacientes de LEG con afección del sistema nervioso, sin importar si la sintomatología neurológica se halla en remisión. Además, el deterioro cognitivo se observa en algunos pacientes de LEG sin antecedentes neuropsiquiátricos. Así pues, el deterioro cognitivo podría ser una manifestación básico del proceso neuroinmunológico de la enfermedad, independiente de otros signos neurológicos y neuropsiquiátricos (Schiffer y Hoffman, 1991; Carbotte, Denburg y Denburg, 1986; Wekking, Nossen et al., 1991; Hanly, Fisk et al., 1992; Van Dam, Wekking y Oomen, 1991).

c. Envejecimiento y enfermedad de Alzheimer

En el estudio de la enfermedad de Alzheimer, como en otras formas de demencia asociadas a la edad, empieza a prevalecer el enfoque de que procesos inmunológicos dirigidos contra antígenos del SNC podrían ser la causa de las disfunciones neuropsicológicas que las caracterizan. Entre los cambios en la función inmunológica asociados al envejecimiento, llama la atención el incremento en la incidencia de autoanticuerpos. Los fenómenos mediados por autoanticuerpos podrían explicar muchas de las perturbaciones del SNC que acompañan al envejecimiento normal y a la enfermedad de Alzheimer, si bien ésta es tan solo una de las formas en que el sistema inmunológico podría participar en dichos procesos.

Los estudios con ratones sugieren, más específicamente, una relación entre autoinmunidad y deterioro cognitivo asociado a la edad. El deterioro parece aún más marcado en genotipos autoinmunes, asociado a cambios inmunológicos acelerados, similares a los que experimentan ratones en proceso de envejecimiento normal. El estudio de los anticuerpos cerebro-reactivos debe encaminarse a esclarecer su papel en estos cambios neuroinmunológicos desde varios enfoques: su naturaleza, sus orígenes y su relación con funciones cognitivas específicas. Tienen que tenerse en cuenta, además, factores tales como las diferencias individuales en el deterioro cognitivo asociado a la edad (Forster y Lal, 1991; Solomon y Benton, 1994).

d. Mecanismos subyacentes

Se ha postulado que los trastornos cognitivos y afectivos que suelen asociarse a la enfermedad autoinmune están mediados por autoanticuerpos que reaccionan con los elementos del sistema nervioso central. Reservas ante este postulado provienen de dos hechos: algunos pacientes de LEG sin manifestaciones neuropsiquiátricas también tienen estos anticuerpos, y los estudios sobre significatividad en la relación estadística entre autoanticuerpos y participación del SNC no son consistentes; por otro lado, dicha correlación no esclarecería si los autoanticuerpos son causa o consecuencia de las perturbaciones psicológicas observadas (Forster y Lal, 1991; Lloyd, 1987).

La experimentación con modelos animales podría ayudar a establecer el papel de los autoanticuerpos en la enfermedad autoinmune. Utilizando como paradigma al LEG, la secuela conductual de la autoinmunidad se ha estudiado en dos tipos de modelos animales: los experimentalmente inducidos, que arrojan luz sobre el papel potencial de los complejos autoinmunes, y los naturales, que se han usado sobre todo para estudiar el papel de los autoanticuerpos. Los estudios muestran que la enfermedad por complejos inmunes podría llevar a perturbaciones conductuales, sea de manera directa o indirecta: se ha observado un incremento en la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica asociado a dicha enfermedad, lo que también podría ocasionar cambios conductuales.

Está demostrado que en los ratones autoinmunes existen autoanticuerpos capaces de reaccionar con las células del cerebro o anticuerpos cerebro-reactivos. Los datos sugieren que existen diversos tipos de autoanticuerpos en la autoinmunidad; algunos podrían ser comunes a diferentes animales. Los autoanticuerpos parecen aumentar con la edad y presentan una gran variabilidad en su aparición; esto último podría ser consistente con el carácter transitorio de las manifestaciones neuropsiquiátricas observadas. Se han encontrado niveles bajos de anticuerpos cerebro-reactivos en ratones no autoinmunes. Para establecer el significado de estos autoanticuerpos en la enfermedad autoinmune y su secuela conductual se han propuesto tres hipótesis: 1) es posible que tenga que haber una cierta cantidad de autoanticuerpos para mediar las manifestaciones neuropsiquiátricas; 2) también es posible que deban ocurrir otros eventos simultáneos a la aparición de autoanticuerpos cerebro-reactivos para que estos últimos sean capaces de mediar cualquier efecto conductual; y 3) es posible que existan diversos anticuerpos cerebro-reactivos y que sólo algunos se asocien con cambios conductuales. Queda por estudiarse si la frecuencia con la que aparece un autoanticuerpo tiene algún significado para las manifestaciones neuropsiquiátricas observadas, y si los autoanticuerpos observados en individuos autoinmunes difieren en alguna forma de los que poseen los no autoinmunes.

La asociación entre nivel de anticuerpos cerebro-
reactivos y deficiencias en el desempeño en el aprendizaje
llevó a la hipótesis de que estos autoanticuerpos, o los
fenómenos autoinmunes asociados a ellos, causan dicho
deterioro, sea de manera directa o a través de otros factores
celulares o humorales. Estudios de transferencia celular
mostraron que el trasplante de células inmunológicas traslada
de un individuo a otro no sólo la producción de
autoanticuerpos sino también los fenómenos conductuales
relacionados, en particular el deterioro en la capacidad de
aprendizaje. Otro grupo de experimentos sobre autoanticuerpos
y perturbación conductual es el que utiliza un paradigma de
condicionamiento clásico para comparar respuestas autoinmunes
y no autoinmunes. Frente a una tarea de aprendizaje de
evitación de una sustancia de gusto desagradable, asociada a
la administración de un inmunosupresor, los ratones
autoinmunes mostraron una aparente desventaja comparados con
los no autoinmunes; se demostró que no había deficiencia en
la capacidad de aprendizaje asociada a este paradigma de
aversión gustativa dado que los ratones autoinmunes no
difierieron de los normales en adquirir aversión a la misma
sustancia apareada con un fármaco no inmunosupresor. Los
autores especularon que la conducta de los ratones
autoinmunes podría asociarse con el valor adaptativo del
condicionamiento para estos ratones. Esto es, aunque el
inmunosupresor resulte desagradable, su efecto es benéfico

para los ratones autoinmunes al prolongar su vida (Ader, Grotta et al., 1991).

Así pues, la premisa básica es que la autoinmunidad se asocia con perturbación conductual. La explicación podría ser que los trastornos inmunológicos que caracterizan a la enfermedad autoinmune y al envejecimiento afectarían el funcionamiento del SNC. La patología neuropsicológica podría considerarse un intento del SNC por recuperar su equilibrio homeostático o simplemente un resultado de una respuesta anormal de éste. Se requieren más estudios sobre los efectos patológicos del sistema inmunológico en la alteración de la función nerviosa.

2. Infección crónica y síndrome de desgaste

Los factores que pueden disminuir la eficiencia del sistema inmunológico son diversos. Algunos proceden del ambiente externo del individuo; otros pueden considerarse más bien de tipo endógeno. Entre los más comunes pueden citarse: la desnutrición, el tabaquismo, algunas infecciones virales o bacterianas, el cáncer, la ingestión de medicamentos o sustancias inmunosupresoras, el trauma quirúrgico y/o la anestesia, el estrés, la prematuridad, la contaminación ambiental y los cambios bioquímicos de los recién nacidos y de los ancianos. Si bien en muchos casos se trata de inmunodeficiencias parciales y transitorias, representan un riesgo para la salud porque pueden complicarse con infección de tipo crónico, resistente a los tratamientos

convencionales. Por otra parte, su frecuencia ha aumentado en los últimos años, lo que coloca en primer plano la investigación sobre los mecanismos de la inmunodeficiencia y las medidas para fortalecer la inmunidad.

Durante las décadas de los cincuenta y sesenta, los experimentos sobre modificación de la respuesta inmunológica en animales permitieron observar un conjunto de reacciones que se denominó "enfermedad de desgaste". Consiste en retardo en el crecimiento, pérdida de peso, debilidad, anorexia, diarrea, torpeza motriz, irritabilidad, infecciones de la piel, linfopenia, anemia, atrofia severa del timo y de los nódulos periféricos y un profundo deterioro de la síntesis de anticuerpos. Las manifestaciones del desgaste se atribuyeron a infecciones por microorganismos oportunistas, es decir, que aprovechan el debilitamiento de las defensas del individuo. Esta hipótesis fue apoyada por el descubrimiento de que no era posible inducir la enfermedad del desgaste en animales libres de gérmenes o tratados con antibióticos.

Trabajos realizados en las décadas recientes (García Tamayo, Terrazas Valdés, et al., 1996; García Tamayo, Fierro y Lastra, 1991) mostraron que los principales daños en animales por enfermedades de desgaste inducidas se localizan en órganos linfáticos primarios y en el tracto intestinal. Específicamente, el deterioro en el tejido linfático asociado al intestino facilita el paso de bacterias viables a través de la mucosa intestinal a los nódulos linfáticos mesentéricos y quizá a otros órganos tales como el bazo y el hígado. Esta

diseminación oportunista de bacterias a órganos sistémicos se denomina traslocalización bacteriana. Algunos tipos de inmunodeficiencias secundarias parecen particularmente propensas a este tipo de infección, tales como las que se originan por trauma postquirúrgico, cáncer, quimioterapia, quemaduras y otras. En cambio, en la inmunodeficiencia asociada a desnutrición por sí sola no es común la diseminación bacteriana. En individuos desnutridos, parece necesaria la presencia de microorganismos patógenos para que se desencadene un severo desequilibrio inmunológico que afecta particularmente la producción de anticuerpos. Diversas enfermedades malignas o infecciosas crónicas suelen caracterizarse en su etapa final por infecciones oportunistas recurrentes y caquexia progresiva asociadas a traslocalización bacteriana.

Otros estudios informan, por un lado, sobre la recuperación gradual y espontánea de los animales en los que se provocó un síndrome de desgaste experimental en cuanto se suspende la inoculación bacteriana. Todavía más, esta recuperación se caracteriza por un efecto de "rebote" en la producción de anticuerpos (es decir, un incremento considerable) quince días después de terminar la inducción de una deficiencia secundaria de la respuesta inmunológica humoral. Estos datos podrían ayudar a comprender y controlar las infecciones recurrentes en ciertas inmunodeficiencias. Asimismo, sugieren que los mecanismos inmunológicos dañados y la capacidad de recuperación del individuo pueden variar

según el agente infeccioso inductor de la inmunodeficiencia secundaria (García Tamayo, Fierro y Lastra, 1991; García Tamayo, Fierro y Rivera, 1992).

3. Psicoimmunología de la infección por virus

a. Virus y trastorno conductual

En las décadas recientes, las nuevas técnicas de la biología molecular llevan a establecer la participación de virus en diversas enfermedades. La artritis reumatoide, la diabetes juvenil y la inmunodeficiencia podrían tener una etiología viral, por lo menos en algunos casos. Por lo que toca a la enfermedad mental, ya desde 1928 se propuso una relación entre infección viral y trastorno conductual. Más recientemente, se observa que el déficit cognitivo podría ser un signo precoz de la infección por VIH y derivar en demencia a medida que ésta avanza.

Los virus pueden causar diversas formas de perturbación psicológica, de acuerdo con el tipo de infección que establezcan: aguda, persistente o latente. Otros factores son los ambientales y los que atañen al huésped, como su capacidad de respuesta inmunológica y su estado nutricional, o la etapa del desarrollo en que tiene lugar la infección y los órganos afectados por ella, que determinan su secuela. Una infección aguda en las etapas iniciales del desarrollo podría alterar su curso. Si el virus afecta al sistema nervioso, aunque sea por un tiempo limitado, puede destruir tejido cerebral; si afecta órganos endocrinos, necesariamente

provocará cambios conductuales. Una infección lenta o persistente por lo común perturba la conducta, y si afecta al sistema nervioso, causa demencia progresiva, como ocurre con la infección por VIH. Por último, el estado de latencia se caracteriza porque durante él no pueden obtenerse virus viables del tejido pero su genoma persiste en las células; no se sabe si la presencia latente del virus puede tener efectos psicológicos. El daño que provoca la infección viral es, en gran medida, consecuencia de los esfuerzos del sistema inmunológico por combatirla; los mediadores solubles segregados durante ella también afectarían la conducta. En el caso extremo, una infección viral que desencadena una respuesta autoinmune podría tener efectos a largo plazo aún cuando haya desaparecido.

Se ha sugerido que la infección viral en el neonato puede causar trastornos conductuales en la adultez. Por ejemplo, la inoculación de virus del herpes simple tipo 1 a ratones neonatos ocasionó un incremento de por vida en la actividad locomotora espontánea, en tanto que en animales adultos el nivel de actividad quedó restablecido a su línea base después de un periodo inicial de hiperactividad. Se propone utilizar este modelo para estudiar el trastorno de déficit en la atención con hiperactividad. Otro efecto de la infección producida por este mismo virus en la etapa neonatal fueron déficits significativos en la evitación pasiva, una tarea que involucra inhibición de la conducta. Eliminados algunos posibles factores de confusión, se estableció que, en

ausencia de deterioro global en la capacidad de aprendizaje, los animales mostraban un déficit conductual específico: hiperactividad y dificultad para inhibir la actividad. Se concluyó que una infección viral leve en el periodo neonatal en ratones puede tener efectos específicos sobre la conducta (Crnic, 1991).

b. Virus y trastorno psiquiátrico

Mucho se ha especulado sobre la posible etiología viral de los trastornos mentales. La hipótesis encuentra cierta apoyo en datos epidemiológicos. Ya en la década de los veinte, se propuso que la esquizofrenia era resultado de infección aguda. Pero la existencia de anticuerpos antivirales en el suero, si bien indica infección pasada o presente, no necesariamente los señala como causa de la enfermedad. En muchos casos ni siquiera es posible detectar la presencia de virus, sea porque no provocan una respuesta inmunológica o porque no se manifiestan en forma inmediata a su introducción en el huésped. Este estado de latencia provocado por algunos virus, que se traducía en enfermedad del sistema nervioso sólo después de mucho tiempo, estimuló diversas hipótesis virales. Se han reportado casos de citomegalovirus que causan síntomas semejantes al autismo en niños.

Se sabe que los virus son capaces de inducir reacciones autoinmunes. Este hecho, sumado al hallazgo de anticuerpos cerebro-reactivos en el suero y el líquido cefalorraquídeo de esquizofrénicos, llevó a proponer una hipótesis autoinmune de

la esquizofrenia. Sin embargo, los estudios sobre prevalencia y títulos de anticuerpos en pacientes psiquiátricos han arrojado resultados contradictorios; el papel de la respuesta inmunológica celular y la influencia de efectos hormonales también limitan la interpretación de los datos (King y Cooper, 1989; Amsterdam, Henle et al., 1986; King, Cooper et al., 1985; Solomon, 1981; Crnic, 1991).

En forma similar se ha especulado también sobre el posible papel causal del deterioro inmunológico observado en los trastornos afectivos. Sin embargo, la conclusión hasta hoy es que, si bien la función inmunológica podría estar levemente disminuida en trastornos tales como la depresión y la esquizofrenia, esto no necesariamente tiene un significado etiológico y podría más bien ser secundario a ellos. Tampoco existe evidencia firme de que algún virus participe en su desencadenamiento. Esta última hipótesis sigue siendo atractiva, pero los estudios no han dejado de arrojar resultados inconsistentes. Es interesante mencionar que, mientras la primera edición de Psychoneuroimmunology contenía un capítulo titulado "Immunologic abnormalities in mental illness", con un apartado sobre virus y esquizofrenia, la edición de 1991 aborda el asunto con prudencia y se concreta a plantear las "Consecuencias conductuales de la infección por virus" (Ader, 1981; Ader, Felten y Cohen, 1991).

VI. PSICONEUROINMUNOLOGIA DE LA INFECCION POR VIH/SIDA

1. Aspectos clínicos

El primer caso de SIDA se reportó y estudió en París, Francia, en 1981. Dos años después se estableció que el agente causal era un retrovirus, en la actualidad llamado el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). La infección por VIH se transmite por intercambio sexual, por transfusión sanguínea o a través de la placenta. Una vez adquirido el virus, el individuo experimenta una etapa asintomática de duración variable con diversos grados de compromiso inmunológico. Se considera que el SIDA se ha desencadenado cuando se presentan en forma simultánea: una infección y un neoplasma oportunistas, demencia o síndrome de desgaste y un patrón peculiar de anormalidades inmunológicas, en particular una marcada disminución de las células T CD4 (Kemeny, 1994; Batchelor, 1984; Solomon, Kemeny y Temoshok, 1991).

La investigación sobre una posible terapia farmacológica se orientó a la búsqueda de antivirales y hasta hace unos cuantos años se utilizó ampliamente la monoterapia a base de AZT (zidovudina) con relativo éxito para revertir el decremento de células CD4. Después de 1995 se demostró que la llamada "terapia de combinación" (HAART, highly active antirretroviral therapy), consistente en la prescripción de dos, tres y hasta cuatro fármacos en forma simultánea, era superior a la terapia con AZT. Sin embargo, existe una gran controversia sobre la eficacia del "coctel antirretroviral".

Por un lado, su manejo requiere una gran especialización del médico, que le permita permanecer actualizado sobre la gama de medicamentos existente y sus posibles combinaciones, los beneficios del tratamiento y sus efectos indeseables. Por otro, demanda del paciente un gran esfuerzo de disciplina y constancia puesto que debe ingerir una gran cantidad de pastillas conforme a un horario muy estricto. En México y demás países llamados "en desarrollo", se agregan otros dos grandes inconvenientes: el alto costo de los medicamentos y el hecho de que no siempre están disponibles en los sistemas institucionales de salud. Todo esto implica que la mayoría de los enfermos de SIDA nunca tendrá acceso a estos medicamentos (SIDA-ETS, 1996; Panebianco y Rico, 1996; Montaner, 1998; Brito, 1998).

Lo ideal es que la decisión acerca del esquema de antirretrovirales más adecuado sea tomada de común acuerdo por médico y paciente, considerando los riesgos y beneficios del tratamiento, así como las posibilidades de que se cumpla. Se trata de medicamentos de gran potencia y alta toxicidad, no siempre bien tolerados. Llevar a cabo el tratamiento en forma inadecuada puede tener efectos más perjudiciales que benéficos: a mediano plazo, el VIH puede mutar y hacerse resistente a los fármacos. Una corriente de opinión considera que el uso incorrecto de los medicamentos antirretrovirales es "un peligro para el mundo". Sostiene que pueden afectar al sistema inmunológico y propone una línea de investigación encaminada a estimular la producción de un antiviral natural

(Levy, 1998; Montaner, 1998; Letra S, 1998e; Perrin y Telenti, 1998).

El relativo fracaso de la terapia antiviral y la aparición potencial de variantes del VIH resistentes a los medicamentos conocidos remite a un segundo aspecto de la investigación en el momento actual: el desarrollo de una vacuna antiVIH. Algunas características del virus lo hacen especialmente difícil como blanco de una vacuna, entre ellas su mutabilidad, su persistencia en estado latente y su alto nivel de replicación. En el mes de junio pasado se dio a conocer un descubrimiento clave en la comprensión de cómo el VIH interactúa con los receptores de la célula huésped. Se logró, por fin, un acercamiento definitivo al conocimiento de la estructura de la proteína gp120, que se localiza en la superficie del VIH y es la que entra en contacto con la célula inmunológica. Se piensa que éste podría ser un buen punto de partida para la intervención farmacológica o profiláctica (Science, 1998; Wyatt y Sodroski, 1998; Kwong, Wyatt et al., 1998).

Hasta hoy, la investigación para el desarrollo de una vacuna antiVIH se ha valido de varias aproximaciones: replicación de virus del SIDA competentes de patogenicidad atenuada mediante supresión genética selectiva (virus atenuado), proteínas recombinantes de la envoltura del VIH como inmunógenos, organismos recombinantes o vector vivo, DNA plásmico. Los datos sugieren que una vacuna efectiva debe suscitar una respuesta de linfocitos T citotóxicos

específicos para el VIH-1. Actualmente se valora la posibilidad de combinar la terapia antiviral con el uso de una vacuna que ayudara a detener la replicación viral y permitiera incluso retirar los medicamentos. Es decir, aun una vacuna antiVIH imperfecta podría ser útil para prolongar la supervivencia de los enfermos y frenar la propagación de la infección (Letvin, 1998; Soto Ramírez, 1996).

2. Aspectos sociales

En 1998, mientras que Estados Unidos celebra por primera vez la drástica disminución de la tasa de mortalidad atribuible al SIDA, gracias a la terapia antiviral, la mayoría de los afectados por el VIH se localiza en regiones del mundo donde se carece de los recursos para disponer de estos fármacos. En efecto, la epidemia de SIDA se ha propagado en forma desigual: el 90 por ciento de los enfermos se encuentra en los países no desarrollados y ha afectado precisamente a sectores ya de por sí marginados o desprotegidos socialmente: homosexuales, trabajadores migrantes, usuarios de drogas, amas de casa, niñas y niños de la calle, trabajadoras sexuales. Es exacto afirmar que la pandemia del SIDA "ha seguido las rutas de la pobreza, la desigualdad y la discriminación". Actualmente es una de las principales causas infecciosas de muerte y en algunos países africanos ha reducido marcadamente la expectativa de vida. Por su alto costo para individuos, familias, empresas y gobiernos, se ha convertido en un obstáculo para el

desarrollo económico y social (Piot, 1998; Letra S, 1998c, 1998f; Liguori, 1998).

Fuerzas de índole social, económica y política han marcado el camino a la investigación biomédica y limitan el alcance de sus éxitos. Con excepciones notables, como Tailandia y Uganda, la respuesta social a la crisis originada por el VIH/SIDA ha sido lenta en los países más pobres. A pesar de las firmes evidencias sobre el papel de ciertas acciones preventivas, como el uso del condón y la educación sexual a niños en edad escolar, su difusión en países como el propio México ha sido restringida y su aplicación casi inexistente. Medidas como el intercambio de jeringas, que reducirían el riesgo de infección entre usuarios de inyección de drogas, no reciben apoyo de los gobiernos e incluso se consideran ilegales. El SIDA sigue siendo una "cuestión difícil" para amplios sectores de la sociedad, que no lo consideran un problema de salud pública sino un asunto de ideología y moral (Phoolcharoen, 1998; Magis Rodríguez, 1997; Letra S, 1998d, 1998b; Hein, 1998).

En México, como en otros países pobres, los afectados por el VIH/SIDA han formado grupos organizados para exigir al gobierno el acceso de todos a los medicamentos y una mejor calidad en la atención médica. El sistema de salud pública, que ya venía arrastrando los problemas derivados de la prolongada crisis económica que vivimos, se ha visto imposibilitado para responder adecuadamente a la nueva demanda social. En México, el gobierno puso en marcha en este

año el Fondo Nacional para el SIDA (FONSIDA) que convocará a todos los sectores sociales, gubernamentales y privados a aportar fondos destinados a la compra de antirretrovirales. Por su parte, el Programa para el SIDA de la ONU trabaja para convencer a gobiernos, políticos y jerarcas religiosos de la importancia de la prevención. Cuestiones clínicas se convierten así en temas de debate político y asuntos de derechos humanos: en este año, el Frente Nacional de Personas Afectadas por el VIH interpuso ante la Comisión Nacional de Derechos Humanos una demanda contra el Instituto Mexicano del Seguro Social por desabasto de medicamentos antirretrovirales (Letra S, 1998b).

Las estadísticas muestran que en México el grupo mayoritariamente afectado por el SIDA es el de los hombres homosexuales, con una prevalencia del 15.6 por ciento del total de los afectados. A este grupo sigue el de los sexoservidores con 13.5 por ciento. Esto significa que la transmisión de tipo homosexual o bisexual es la predominante. No obstante, el FONSIDA, bajo el lema "Un apoyo para quien más lo necesita", ha anunciado que se propone beneficiar prioritariamente a mujeres y niños. Las organizaciones de pacientes argumentan que esta decisión divide a los enfermos en dos categorías: "los que merecen atención inmediata y los que deben esperar indefinidamente". Sostienen que los criterios para otorgarles beneficios deben ser "exclusivamente clínicos", ajenos a toda sospecha de discriminación (Letra S, 1998c).

El SIDA ha abierto paso a una nueva forma de interacción entre ciencia y sociedad. Por un lado, pugna en favor de una relación más humana entre médico y paciente; por otro, hace indispensable la participación de las comunidades afectadas en las políticas y programas de salud pública. Ha alentado una discusión más abierta sobre el tema de la sexualidad en todos los sectores de la sociedad y en el ámbito científico. En palabras de Peter Piot, presidente del Programa para el SIDA de la ONU, la crisis desatada por el SIDA "podría estar contribuyendo a los procesos de democratización a través de la generación y fortalecimiento de numerosos grupos de comunidad y autoayuda" (Piot, 1998).

En 1984, Batchelor consideraba que se necesitaban "contribuciones amplias" de parte de los psicólogos y otros profesionales de las ciencias sociales a la investigación y tratamiento del SIDA (Batchelor, 1984). Casi quince años después, una apreciación global estima que de la psicología y las ciencias sociales se requiere un esfuerzo renovado y vigoroso, que vaya más allá de influir sobre la conducta individual de riesgo y promueva cambios ambientales que reduzcan la vulnerabilidad social a la infección (Piot, 1998).

3. La infección por VIH y el sistema nervioso central

La psiconeuroinmunología estudia las interacciones recíprocas entre los sistemas nervioso e inmunológico, y en particular los mecanismos que subyacen en la influencia de

los factores psicosociales sobre el desencadenamiento y curso de las enfermedades donde el mediador principal es el sistema inmunológico. La infección por VIH tiene diversos aspectos inmunológicos e involucra al SNC; puede considerarse a la vez una enfermedad infecciosa, inmunológica y neuropsiquiátrica. Se relaciona también con aspectos sociales e individuales. Todo esto la sitúa dentro del campo de la investigación psiconeuroinmunológica; la pregunta es: ¿existe alguna relación entre experiencias vitales, estado afectivo, personalidad e influencias socioculturales, y susceptibilidad a la infección por VIH, su curso y desenlace? (Solomon, Kemeny y Temoshok, 1991; Schneiderman, Antoni et al., 1994; Bayés, 1988; Ostrow, 1996; Perry, Fishman et al., 1992; Archives of General Psychiatry, 1994; Blaney, Goodkin et al., 1991; Goodkin, Blaney et al., 1992; Rabkin, Williams et al., 1991; Martin y Vance, 1984).

La infección por VIH se asocia con diferentes tipos de trastorno neuropsiquiátrico. La mayoría de los pacientes de SIDA presentan un complejo demencial caracterizado por daño subcortical y deterioro neuropsicológico, en cuya valoración se sugiere tomar en cuenta factores psicosociales. Pero también pueden presentarse psicosis de tipo funcional, sin deterioro cognitivo aparente, o manifestaciones neurológicas diversas. Los datos sugieren que la infección alcanza el SNC en etapas tempranas y que los trastornos inmunológicos y neuropsiquiátricos inducidos por el VIH podrían ser en cierta medida independientes. El tratamiento antiviral e

inmunoestimulante podría detener el avance de los daños inmunológicos y neuropsiquiátricos de la infección, pero al parecer tiene efectos tóxicos sobre el SNC. Por su parte, los fármacos psiquiátricos tradicionales podrían asimismo tener efectos inmunológicos adversos. Un deterioro cognitivo leve en las etapas tempranas de la infección podría asociarse con factores psicosociales más que orgánicos. Los estudios psicosociales sobre trastornos neuropsiquiátricos asociados a la infección podrían estar sesgados por el deterioro orgánico cuando recurren al autorreporte.

Los mecanismos por los cuales el VIH afecta al SNC podrían basarse en la interacción entre la gp120, una proteína de envoltura del VIH, y sustancias con actividad neurotrópica como neuroleuquina y neuropéptidos. La infección por VIH que involucra al SNC podría afectar funciones inmunorreguladoras del cerebro, como los ritmos circadianos (Solomon, Kemeny y Temoshok, 1991; Kemeny, 1994).

4. Inmunobiología de la infección por VIH

El VIH infecta a una clase de linfocitos T que ostentan en su superficie el marcador CD4. La infección y muerte de estas células se traduce en el trastorno de la mayoría de las funciones inmunológicas celulares y humorales, que deja al individuo expuesto a las infecciones y neoplasmas oportunistas que caracterizan al SIDA.

Mientras que algunos individuos seropositivos al VIH pueden permanecer asintomáticos durante años, otros avanzan

rápidamente hacia el SIDA. Una vez diagnosticado éste, su curso clínico y el tiempo de sobrevivencia del individuo también son variables. Las anormalidades inmunológicas que siguen a la infección por VIH varían asimismo en grado y frecuencia. Durante unos diez años, el marcador más utilizado para valorar el avance de la infección fue el nivel de linfocitos T CD4 y su tasa de cambio a través del tiempo. En 1996 se estableció que la medición de la carga viral (concentración del virus en la sangre) podía ser un mejor índice para el pronóstico clínico, pues los niveles de carga viral se correlacionan directamente con el tiempo de progresión de la enfermedad y la supervivencia del paciente. Lo ideal es utilizarlo de manera conjunta con el conteo de células CD4 (Estrada, 1996; Letra S, 1998a).

Está claro que los individuos y los grupos varían a través del tiempo en la secuencia y magnitud de los cambios que caracterizan el avance hacia el SIDA. Esto puede deberse, por un lado, a una mayor o menor virulencia del virus. Pero quizá revele que el VIH no es la causa única del SIDA y que otros factores podrían contribuir al avance de la infección: consumo de ciertas drogas, desnutrición, presencia de otras enfermedades de transmisión sexual y de otras infecciones virales. La enfermedad parece avanzar más rápidamente en las mujeres que en los hombres, y en los usuarios de drogas intravenosas que en los homosexuales (Solomon, Kemeny y Temoshok, 1991; Del Río Chiriboga y Rico, 1996).

Desde el punto de vista psiconeuroinmunológico, interesa destacar el papel que podrían jugar los diversos estresores a que están expuestos los individuos considerados en riesgo frente a la infección: amenaza del contagio, muerte de amigos y compañeros por SIDA, pertenencia a un grupo minoritario estigmatizado por la sociedad, que se traduce en discriminación en todos los ámbitos. Las personas con SIDA, por otro lado, enfrentan la inminencia de la muerte, el deterioro físico y mental progresivo, la pérdida del empleo y en muchos casos el abandono de familiares y amigos. El conjunto de tales circunstancias da lugar a un cuadro psicopatológico que comprende ansiedad, depresión y a menudo pensamientos o actos suicidas (Antoni, Schneiderman et al., 1990; Kemeny, Weiner et al., 1995; Rabkin, Johnson et al., 1997).

Se ha observado que la exposición de individuos sanos a estresores psicosociales se asocia con diversas modificaciones en los sistemas endocrino e inmunológico. En primer lugar, incremento en los títulos de anticuerpos a diversos virus latentes. En individuos seropositivos al VIH, la reactivación de otras infecciones virales puede derivar a su vez en activación de la infección por VIH, disminución de células CD4 y mayor susceptibilidad al SIDA. En segundo lugar, elevación de corticosteroides, catecolaminas y otras hormonas y neuropéptidos. Estos cambios pueden a su vez provocar deterioro en algunos subgrupos de linfocitos, es decir, acentuar el deterioro inmunológico propio de la

infección por VIH. En tercer lugar, decrementos en diversas funciones inmunológicas que participan en el combate a la infección por VIH (actividad celular NK, producción de linfoquinas y respuesta proliferativa a mitógenos).

Las condiciones del huésped al momento de la infección podrían determinar la forma de la infección y el grado de replicación viral. Las experiencias estresantes podrían contribuir a cambios en los procesos neuroendocrinos que influyen sobre los parámetros inmunológicos indicadores de avance del VIH. La infección por VIH se asocia también con trastornos en la expresión de los receptores situados en la superficie de las células linfáticas. Si dichos trastornos afectan a los receptores de neuropéptidos, los efectos del estrés sobre la inmunidad podrían ya sea aumentar o disminuir.

Una vía por la cual los factores psicosociales podrían influir sobre los procesos inmunológicos relevantes en la progresión del VIH son las hormonas y los neuropéptidos producidos durante los estados de disforia; otra es el sistema nervioso autónomo; otra es la expresión de un virus latente y la activación inmunológica. Niveles elevados de marcadores séricos de activación inmunológica preceden a descensos en la cantidad de células T CD4 a través del tiempo y permiten pronosticar el desarrollo de SIDA. La reactivación de otras infecciones virales latentes podría resultar en replicación del VIH y progresión de la enfermedad. Los factores psicosociales se han asociado con evidencia de

reactivación de virus latentes en individuos sanos: herpes simplex virus, Epstein-Barr virus y citomegalovirus. La reactivación de tales virus en individuos con VIH pondría en movimiento a las células T CD4 infectadas y contribuiría al desarrollo de SIDA. Así pues, existen las vías biológicas que podrían permitir a los factores psicológicos y ambientales modificar el estado inmunológico en individuos positivos al VIH. Pero no está claro aún si tales factores influyen sobre el avance de la infección (Solomon, Kemeny y Temoshok, 1991).

5. Investigación psicoinmunológica sobre VIH/SIDA

El principal enclave de la investigación psicoinmunológica sobre SIDA han sido algunas universidades y centros de investigación de Estados Unidos, entre ellos la Universidad de California (Los Angeles y San Francisco) y la de Miami. En su mayoría se trata de estudios correlacionales, algunos de ellos longitudinales y con grandes poblaciones. Se han llevado a cabo con hombres homosexuales y bisexuales, seropositivos y seronegativos al VIH, y con usuarios de drogas intravenosas. En términos generales, su objetivo ha sido determinar si la exposición a los estresores propios de la epidemia del SIDA, y las respuestas psicológicas a ellos, se asocian con cambios en los parámetros inmunológicos y en el curso de la infección por VIH y de los trastornos relacionados (Kemeny, Weiner et al., 1995; Cole, Kemeny et al., 1996; Theorell, Blomkvist et al., 1995). Un segundo rubro es el de los estudios de intervención, que brindan

apoyo o "asesoramiento" (counseling) psicológico con apego a diversos modelos y estrategias, en ciertos sectores de la población y en momentos específicos de la infección por VIH/SIDA, y observan sus efectos sobre dichos parámetros clínicos e inmunológicos (Antoni, Schneiderman et al., 1990; Lutgendorf, Antoni et al., 1998; The NIMH Multisite HIV Prevention Trial Group, 1998). Otros temas que se abordan son: actividades y preferencias sexuales, actitudes hacia la homosexualidad, conocimientos sobre el SIDA y conducta sexual de riesgo entre mujeres, negros, adolescentes, estudiantes, pacientes psiquiátricos, presos y diversos grupos de inmigrantes (Organista, Organista y García de Alba, 1997; Mikawa, Morones et al., 1992; Temple, 1993; Anderson y Maibach, 1996. Cit. en: Alatorre, Luna y Castro, 1997).

El grupo del Proyecto Los Angeles, de la Universidad de California, concluye que, en conjunto, sus resultados sugieren que las relaciones entre depresión, pérdida de seres queridos, experiencia y parámetros inmunológicos podrían variar entre individuos seropositivos y seronegativos al VIH, quizá debido a diferencias en el estado psicológico de ambos grupos, quizá a los trastornos que el VIH ocasiona en diversos mecanismos de comunicación neuroinmunológica. La depresión también podría contribuir al deterioro de las células CD4 y al avance del SIDA. La infección por VIH podría avanzar más rápidamente entre quienes ocultan su identidad homosexual. Esto último apoyaría la hipótesis relativa a los efectos nocivos de la inhibición psicológica sobre la salud,

si bien se ignoran los mecanismos subyacentes (Solomon, Kemeny y Temoshok, 1991).

El Proyecto Biopsicosocial sobre el SIDA, de la Universidad de California en San Francisco, establece correlaciones extremadamente minuciosas y de difícil interpretación entre parámetros psicosociales e inmunológicos en individuos con SIDA y con Complejo relacionado con el SIDA. Los resultados de ambas poblaciones divergen y esto lleva a los investigadores a sugerir que las variables psicológicas, neuropsicológicas e inmunológicas deben considerarse en el contexto de un modelo de sistema en proceso de la enfermedad por VIH y de las reacciones psicológicas a su progresión: respuestas psicológicas y estado inmunológico varían en las diferentes fases de la enfermedad. Consideran que podría encontrarse una analogía en el diferente impacto de la depresión clínica sobre la función inmunológica dependiendo de la edad. Este grupo de investigadores pone de relieve la importancia de algunas cuestiones metodológicas en los estudios psicoinmunológicos sobre el SIDA. Destaca en primer lugar la elección de parámetros inmunológicos específicos y, enseguida, otras posibles fuentes de variabilidad relativas al laboratorio, a la muestra y al tiempo transcurrido entre muestreo y ensayo. Variables de confusión adicionales podrían ser: medicación, tipo y severidad de la enfermedad, cofactores virales, conductas relacionadas con salud e involucramiento del sistema nervioso central. Tales factores de confusión

dificultan comparar los estudios y resolver la contradicción básica: mientras que algunos datos apoyan la existencia de una relación entre factores psicosociales y progresión de la infección por VIH, otros niegan que la haya (Solomon, Kemeny y Temoshok, 1991).

Los estudios realizados en la Universidad de Miami aportan evidencias de los beneficios que pueden tener las intervenciones psicosociales, desde la práctica del ejercicio aeróbico hasta la comprensión y aceptación de la propia enfermedad (técnicas positivas de afrontamiento) o el acceso a nuevas formas de apoyo social, sobre el funcionamiento psicológico e inmunológico entre hombres homosexuales seronegativos con alto riesgo frente al VIH y seropositivos en etapas muy tempranas. Concluyen que las intervenciones conductuales con capacidad inmunomoduladora podrían ayudar a restaurar la competencia inmunológica y de ese modo detener el avance de la enfermedad por VIH. Utilizadas en forma conjunta con el tratamiento médico, ayudan a los individuos a disminuir su estrés, a incrementar su capacidad para afrontar la enfermedad y a mejorar su calidad de vida (Antoni, Schneiderman et al., 1990).

En los países latinoamericanos, los estudios sobre SIDA se ubican en el campo de la investigación social. Se valoran conocimientos sobre SIDA, prácticas sexuales, actitudes y creencias hacia el uso del condón, entre otros aspectos, principalmente en un sector de la población considerado de alto riesgo: los adolescentes y estudiantes. Los resultados

apuntan, por un lado, hacia la necesidad de crear políticas educativas que permitan la creación de programas de educación sexual y para la salud en las etapas de educación básica y media. Algunos de estos resultados, a primera vista paradójicos, demandan interpretaciones que competen sin duda al dominio de la psicología. Por otro lado, aunque de modo incipiente y aislado, los reportes en lengua española manifiestan algún interés por los estudios psiconeuroinmunológicos (Villagrán Vázquez y Díaz Loving, 1992; Díaz Loving y Alfaro Martínez, 1995; Kornblit, Mendes Diz et al., 1996; Villagrán Vázquez, 1993; Bayés, 1988).

111

CONCLUSIONES

La medicina occidental moderna adolece de dos fallas fundamentales: por un lado, privilegia los aspectos biológicos del organismo, dejando a un lado su vida afectiva; por otro, centra su atención en el individuo, sin considerar que éste se desenvuelve en un determinado entorno familiar y social. Contra esta visión limitada del ser humano, la investigación aporta cada vez más evidencias sobre la participación de aspectos psicológicos y sociales como acompañantes de diversas enfermedades (Ortiz Quesada, 1986).

Los descubrimientos de la microbiología en el último cuarto del siglo XIX dieron lugar a un cambio radical en la concepción de la enfermedad. De la idea de posesión demonológica y castigo divino, se pasó a la búsqueda científica de una causa específica que, en principio, fue la presencia de un determinado organismo patógeno. Muy pronto, sin embargo, quedó demostrado que el contacto entre huésped y parásito no siempre da como resultado la enfermedad y que el cuerpo humano alberga comúnmente una gran cantidad de microorganismos potencialmente patógenos que no lo enferman. La búsqueda de la causa hizo derivar entonces a la medicina científica hacia otros campos, siempre en la esfera de lo biológico: lesiones bioquímicas, deficiencias hormonales, trastornos del metabolismo.

Con el avance del siglo XX, se abrió paso una noción fundamental: ninguna enfermedad tiene una causa única; todas

resultan de una combinación de factores, entre los cuales ocupan un lugar importante el medio que rodea al individuo y las emociones que despierta en él. De hecho, éste ha sido desde la antigüedad un conocimiento que, de manera intuitiva, han sostenido por igual especialistas y legos. La incógnita es: ¿en qué forma se ejerce esa influencia? ¿cuáles son los mecanismos biológicos que la hacen factible? Hace sólo unas cuantas décadas, la biomedicina pudo responder: una de las vías a través de las cuales podría verificarse tal interacción es la función inmunológica. El sistema inmunológico cumpliría un papel clave en la mediación entre el ambiente que rodea al individuo, su respuesta psicológica y su condición de salud o enfermedad.

El descubrimiento de una vía de esta naturaleza proporciona fundamento a la idea -marginal pero siempre presente a lo largo de la historia- de que existe una "comunicación" entre cuerpo y mente; equivale a encontrar una especie de "eslabón perdido", el elemento biológico en todo su carácter y magnitud; un hallazgo que daría consistencia a la cadena de atributos que definen al ser humano como un ente bio-psico-social. Se esperaría que la repercusión directa de tal descubrimiento fuera: se demuestra, desde los puntos de vista anatómico y fisiológico, que los sistemas nervioso e inmunológico mantienen un intercambio constante; puesto que el sistema inmunológico participa de manera importante en la defensa del organismo contra las agresiones de su medio y en la conservación de la homeostasis, la salud y la enfermedad

reflejan los mensajes recibidos desde el sistema nervioso; la existencia de un componente psicológico en la etiología de la enfermedad adquiere legitimidad científica.

Razonar así equivaldría a adoptar un enfoque integrador, que reconocería al individuo no sólo como un ser biológico sino también psicológico y concedería importancia a su ambiente familiar y social. Pero esta visión integradora sólo puede basarse en una concepción filosófico-antropológica que otorgue sentido a los abundantes hallazgos de las ciencias básicas. En el mundo moderno, la ciencia y la tecnología han ido desplazando a los valores filosóficos y religiosos. La salud se define como la ausencia de enfermedad, y el combate contra ésta guía los esfuerzos de los científicos y absorbe los recursos de la sociedad.

En nuestro siglo encontró su culminación el rompimiento con la idea de la salud como resultado de la armonía entre el individuo y su medio. Dos características del modelo médico predominante en Occidente tienden a oponerle a esta filosofía de la salud como equilibrio. Una es su creciente especialización: hacia campos cada vez más particulares del conocimiento médico y del desempeño profesional (clínica, investigación, docencia). La segunda es la tecnologización, también en aumento. Ambas características, que pueden significar progreso, también pueden acentuar la índole iatrogénica y deshumanizadora de esta práctica médica (Viniegra Velázquez, 1991).

De tal modo, muchos supuestos problemas médicos son, en realidad, problemas sociales. Dichos problemas van desde la adopción de un modelo médico inapropiado, como sucede en nuestro país: mientras la mayoría de la población enfrenta las "enfermedades de la pobreza", la mayor parte de los recursos de la sociedad se canalizan a centros de alta especialización donde se atienden padecimientos crónico-degenerativos, las "enfermedades de la vida moderna"; hasta el gran problema, el esencial, de nuestra sociedad occidental: se ha abandonado la búsqueda del sentido mismo de la vida, de los valores propiamente humanos.

La medicina no debe concebirse sólo como una ciencia; también tiene que ser una filosofía para poder ir "más allá de las ciencias exactas, por cuanto ha de abarcar no sólo al hombre como máquina viva, sino las aspiraciones colectivas de la humanidad". La salud y la felicidad son conceptos que trascienden lo biológico. Aunque no pueda sometérseles al escrutinio científico, las metas de cada individuo, sus valores más preciados, subordinan a sus necesidades biológicas "e incluso, a veces, son la antítesis de la utilidad biológica" (Dubos, 1986).

TEXTOS CONSULTADOS

Adelman, D.C., Saltiel, E. y Klinenberg, J.R. (1986), The neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: an overview, Seminars in Arthritis and Rheumatism, vol. 15, núm. 3, pp. 185-199.

Ader, R., ed., (1981), Psychoneuroimmunology, Academic Press, San Diego.

Ader, R. y Cohen, N. (1975), Behaviorally conditioned immunosuppression, Psychosomatic Medicine, vol. 37, núm. 4, pp. 333-340.

Ader, R. y Cohen, N. (1982), Behaviorally conditioned immunosuppression and murine systemic lupus erythematosus, Science, vol. 215, 19 marzo, pp. 1534-1536.

Ader, R. y Cohen, N. (1985), CNS-immune system interactions: conditioning phenomena, Behavioral and Brain Sciences, vol. 8, pp. 379-394.

Ader, R. y Cohen, N. (1991), The influence of conditioning on immune responses, R. Ader, D.L. Felten y N. Cohen, eds., Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 611-646.

Ader, R. y Cohen, N. (1993), Psychoneuroimmunology: conditioning and stress, Annual Review of Psychology, vol. 44, pp. 53-85.

Ader, R., Felten, D.L. y Cohen, N., eds. (1991), Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego.

Ader, R., Grotta, L.J., Moynihan, J.A. y Cohen, N. (1991), Behavioral adaptations in autoimmune disease-susceptible mice, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 685-708.

Ader, R., Kelly, K., Moynihan, J.A., Grotta, L.J. y Cohen, N. (1993), Conditioned enhancement of antibody production using antigen as the unconditioned stimulus, Brain, Behavior, and Immunity, vol. 7, pp. 334-343.

Adler, N. y Matthews, K. (1994), Health psychology: why do some people get sick and some stay well?, Annual Review of Psychology, vol. 45, pp. 229-259.

Alatorre, J., Luna, R. y Castro, A. (1997), Psicología y SIDA. Base de datos, núm. 1, Centro de Documentación, Facultad de Psicología, UNAM, México.

- Altshuler, S., Plaeger-Marshall, S., Richeimer, S. Daniels, M. y Baxter Jr., L.R. (1989), Lymphocyte function in major depression, Acta Psychiatrica Scandinava, vol. 80, pp. 132-136.
- Amsterdam, J.D., Henle, W., Winokur, A., Wolkovitz, O.M., Pickar, D. y Paul, S.M. (1986), Serum antibodies to Epstein-Barr virus in patients with major depressive disorder, American Journal of Psychiatry, vol. 143, núm. 12, pp. 1593-1596.
- Anderson, C.A. y Maiback, E.W. (1996), Predicting condom use in african american STD patients: the role of two types of outcome expectations, Journal of Applied Social Psychology, vol. 26, núm. 17, pp. 1495-1509.
- Antoni, M.H., Schneiderman, N., Fletcher, M.A., Goldstein, D.A., Ironson, G. y Laperriere, A. (1990), Psychoneuroimmunology and HIV-1, Journal of Consulting and Clinical Psychology, vol. 58, núm. 1, pp. 38-49.
- Bachen, E.A., Manuck, S.B., Marsland, A.L., Cohen, S., Malkoff, S.B., Muldoon, M.F. y Rabin, B.S. (1992), Lymphocyte subset and cellular immune responses to a brief experimental stressor, Psychosomatic Medicine, vol. 54, pp. 673-679.
- Baker, G.H.B. (1987), Psychological factors and immunity, Journal of Psychosomatic Research, vol. 31, núm. 1, pp. 1-10.
- Bartrop, R.W., Luckhurst, E., Lazarus, L. y Kiloh, L.G. (1977), Depressed lymphocyte function after bereavement, Lancet, 16 abril, pp. 834-836.
- Batchelor, W.F. (1984), AIDS: a public health and psychological emergency, American Psychologist, vol. 39, núm. 11, pp. 1277-1284.
- Bayés, R. (1988), Factores psicológicos en la prevención, etiología y evolución del SIDA, Revista Mexicana de Psicología, vol. 5, núm. 2, pp. 203-210.
- Beckham, J.C., Gustafson, D.J., May, J.G. y Annis, L.V. (1987), Stress and rheumatoid arthritis: can a cognitive coping model help explain a link?, Seminars in Arthritis and Rheumatism, vol. 17, núm. 2, pp. 81-89.
- Berczi, I. y Nagy, E. (1991), Effects of hypophysectomy on immune function, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 339-375.
- Bernton, E.W., Bryant, H.V. y Holaday, J.W. (1991), Prolactin and immune function, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 403-428.

Besedovsky, H.O. y Del Rey, A. (1991), Physiological implications of the immune-neuro-endocrine network, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 589-608.

Besedovsky, H., Del Rey, A., Sorkin, E., Da Prada, M., Burri, R. y Honegger, C. (1983), The immune response evokes changes in brain noradrenergic neurons, Science, vol. 221, 5 agosto, pp. 564-566.

Biondi, M., Peronti, M., Pacitti, E., Pancheri, P., Pacifici, R., Altieri, I., Paris, L. y Zuccaro, P. (1994), Personality, endocrine and immune changes after eight months in healthy individuals under normal daily stress, Psychotherapy and Psychosomatics, vol. 62, pp. 176-184.

Blaney, N.T., Goodkin, K., Morgan, R.O., Feaster, D., Millon, C., Szapocznik, J. y Eisdorfer, C. (1991), A stress-moderator model of distress in early HIV-1 infection: concurrent analysis of life events, hardiness and social support, Journal of Psychosomatic Research, vol. 35, núm. 2-3, pp. 297-305.

Bloom, B.L., Asher, S.J. y White, S.W. (1978), Marital disruption as a stressor: a review and analysis, Psychological Bulletin, vol. 85, núm. 4, pp. 867-894.

Bohus, B. y Koolhaas, J.M. (1991), Psychoimmunology of social factors in rodents and other subprimate vertebrates, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 807-830.

Bootzin, R.R. (1997), Examining the theory and clinical utility of writing about emotional experiences, Psychological Science, vol. 8, núm. 3, pp. 167-169.

Boyce, W.T., Chesney, M., Alkon, A., Tschann, J.M., Adams, S., Chesterman, B., Cohen, F., Kaiser, P., Folkman, S. y Wara, D. (1995), Psychobiologic reactivity to stress and childhood respiratory illnesses: results of two prospective studies, Psychosomatic Medicine, vol. 57, pp. 411-422.

Bovbjerg, D.H., Redd, W.H., Maier, L.A., Holland, J.C., Lesko, L.M., Niedzwiecki, D., Rubin, S.C. y Hakes, T.B. (1990), Anticipatory immune suppression and nausea in women receiving cyclic chemotherapy for ovarian cancer, Journal of Consulting and Clinical Psychology, vol. 58, núm. 2, pp. 153-157.

Bradley, L.A. (1989), Psychosocial factors and disease outcomes in rheumatoid arthritis: old problems, new solutions, and a future agenda, Arthritis and Rheumatism, vol. 32, núm. 12, pp. 1611-1614.

Brito, A. (1998), Del optimismo a la cautela, Letra S. Salud. sexualidad, SIDA, suplemento La Jornada, núm. 25, 6 agosto, México.

Brosschot, J.F., Benschop, R.J., Godaert, G.L.R., Olf, M., De Smet, M., Heijnen, C.B. y Ballieux, R.E. (1994), Influence of life stress on immunological reactivity to mild psychological stress, Psychosomatic Medicine, vol. 56, pp. 216-224.

Buske-Kirschbaum, A., Kirschbaum, C., Stierle, H., Lehnert, H. y Hellhammer, D. (1992), Conditioned increase of natural killer cell activity (NKCA) in humans, Psychosomatic Medicine, vol. 54, pp. 123-132.

Camara, E.G. y Danao, T.C. (1989), The brain and the immune system: a psychosomatic network, Psychosomatics, vol. 30, núm. 2, pp. 140-146.

Carbotte, R.M., Denburg, S.D. y Denburg, J.A. (1986), Prevalence of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus, Journal of Nervous and Mental Disease, vol. 174, núm. 6, pp. 357-364.

Carr, D.J.J. y Blalock, J.E. (1991), Neuropeptide hormones and receptors common to the immune and neuroendocrine systems: bidirectional pathway of intersystem communication, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 573-588.

Chrousos, G.P. y Gold, P.W. (1992), The concepts of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioral homeostasis, Journal of the American Medical Association, vol. 267, núm. 9, pp. 1244-1252.

Cohen, S. y Herbert, T.B. (1996), Health psychology: psychological factors and physical disease from the perspective of human psychoneuroimmunology, Annual Review of Psychology, vol. 47, pp. 113-142.

Cohen, S. y Manuck, S.B. (1995), Stress, reactivity, and disease, Psychosomatic Medicine, vol. 57, pp. 423-426.

Cohen, S. y Williamson, G.M. (1991), Stress and infectious disease in humans, Psychological Bulletin, vol. 109, núm. 1, pp. 5-24.

Cole, A.W., Kemeny, M., Taylor, S.E., Visscher, B.R. y Fahey, J.L. (1996), Accelerated course of human immunodeficiency virus infection in gay men who conceal their homosexual identity, Psychosomatic Medicine, vol. 58, pp. 219-231.

Cottraux, J. (1993), Behavioral psychotherapy applications in the medically ill, Psychotherapy and Psychosomatics, vol. 60, pp. 116-128.

Cover, H. y Irwin, M. (1994), Immunity and depression: insomnia, retardation, and reduction of natural killer cell activity, Journal of Behavioral Medicine, vol. 17, núm. 2, pp. 217-223.

Crnic, L.S. (1991), Behavioral consequences of virus infection, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 749-769.

Darko, D.F., Lucas, A.H., Gillin, J.C., Carig Risch, S., Golshan, S., Hamburger, R.N., Silverman, M.B. y Janowsky, D.S. (1988), Age, cellular immunity and the HP axis in major depression, Progress in Neuro-Psychopharmacological and Biological Psychiatry, vol. 12, núm. 5, pp. 713-720.

Del Río Chiriboga, C. y Rico, B. (1996), Prevención de la transmisión sexual: evaluación y perspectivas, SIDA-ETS, vol. 2, núm. 2, pp. 47-54.

Díaz-Loving, R. y Alfaro Martínez, L.B. (1995), Factores psicosociales relacionados con el contagio de VIH en estudiantes de preparatoria, Revista Interamericana de Psicología, vol. 29, núm. 2, pp. 215-226.

Dominguez T., B. y Montes M., J. (1998), Psicoimmunología: procesos psicológicos, inmunosupresión y efectos en la salud (en prensa).

Dominguez, B., Valderrama, P., Meza, M.A., Pérez, S.L., Silva, A., Martínez, G., Méndez, V.M. y Olvera, Y. (1995), The roles of disclosure and emotional reversal in clinical practice, J.W. Pennebaker, ed., Emotion, disclosure, and health, American Psychological Association, Washington, D.C., pp. 255-270.

Dorian, B. y Garfinkel, P. (1987), Stress, immunity, and illness. A review, Psychological Medicine, vol. 17, pp. 393-407.

Dubos, R. (1986), El espejismo de la salud, Fondo de Cultura Económica, México.

Dworkin, R.H., Harstein, G., Rosner, H.L., Walther, R.R., Sweeney, E.W. y Brand, L. (1992), A high-risk method for studying psychosocial antecedents of chronic pain: the prospective investigation of herpes zoster, Journal of Abnormal Psychology, vol. 101, núm. 1, pp. 200-205.

Dyck, D.G. y Greenberg, A.H. (1991), Immunopharmacological tolerance as a conditioned response: dissecting the brain-

immune pathways, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 663-684.

Esterling, B. y Rabin, B.S. (1987), Stress-induced alteration of T-lymphocyte subsets and humoral immunity in mice, Behavioral Neuroscience, vol. 101, núm. 1, pp. 115-119.

Estrada, J.L. (1996), Comentario a: Viral dynamics of HIV: implications for drug development and therapeutic strategies [D. Havlir y D. Richman, Annals of Internal Medicine, 124 (11), 1996], SIDA-ETS, vol. 2, núm. 4, pp. 169-170.

Evans, D.L., Pedersen, C.A. y Folds, J.D. (1988), Major depression and immunity: preliminary evidence of decreased natural killer cell populations, Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, vol. 12, núm. 5, pp. 739-748.

Felten, S.Y. y Felten, D.L. (1991), Innervation of lymphoid tissue, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 27-61.

Felten, D.L., Cohen, N., Ader, R., Felten, S.Y., Carlson, S.L. y Roszman, T.L. (1991), Central neural circuits involved in neural-immune interactions, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 3-25.

Fernández Teruel, A., Roca, M., Ugarte, B. y Muntaner, C. (1988?), El asma y variables psicosociales. El alcance de su relación. Puntualizaciones a partir de la psiconeuroinmunología, Psiquis, vol. IX, pp. 30-36.

Forster, M.J. y Lal, H. (1991), Autoimmunity and cognitive decline in aging and Alzheimer's disease, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, 709-748.

García Tamayo, F. y Ocampo Lujano, A. (1991), Interacciones entre los sistemas inmunitario y gonadal, Ciencia, vol. 42, pp. 155-169.

García Tamayo, F., Fierro, L. y Lastra, M.D. (1991), Inducción y recuperación del desgaste inmunológico, Boletín del Hospital Infantil de México, vol. 48, núm. 8, pp. 559-564.

García Tamayo, F., Fierro, L. y Rivera, R. (1992), Oral tolerance impairment in mice with staphylococci-induced wasting syndrome, Archives of Medical Research, vol. 23, núm. 2, pp. 33-37.

García Tamayo, F., Terrazas Valdés, L.I., Malpica López, N. y Bonifaz Alonso, L. (1996), Bacterial translocation and

wasting in stressed mice, Archives of Medical Research, vol. 27, núm. 2, pp. 115-121.

Glaser, R., Kiecolt-Glaser, J.K., Stout, J.C., Tarr, K.L., Speicher, C.E. y Holliday, J.E. (1985), Stress-related impairments in cellular immunity, Psychiatry Research, vol. 16, pp. 233-239.

Glaser, R., Pearson, G.R., Bonneau, R.H., Esterling, B.A., Atkinson, C. y Kiecolt-Glaser, J.K. (1993), Stress and the memory T-cell response to the Epstein-Barr virus in healthy medical students, Health Psychology, vol. 12, núm. 6, pp. 435-442.

Glass, D.C. (1989), Psychology and health: obstacles and opportunities, Journal of Applied Social Psychology, vol. 19, núm. 14, pp. 1145-1163.

Goetzl, E.J., Turck, C.W. y Sreedharan, S.P. (1991), Production and recognition of neuropeptides by cells of the immune system, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 263-282.

Goodkin, K., Blaney, N.T., Feaster, D., Fletcher, M.A., Baum, M.K., Mantero Atienza, E., Klimas, N.G., Millon, C., Szapocznik, J. y Eisdorfer, C. (1992), Active coping style is associated with natural killer cell cytotoxicity in asymptomatic HIV-1 seropositive homosexual men, Journal of Psychosomatic Research, vol. 36, núm. 7, pp. 635-650.

Gorczynski, R.M. (1991), Conditioned immunosuppression: analysis of lymphocytes and host environment of young and aged mice, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 647-662.

Grubber, B.L., Hersh, S.P., Hall, N.R.S., Waletzky, L.R., Kunz, J.F., Carpenter, J.K., Kverno, K.S. y Weiss, S.M. (1993), Biofeedback and Self-Regulation, vol. 18, núm. 1, pp. 1-22.

Hadden, J.W., Hadden, E.M. y Coffey, R.G. (1991), First and second messengers in the development and function of thymus-dependent lymphocytes, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 529-560.

Halvorsen, R. y Vassend, O. (1987), Effects of examination stress on some cellular immunity functions, Journal of Psychosomatic Research, vol. 31, núm. 6, pp. 693-701.

Hanly, J.G., Fisk, J.D., Sherwood, G., Jones, E., Verrier Jones, J. y Eastwood, B. (1992), Cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus, Journal of Rheumatology, vol. 19, núm. 4, pp. 562-567.

Hawley, D.J. y Wolfe, F. (1988), Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study of 400 patients, Journal of Rheumatology, vol. 15, núm. 6, pp. 932-941.

Hall, N.R.S., O'Grady, M.P. y Farah Jr., J.M. (1991), Thymic hormones and immune function: mediation via neuroendocrine circuits, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 515-528.

Heijnen, C.J., Kavelaars, A. y Ballieux, R.E. (1991), Corticotropin-releasing hormone and proopiomelanocortin-derived peptides in the modulation of immune function, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 429-446.

Hein, K. (1998), Aligning science with politics and policy in HIV prevention, Science, vol. 280, 19 junio, pp. 1905-1906.

Hickey, W.F. (1991), T Lymphocyte entry and antigen recognition in the central nervous system, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 149-175.

Hickie, I., Hickie, C., Lloyd, A., Silove, D. y Wakefield, D. (1993), Impaired in vivo immune responses in patients with melancholia, British Journal of Psychiatry, vol. 162, pp. 651-657.

Irwin, M., Patterson, T., Smith, T.L., Caldwell, C., Brown, S.A., Gillin, J.C. y Grant, I. (1990), Reduction of immune function in life stress and depression, Biological Psychiatry, vol. 27, pp. 22-30.

Jamner, L.D., Schwartz, G.E. y Leigh, H. (1988), The relationship between repressive and defensive coping styles and monocyte, eosinophile, and serum glucose levels: support for the opioid peptide hypothesis of repression, Psychosomatic Medicine, vol. 50, pp. 567-575.

Jemmott, J.B., Borysenko, M., Chapman, R., Borysenko, J.Z., McClelland, D.C., Meyer, D. y Benson, H. (1983), Academic stress, power motivation, and decrease in secretion of salivary secretory immunoglobulin A, Lancet, vol. I, núm. 8339, 25 junio, pp. 1400-1402.

Joffe, R.T., Wolkowitz, O.M., Rubinow, D.R., Denicoff, K., Tsokos, G. y Pillemer, S. (1988), Alternate-day corticosteroid treatment, mood and plasma HVA in patients with systemic lupus erythematosus, Neuropsychobiology, vol. 19, pp. 17-19.

Kaplan, H.I. y Sadock, B.J., eds. (1989), Comprehensive textbook of psychiatry, 5a. ed., Williams and Wilkins, Maryland, vol. 1.

Kasl, S.V., Evans, A.S. y Niederman, J.C. (1979), Psychosocial risk factors in the development of infectious mononucleosis, Psychosomatic Medicine, vol. 41, núm. 6, pp. 445-466.

Keller, S.E., Schleifer, S.J. y Demetrikopoulos, M.K. (1991), Stress-induced changes in immune function in animals: hypothalamo-pituitary-adrenal influences, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 771-787.

Kelley, K.W. (1991), Growth hormone in immunobiology, Psychneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 377-402.

Kemeny, M.E. (1994), Psychoneuroimmunology of HIV infection, Psychiatric Clinics of North America, vol. 17, núm. 1, pp. 55-68.

Kemeny, M.E. (1994), Stressful events, psychological responses, and progression of HIV infection, J.K. Kiecolt-Glaser y R. Glaser, eds., Handbook of human stress and immunity, Academic Press, San Diego, pp. 245-266.

Kemeny, M.E., Weiner, H., Duran, R., Taylor, K.E., Visscher, B. y Fahey, J.L. (1995), Immune system changes after the death of a partner in HIV-positive gay men, Psychosomatic Medicine, vol. 57, pp. 547-554.

Kiecolt-Glaser, J.K. y Glaser, R. (1991), Stress and immune function in humans, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 849-867.

Kiecolt-Glaser, J.K. y Glaser, R. (1992), Psychoneuroimmunology: can psychological interventions modulate immunity?, Journal of Consulting and Clinical Psychology, vol. 60, núm. 4, pp. 569-575.

Kiecolt-Glaser, J.K. y Glaser, R. (1995), Psychoneuroimmunology and health consequences: data and shared mechanisms, Psychosomatic Medicine, vol. 57, pp. 269-274.

Kiecolt-Glaser, J.K., y Glaser, R., eds. (1994), Handbook of human stress and immunity, Academic Press, San Diego.

Kiecolt-Glaser, J.K., Fisher, D., Ogrocki, P., Stout, J.C., Speicher, C.E. y Glaser, R. (1987), Marital quality, marital disruption, and immune function, Psychosomatic Medicine, vol. 49, núm. 1, pp. 13-34.

Kiecolt-Glaser, J.K., Glaser, R., Shuttleworth, E.C., Dyer, C.S., Ogrocki, P. y Speicher, C.E. (1987), Chronic stress and immunity in family caregivers of Alzheimer's disease victims, Psychosomatic Medicine, vol. 49, pp. 523-535.

King, D.J. y Cooper, S.J. (1989), Viruses, immunity and mental disorder, British Journal of Psychiatry, vol. 154, pp. 1-7.

King, D.J., Cooper, S.J., Earle, J.A.P. et al. (1985), A survey of serum antibodies to eight common viruses in psychiatric patients, British Journal of Psychiatry, vol. 147, pp. 137-144.

Kornblit, A.L., Mendes Diz, A.M., Ubillos, S. y Páez, D. (1996), Percepción del riesgo y conductas preventivas en relación con el embarazo y el SIDA en estudiantes de secundaria, Revista Interamericana de Psicología, vol. 30, núm. 2, pp. 245-262.

Kwong, P.D., Wyatt, R., Robinson, J., Sweet, R.W., Sodroski, J. y Hendrickson, W.A. (1998), Structure of an HIV gp 120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody, Nature, vol. 393, 18 junio, pp. 648-659.

Ledoux, J. (1996), The emotional brain. The mysterious underpinnings of emotional life, Simon and Schuster, New York.

Letra S (1998a), Carga viral: la presencia del VIH en la sangre, suplemento La Jornada, núm. 19, 5 febrero.

Letra S (1998b), El esforzado embate de los virus y los prejuicios, suplemento La Jornada, núm. 20, 5 marzo.

Letra S (1998c), Grupos vulnerables, suplemento La Jornada, núm. 19, 5 febrero.

Letra S (1998d), La lucha por el alma de los niños, suplemento La Jornada, núm. 26, 3 septiembre.

Letra S (1998e), Los días difíciles del combate antiviral, suplemento La Jornada, núm. 20, 5 marzo.

Letra S (1998f), Medicamentos, suplemento La Jornada, núm. 18, 8 enero.

Letvin, N.L. (1998), Progress in the development of an HIV-1 vaccine, Science, vol. 280, 19 junio, pp. 1875-1880.

Levy, J. (1998), Ficción y realidad del avance terapéutico, Letra S, suplemento La Jornada, núm. 19, 5 febrero.

Liguori, A.L. (1998), Respuesta global a la crisis. Las disparidades pendientes, Letra S, suplemento La Jornada, núm. 25, 6 agosto.

Locke, S.E., Kraus, L., Leserman, J., Hurst, M.W., Heisel, J.S. y Williams, R.M. (1984), Life change stress, psychiatric symptoms, and natural killer cell activity, Psychosomatic Medicine, vol. 46, núm. 5, pp. 441-453.

Lyon, M.L. (1993), Psychoneuroimmunology: the problem of the situatedness of illness and the conceptualization of healing. Special issue: Bio-politics: the anthropology of the new genetics and immunology, Culture, Medicine, and Psychiatry, vol. 17, núm. 1, pp. 77-97.

Luborsky, L., Mintz, J., Brightman, V. y Katcher, A.H. (1976), Herpes simplex virus and moods: a longitudinal study, Journal of Psychosomatic Research, vol. 20, pp. 543-548.

Lutgendorf, S.K., Antoni, M.H., Ironson, G., Starr, K., Costello, N., Zuckerman, M., Klimas, N., Fletcher, M.A. y Schneiderman, N. (1998), Changes in cognitive coping skills and social support during cognitive behavioral stress management intervention and distress outcomes in symptomatic human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive gay men, Psychosomatic Medicine, vol. 60, pp. 204-214.

Lloyd, R. (1987), Explorations in psychoneuroimmunology, Grune and Stratton, Orlando.

Madden, K.S. y Livnat, S. (1991), Catecholamine action and immunologic reactivity, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 283-310.

Maestroni, G.J.M. y Conti, A. (1991), Role of the pineal neurohormone melatonin in the psycho-neuroendocrine-immune network, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 495-513.

Magis Rodríguez, C. (1997), Comentario a: The condom use is effective: the Program Condom at 100% in Thailand, SIDA-ETS, vol. 3, núm. 1, pp. 25-26.

Maier, S.F., Watkins, L.R. y Fleshner, M. (1994), Psychoneuroimmunology. The interface between behavior, brain, and immunity, American Psychologist, vol. 49, núm. 12, pp. 1004-1017.

Martin, J.L. y Vance, C.S. (1984), Behavioral and psychosocial factors in AIDS, American Psychologist, vol. 39, núm. 11, pp. 1303-1308.

McCrudden, A.B. y Stimson, W.H. (1991), Sex hormones and immune function, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 475-493.

McGillis, J.P., Mitsuhashi, M. y Payan, D.G. (1991), Immunologic properties of substance P, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 209-223.

Meyer, T.J. y Mark, M.M. (1995), Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments, Health Psychology, vol. 14, núm. 2, pp. 101-108.

Mikawa, J.A., Morones, P.A., Gómez, A., Case, H.L., Olsen, D. y Gonzales-Huss, M.J. (1992), Cultural practices of hispanics: implications for the prevention of AIDS, Hispanic Journal of Behavioral Sciences, vol. 14, núm. 4, pp. 421-433.

Montaner, J.S.G. (1998), Avances terapéuticos y desigualdad social, Letra S, suplemento La Jornada, núm. 25, 6 agosto.

Moss, R.B., Moss, H.B. y Peterson, R. (1989), Microstress, mood, and natural killer cell activity, Psychosomatics, vol. 30, núm. 3, pp. 279-283.

Mrazek, D.A. y Klinnert, M. (1991), Asthma: psychoneuroimmunologic considerations, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 1013-1035.

Munck, A. y Guyre, P.M. (1991), Glucocorticoids and immune function, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 447-474.

Nava Rivera, A. (1997), Psicología e inmunidad, Temas de neurociencias y psicología, UNAM, México, pp. 21-99.

Nolen-Hoeksema, S., McBride, A. y Larson, J. (1997), Rumination and psychological distress among bereaved partners, Journal of Personality and Social Psychology, vol. 72, núm. 4, pp. 855-862.

O'Grady, M.P. y Hall, N.R.S. (1991), Long-term effects of neuroendocrine-immune interactions during early development, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 561-572.

Organista, K.C., Balls Organista, P., García de Alba G., J.E. (1997), Psychosocial predictors of condom use in mexican migrant laborers, Interamerican Journal of Psychology, vol. 31, núm. 1, pp. 77-90.

Ortiz Quezada, F. (1986), La medicina y el hombre, Universidad Autónoma Metropolitana, México.

Ostrow, D.G. (1996), The search for the elusive psychosocial modulators of human immunodeficiency virus disease progression, Psychosomatic Medicine, vol. 58, pp. 232-233.

Ottaway, C.A. (1991), Vasoactive intestinal peptide and immune function, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 225-262.

Panebianco, S. y Rico, B. (1996), ¿Es verdad que el SIDA ya es curable?, SIDA-ETS, vol. 2, núm. 3, pp. 115-123.

Pennebaker, J.W. (1995), Emotion, disclosure, and health, American Psychological Association, Washington, D.C.

Pennebaker, J.W. (1997), Writing about emotional experiences as a therapeutic process, Psychological Science, vol. 8, núm. 3, pp. 162-166.

Perrin, L. y Telenti, A. (1998), HIV treatment failure: testing for HIV resistance in clinical practice, Science, vol. 280, 19 junio, pp. 1871-1872.

Perry, S., Fishman, B., Jacobsberg, L. y Frances, A. (1992), Relationships over 1 year between lymphocyte subsets and psychosocial variables among adults with infection by human immunodeficiency virus, Archives of General Psychiatry, vol. 49, pp. 396-401.

Petrie, K.J., Booth, R.J. y Davidson, K.P. (1995), Repression, disclosure, and immune function: recent findings and methodological issues, J.W. Pennebaker, ed., Emotion, disclosure, and health, American Psychological Association, Washington, D.C., pp. 223-237.

Phoolcharoen, W. (1998), HIV/AIDS prevention in Thailand: success and challenges, Science, vol. 280, 19 junio, pp. 1873-1874.

Piot, P. (1998), The science of AIDS: a tale of two worlds, Science, vol. 280, 19 junio, pp. 1844-1845.

Rabkin, J.G., Johnson, J., Lin, S., Lipsitz, J.D., Remien, R.H., Williams, J.B.W. y Gorman, J.M. (1997), Psychopathology in male and female HIV-positive and negative injecting drug users: longitudinal course over 3 years, AIDS, vol. 11, núm. 4, pp. 507-515.

Rabkin, J.G., Williams, J.B.W., Remien, R.H., Goetz, R., Kertzner, R. y Gorman, J.M. (1991), Depression, distress, lymphocyte subsets, and human immunodeficiency virus symptoms on two occasions in HIV-positive homosexual men, Archives of General Psychiatry, vol. 48, pp. 111-119.

Reichlin, S. (1993), Neuroendocrine-immune interactions, New England Journal of Medicine, vol. 329, núm. 17, pp. 1246-1253.

Reynaert, C., Janne, P., Bosly, A., Staquet, P., Zdanowicz, N., Vause, M., Chatelain, B. y Lejeune, D. (1995), From health locus of control to immune control: internal locus of control has a buffering effect on natural killer cell activity decrease in major depression, Acta Psychiatrica Scandinavica, vol. 92, pp. 294-300.

Reyes García, M.G., Terrazas Valdés, L.I. y García Tamayo, F. (1996), Infecciones, estrés e inmunidad, Ciencia y Desarrollo, vol. XXII, núm. 130, pp. 47-51.

Roitt, I.M., Brostoff, J. y Male, D.K. (1994), Inmunología, Ediciones Científicas y Técnicas, Barcelona.

Roszman, T.L. y Carlson, S.L. (1991), Neurotransmitters and molecular signaling in the immune response, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 311-335.

Schiffer, R.B. y Hoffman, S.A. (1991), Behavioral sequelae of autoimmune disease, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 1037-1066.

Schleifer, S.J., Keller, S.E., Bond, R.N., Cohen, J. y Stein, M. (1989), Major depressive disorders: role of age, sex, severity and hospitalization, Archives of General Psychiatry, vol. 46, pp. 81-87.

Schneiderman, N., Antoni, M., Ironson, G., Klimas, N., LaPerriere, A., Kumar, M., Esterling, B. y Fletcher, M.A. (1994), HIV-1, immunity, and behavior, J.K. Kiecolt-Glaser y R. Glaser, eds., Handbook of human stress and immunity, Academic Press, San Diego, pp. 267-300.

Schwartz, G.E. y Kline, J.P. (1995), Repression, emotional disclosure, and health: theoretical, empirical, and clinical considerations, J.W. Pennebaker, ed., Emotion, disclosure, and health, American Psychological Association, Washington, D.C., pp. 177-193.

Science (1998), Revealing HIV's T cell passkey, vol. 280, 19 junio, pp. 1833-1834.

Shavit, Y. (1991), Stress-induced immune modulation in animals: opiates and endogenous opioid peptides, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 789-806.

SIDA-ETS (1996), Nuevos medicamentos para la infección por VIH, vol. 2, núm. 4, pp. 147-149.

Snyder, B.K., Roghmann, K.J. y Sigal, L.H. (1993), Stress and psychosocial factors: effects of primary cellular immune response, Journal of Behavioral Medicine, vol. 16, núm. 2, pp. 145-161.

Solomon, G.F. (1981), Immunologic abnormalities in mental illness, R. Ader (ed.), Psychoneuroimmunology, Academic Press, New York, pp. 259-275.

Solomon, G.F. (1993), Whither psychoneuroimmunology? A new era of immunology, of psychosomatic medicine, and of neuroscience, Brain, Behavior, and Immunity, vol. 7, pp. 352-366.

Solomon, G.F. y Benton, D. (1994), Psychoneuroimmunologic aspects of aging, J.K. Kiecolt-Glaser y R. Glaser, eds., Handbook of human stress and immunity, Academic Press, San Diego, pp. 341-363.

Solomon, G.F. y Moos, R.H. (1964), Emotions, immunity, and disease, Archives of General Psychiatry, vol. 11, pp. 657-674.

Solomon, G.F., Kemeny, M.E. y Temoshok, L. (1991), Psychoneuroimmunologic aspects of human immunodeficiency virus infection, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 1081-1113.

Soto Ramírez, L.E. (1996), Presente y futuro de las vacunas para la prevención de la infección por el VIH, SIDA-ETS, vol. 2, núm. 3, pp. 94-103.

Stein, M. (1989), Stress, depression, and the immune system, Journal of Clinical Psychiatry, vol. 50, núm. 5, pp. 35-40.

Stein, M., Miller, A.H. y Trestman, R.L. (1991a), Depression and the immune system, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 897-930.

Stein, M., Miller, A.H. y Trestman, R.L. (1991b), Depression, the immune system, and health and illness: findings in search of meaning, Archives of General Psychiatry, vol. 48, pp. 171-177.

Sternberg, E.M. y Gold, P.W. (1997), The mind-body interaction in disease, Scientific American, Special Issue, vol. 7, núm. 1.

Stone, A.A., Neale, J.M., Cox, D.S., Napoli, A., Valdimarsdottir, H. y Kennedy-Moore, E. (1994), Daily events are associated with a secretory immune response to an oral antigen in men, Health Psychology, vol. 13, núm. 5, pp. 440-446.

Temple, M.T. (1993), Patterns of sexuality in a high-risk sample: results from a survey of new intakes at a county jail, Archives of Sexual Behavior, vol. 22, núm. 2, pp. 111-130.

The National Institute of Mental Health (NIMH) Multisite HIV Prevention Trial Group (1998), The NIMH multisite HIV prevention trial: reducing HIV sexual risk behavior, Science, vol. 280, 19 junio, pp. 1889-1894.

Theorell, T., Blomkvist, V., Jonsson, H., Schulman, S., Berntorp, E. y Stigendal, L. (1995), Social support and the development of immune function in human immunodeficiency virus infection, Psychosomatic Medicine, vol. 57, pp. 32-36.

Udelman, H.D. y Udelman, D.L. (1983), Current explorations in psychoneuroimmunology, American Journal of Psychotherapy, vol. XXXVII, núm. 2, pp. 210-221.

Van Dam, A.P., Wekking, E.M. y Oomen, H.A.P.C. (1991), Psychiatric symptoms as features of systemic lupus erythematosus, Psychotherapy and Psychosomatics, vol. 55, pp. 132-140.

Verbrugge, L.M. (1979), Marital status and health, Journal Marriage and the Family, mayo, pp. 267-285.

Villagrán Vázquez, G. (1993), Autopercepción de riesgo y uso del condón en estudiantes universitarios mexicanos, Revista Interamericana de Psicología, vol. 28, núm. 1, pp. 125-134.

Villagrán Vázquez, G. y Díaz Loving, R. (1992), Conocimientos sobre SIDA, prácticas sexuales y actitudes y creencias hacia el uso del condón en estudiantes universitarios, Revista Mexicana de Psicología, vol. 9, núm. 1, pp. 35-40.

Viniegra Velázquez, L. (1991), Cómo acercarse a la medicina, CNCA-Noriega Limusa, México.

Wallace, D.J. (1987), The role of stress and trauma in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, Seminars in Arthritis and Rheumatism, vol. XVI, núm. 3, pp. 153-157.

Weiner, H. (1991), Social and psychobiological factors in autoimmune disease, Psychoneuroimmunology, 2a. ed., Academic Press, San Diego, pp. 955-1011.

Wekking, E.M., Vingerhoets, A.J.J.M., Van Dam, A.P., Nossent, J.C. y Swaak, A.J.J.G. (1991), Daily stressors and systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis. First findings, Psychotherapy and Psychosomatics, vol. 55, pp. 108-113.

Wekking, E.M., Nossen, J.C., Van Dam, A.P. y Swaak, A.J.J.G. (1991), Cognitive and emotional disturbances in systemic lupus erythematosus, Psychotherapy and Psychosomatics, vol. 55, pp. 126-131.

Wellenkamp, J. (1995), Cultural similarities and differences regarding emotional disclosure: some examples from Indonesia and the Pacific, J.W. Pennebaker, ed., Emotion, disclosure, and health, American Psychological Association, Washington, D.C., pp. 293-311.

Wyatt, R. y Sodroski, J. (1998), The HIV-1 envelope glycoproteins: fusogens, antigens, and immunogens, Science, vol. 280, 19 junio, pp. 1884-1888.

Zorrilla, E.P., McKay, J.R., Luborsky, L. y Schmidt, K. (1996), Relation of stressors and depressive symptoms to clinical progression of viral illness, American Journal of Psychiatry, vol. 153, núm. 5, pp. 626-635.