

INTRODUCCIÓN A LA PSICONEUROINMUNOLOGÍA.

UNA APROXIMACIÓN HOLÍSTICA DE LA SALUD

Edwin Castiblanco Piñeros

Diplomado en Psicología de la Salud

Universidad de La Sabana

Chía, Agosto 2007

Resumen

La psiconeuroinmunología (PNI) estudia las complejas interacciones entre la conducta y los sistemas, nervioso central, inmune y endocrino. El presente artículo tiene como objetivo brindar una introducción general al estudio de la PNI a todos los profesionales interesados en esta área y en especial a los psicólogos. Para esto se hizo una revisión teórica sobre el tema en revistas científicas, libros y otras fuentes especializadas. Se describe la relación del modelo biopsicosocial de la salud y la PNI, se presenta una definición de esta ciencia y un pequeño recorrido a su historia. Luego se efectúa una revisión básica al funcionamiento y los componentes del sistema inmune y endocrino. Asimismo se hace un abordaje al estrés como importante variable psicológica en la investigación de la PNI y se analiza la relevancia de los factores psicosociales en el cáncer. Finalmente se hace un recuento de las perspectivas de esta ciencia y su actual desarrollo, encontrando que su estado es incipiente pero su potencial de aplicación a la salud es enorme.

Palabras clave: Psiconeuroinmunología, modelo biopsicosocial de la salud, sistema inmune, sistema endocrino, estrés, cáncer.

Abstract

The psychoneuroimmunology (PNI) studies the complex interactions between the behavior and the systems, nervous, immune and endocrine. The present article has as objective to present an introduction to the study of the PNI to all the professionals interested in this topic and special to the psychologists. For this purpose a theoretical revision of the subject was done in scientific journals, books and other specialized sources. The relationship between the biopsychosocial model of health and the PNI is described. Then, a definition of this science is given as well as a brief recount of its history. After that, a basic review to the components and functions of the immune and endocrine systems is presented. This paper provides an approach of the stress in the PNI as well as psychosocial factors in cancer. At final section a review of the perspectives of this science and its current development is presented. One of the conclusions of this revision is that the state of this discipline is incipient but its potential of application to the health is huge.

Keywords: Psychoneuroimmunology, biopsychosocial model of health, immune system, endocrine system, stress, cancer.

INTRODUCCIÓN A LA PSICONEUROINMUNOLOGÍA.

UNA APROXIMACIÓN HOLÍSTICA DE LA SALUD

“La enfermedad es el resultado no sólo de nuestros actos sino también de nuestros pensamientos.” Gandhi Monadas

Como se observa actualmente las consecuencias de la división artificial entre mente-cerebro y cuerpo son múltiples y variadas, y aunque esta separación haya colaborado de alguna forma al avance de la ciencia, a través de la estimulación de diversas líneas de investigación, también ha creado algunas limitaciones y sesgos que asimismo han entorpecido dichos avances (Vera-Villarroel, 2001). Son muchos los argumentos en contra de esta división artificial entre los que resalta el propuesto por Damasio (1994), quien planteó que el argumento de Descartes; el cual separa el cuerpo de la mente, con su tesis de que pensar es igual a ser; es falsa ya que se trata precisamente de lo contrario: en un principio fue el ser, y luego el pensar; somos, por lo tanto pensamos. Es erróneo creer que el complejo funcionamiento de la mente esta separado de la estructura biológica del organismo, porque el cerebro y el resto del cuerpo constituyen una entidad única e inseparable.

Es en las ciencias de la salud donde quizás se encuentre mucho más marcada ésta diferenciación, y donde las distintas disciplinas que se ocupan del complejo entendimiento del proceso salud-enfermedad aún trabajan paralelamente pero sin integrar su conocimiento. Asimismo son muchos los países en los que sus sistemas de salud conciben de manera separada a la salud mental y a la salud física, dando la impresión que todo lo relacionado con la mente-cerebro y sus procesos subyacentes, estuviesen separados de lo físico (Vera-Villarroel, 2001), cuando realmente no hay

estados psicológicos alterados por un lado y enfermedades por el otro, es decir, toda alteración de la mente-cerebro es una alteración del cuerpo y viceversa; por ende, todo estado psicológico alterado encierra un estado corpóreo alterado y todo estado corporal alterado incluye un estado psicológico alterado. Un claro ejemplo de esto es la infección causada por el virus de la influenza (gripa), donde además de la respuesta inmunológica habitual, se presentan alteraciones desde el punto de vista del comportamiento como la pérdida del interés entre otros. Es una conclusión evidente que en los seres humanos, el cuerpo y la mente-cerebro reacciona de manera holista ante las situaciones normales y anormales de la vida (Rincón, 2006).

La evidencia que sustenta lo anterior ha venido creciendo de manera considerable y a pesar que desde la antigüedad han sido muchos los casos en los que se ha percibido la asociación entre situaciones de estrés físico y psicológico con el origen de enfermedades, y sobre todo infecciosas, es hasta ahora con la investigación que se viene realizando desde hace unas décadas, que se ha revelado que la interacción entre el sistema nervioso central (SNC) y el organismo es mucho más dinámica y compleja de lo que se había considerado (Klinger, Herrera, Díaz, Jhann, Ávila & Tobar, 2005). La investigación de las múltiples relaciones entre las emociones y las cogniciones humanas, y la salud es un área de estudio que involucra a muchos saberes, tales como: las neurociencias, la endocrinología, la inmunología, la farmacología, la psicología, la psiquiatría, entre otros (Martínez & Fernández. 1994). Todas estas áreas del conocimiento aportan una visión parcializada que debe articularse para hacer un abordaje más completo de la relación entre la enfermedad, el cuerpo y la mente-cerebro.

La salud por tanto es un proceso complejo que se sustenta sobre la base de un equilibrio entre factores tanto biológicos como sociales y psicológicos. (Fors, Quesada & Peña 1999). Engel (1977), precursor del reconocimiento de la intrincada relación entre enfermedad, cuerpo y mente-cerebro, planteo que los factores biológicos, así como los genéticos no son suficientes para explicar todos los fenómenos que tienen que ver con la salud, y que si se quiere entender el origen y la evolución de la enfermedad se deben tener en cuenta la interacción de los factores psicológicos y sociales además de los genéticos y los biológicos; igualmente acentuó su crítica al modelo biomédico tradicional que propende por la separación de la mente-cerebro y el cuerpo; modelo donde el cuerpo se concibe como una maquina que debe ser reparada, dejando de lado las emociones; los pacientes son vistos casi que como objetos y su percepción subjetiva no es relevante en la evaluación y manejo médico, contribuyendo al proceder deshumanizado de la medicina tradicional (Borrell-Carrio, Suchman & Epstein, 2004).

La propuesta de Engel (1977), y de muchos otros a dado lugar a un modelo biopsicosocial para abordar lo referente a la salud, en el que se tiene en cuenta las interacciones entre los factores psicosociales y los biológicos en la etiología, el desarrollo y tratamiento de la enfermedad (Alford 2007; Lutgendorf & Costanzo, 2003). En la actualidad hay suficiente evidencia clínica y experimental que demuestra esta fuerte relación, además de la comunicación constante entre el SNC, el sistema endocrino (SE) y el sistema inmunológico (SI) (Mašek, Petrovický, Ševčík, Zídek & Franková, 2000). El paradigma biopsicosocial es el modelo principal con el que se debe afrontar la mayoría de los problemas de salud humana hoy día, aunque aún tiene mucho

espacio que conquistar frente al modelo biomédico tradicional (Alford, 2007; Borrell-Carrio, et al. 2004).

¿Qué estudia la Psiconeuroinmunología?

Uno de los campos más novedosos de investigación producto de la concepción biopsicosocial de la salud es la psiconeuroinmunología (PNI), que acoge el lineamiento principal de éste modelo como lo es el análisis de la interacción entre los factores psicosociales y los biológicos en la etiología, evolución y tratamiento de la enfermedad (Lutgendorf & Costanzo, 2003). La psiconeuroinmunología, también conocida como: psiconeuroendocrinoinmunología, neuroinmunomodulación, inmunología conductual o neuroinmunoendocrinología (Gómez & Escobar, 2002; Solomon, 2001), es un prominente nuevo campo científico donde convergen muchas ciencias que se encarga del estudio, análisis, entendimiento y aplicación de las complejas interacciones entre el comportamiento y los tres sistemas garantes de mantener la homeostasis del cuerpo humano (el sistema nervioso, el sistema endocrino y el sistema inmunológico) (Ader, 2000; Ader & Cohen, 1993; Ader, Felten & Cohen, 2001; Alford, 2007; Glaser & Kiecolt-Glaser, 2005; Gómez & Escobar, 2002, 2003; Mustaca, 2001; Solomon, 2001; Vera-Villaruel, 2001; Vidal, 2000).

Esta híbrida nueva disciplina intenta demostrar si la mente-cerebro media en la susceptibilidad a enfermar, o si interviene en la recuperación de una dolencia física, una enfermedad infecciosa o auto inmune, entre otras (Vidal, 2000). Igualmente esta interesada en la relación de algunos procesos psicológicos con las alteraciones del sistema inmune, así como en la interrelación de enfermedades mentales, principalmente

emocionales y afectivas con las alteración de la función inmunológica (Kiecolt-Glaser, McGuire, Robles & Glaser, 2002a; Mašek, et al., 2000; Vera-Villaruel, 2001; Vidal, 2000). La Psiconeuroinmunología proporciona un conocimiento más detallado de la intrincada dinámica biológica de la salud humana y proporciona novedosas opciones o técnicas médicas complementarias, así como invita a explorar modelos alternos no lineales para abordar el proceso salud-enfermedad (Solomon, 2001). La PNI es entonces una disciplina que establece un punto de encuentro para los distintos campos de la salud tradicionales (Solomon, 2001).

Breve Historia de la Psiconeuroinmunología

La PNI se consolida como campo de investigación interdisciplinario hacia finales de la década del 70, y debe su nombre al psicólogo Robert Ader quien introdujo por primera vez el término en su dirección presidencial de la sociedad psicósomática americana en 1980 (Ader, 1980; Solomon, 2001); luego este neologismo fue presentado más formalmente por Ader (1981), como título de un libro hito de ésta novedosa disciplina en el que se presentó un estado del arte, haciendo énfasis en el rol del sistema nervioso central en la interacción del comportamiento y el sistema inmune (Fleshner, & Laudenslager, 2004).

Sin embargo, las investigaciones que dan base al surgimiento de la psiconeuroinmunología datan de mucho antes de éste inicio formal, por ejemplo hacia finales del siglo XIX MacKenzie (1896), observó como se producía una reacción asmática en un paciente alérgico a las flores con solo la presentación de una flor artificial, describiendo un posible fenómeno de condicionamiento de la respuesta

inmunológica; años luego Metal'nikov y Chorine (1926), llevaron acabo algunos experimentos donde estudiaron la formación de las respuestas inmunológicas condicionadas en una muestra de animales. Parte de su trabajo consistió en el apareamiento repetido de estímulos neutros como la estimulación táctil, con inyecciones de proteínas extrañas al organismo (estímulo incondicionado [EI]). Luego de espacios cortos de tiempo hallaron que la presentación del estímulo condicionado por si solo era capaz de generar cambios condicionados tales como la producción de anticuerpos, así como el incremento en una gran variedad de respuestas inespecíficas del sistema inmune (Ader, 2000; Gómez & Escobar, 2003). En 1936 y 1946 Selye, considerado como pionero de las investigaciones que relacionan al estrés con el sistema inmunológico describió como algunos estresores inhiben el funcionamiento de algunos componentes del SI, y que el estrés particularmente cuando es agudo o crónico va en detrimento de la salud del organismo (Mustaca, 2001; Fleshner & Laudenslager, 2004). Luego en 1951 Day, observa como algunos factores psicológicos pueden tener una influencia relevante en el curso y tratamiento de la tuberculosis.

Otros estudios previos que indican la conexión entre los estados emocionales y la aparición y curso de las enfermedades infecciosas son expuestos en las investigaciones realizadas por Rasmussen, Marsh y Brill (1957), quienes interesados en esta línea de investigación iniciaron un programa que buscaba dilucidar la relación del estrés y éstas enfermedades. En sus estudios examinan el efecto que tenía en ratas infectadas con el virus del herpes simple, algunos procedimientos como la presión social, el condicionamiento evitativo, la restricción física entre otros estímulos; encontrando que ratones expuestos a dicha estimulación fueron más susceptibles a desarrollar la infección

causada por el virus (Ader, 2000). Posteriormente se realizaron estudios similares exponiendo a los modelos animales a otros virus como el de la estomatitis vesicular (Jensen & Rasmussen, 1963), la poliomielitis (Marsh, Lavender, Chang & Rasmussen, 1963) y el Coxsackie B (Johnsson, Lavender, Hultin & Rasmussen, 1965). En estos trabajos se obtuvo incremento o decremento en la susceptibilidad a las infecciones virales dependiendo de la naturaleza de los estresores (Ader, 2000). En cuanto a los trabajos iniciales que muestran al vínculo estructural del SNC y el SI, sobresalen los estudios de Szentivanyi y Filipp (1958) y Szentivanyi y Szekely (1958), quienes describen como lesiones en el hipotálamo previenen choques anafilácticos en modelos animales.

Uno de los pioneros en el desarrollo de la psiconeuroinmunología y quizás de los más reconocidos es George Solomon, quien en sus primeros estudios hablaba de las perspectivas y de la gran potencialidad de lo que él denominaba psicoimmunología (Solomon & Moos, 1964). Además realizó una importante investigación donde analizó las historias de vida y las características de personalidad de pacientes con artritis reumatoidea y parientes que no presentaban sintomatología de la enfermedad. Para el análisis se buscó la presencia o ausencia del factor reumatoide (anti-inmunoglobulina G), anticuerpo característico de esta enfermedad autoinmune. Se halló que los familiares asintomáticos, pero que dieron positivo al factor reumatoide reportaban menor ansiedad y depresión que los pacientes, así como una mejor red de apoyo social; es decir presentaban una mayor adaptabilidad psicológica, sugiriendo entonces que el bienestar psicológico puede tener una influencia protectora ante una vulnerabilidad genética (Ader, 2000; Solomon, & Moos, 1965).

Posiblemente una de las investigaciones cruciales para la consolidación de la PNI la llevaron a cabo Ader y Cohen (1975), quienes retomaron el condicionamiento de la respuesta inmunológica pareando en modelos animales la ciclofosfamida, droga supresora de la inmunidad EI, con la sacarina, un azúcar, (Estimulo Condicionado [EC]), logrando que en los sujetos experimentales se presentara la supresión del funcionamiento del sistema inmune solo en presencia del EC (Gómez & Escobar, 2003). Otro estudio decisivo que introdujo al sistema endocrino en relación con el SNC y el SI fue realizado por Besedovsky, Sorkin, Keller, y Mueller (1975), quienes demostraron que la inmunización con diferentes antígenos logra inducir cambios en el SNC derivados de procesos hormonales, asimismo Besedovsky, Sorkin, Felix, y Haas (1977), hallaron también que luego de la inmunización había un incremento en la actividad neuronal en el hipotálamo ventromedial que se correlacionaba con una mayor producción de anticuerpos (Ader, 2000).

En cuanto a la evidencia que respalda la hipótesis de una comunicación entre el SE, SI y el SNC, se encuentra el trabajo de Williams, Peterson, Shea, Schmedtje, Bauer, y Felten (1981), quienes detallaron una amplia red de fibras noradrenérgicas simpáticas que tenían contacto directo con linfocitos y macrófagos; luego Felten et al. (1987), revelaron que estas fibras nerviosas inervan órganos linfoides como el timo, la médula ósea, el bazo y los ganglios linfáticos. También en otras investigaciones se halló que los linfocitos pueden sintetizar la hormona adrenocorticotropina (ACTH) y algunos neuropéptidos, asimismo que hay receptores de citoquinas en neuronas y células endocrinas, y que además las citoquinas de la periferia activan la producción de las interleuquinas en las células gliales (Blalock & Smith, 1980; Blalock, 1984; Weigent, &

Blalock, 1987; Ader, 2000). Estos hallazgos entre otros dan la certeza de que la mente-cerebro tiene canales de comunicación bioquímica con el SI y SE.

Todos estos trabajos precursores referenciados hasta el momento han hecho visible las relaciones bidireccionales entre la mente-cerebro y el cuerpo, y la ventaja de emplear dichos conocimientos al ámbito de la salud (Buela-Casal, De los Santos, Carretero & Cachinero, 2002), asimismo hacen parte del cúmulo de evidencia que sustenta a la PNI, y que conforma gran parte de su pasado, pero es evidente que la historia de la Psiconeuroinmunología esta aun por construirse y se espera que poco a poco sus hallazgos vayan creciendo en número y aplicabilidad para poder integrarse de manera efectiva en la prevención, detección y tratamiento de las enfermedades (Gómez & Escobar, 2003).

Conceptos Básicos en Psiconeuroinmunología

La psicología es también una ciencia relativamente nueva y es una de las disciplinas gestoras y que más contribuye al desarrollo de la PNI, hecho que le exige a los psicólogos dentro de esta disciplina estar en constante interacción con profesionales de las otras ciencias de la salud y manejar un lenguaje común con éstos saberes. De esta manera los psicólogos interesados en la psiconeuroinmunología deben manejar conceptos básicos en áreas como la inmunológica y la endocrinología entre otras, para poder interactuar de manera eficaz con otras áreas de la salud relacionadas a la PNI; situación que a su vez obliga a los profesionales de estas disciplinas a conocer los principios básicos del funcionamiento psicológico.

Sistema Inmunológico o el Sexto Sentido

Los cinco sentidos tradicionalmente conocidos conectan al organismo con el mundo exterior permitiéndole interactuar de manera funcional con todo lo que le rodea; el sistema inmunológico igualmente permite al organismo dicha interacción eficaz con el mundo externo, ya que constantemente esta evaluando y tratando con bacterias, virus y otros microorganismos que son imperceptibles a los sentidos tradicionales. Es por esto que al SI ha llegado a considerársele como un sexto sentido, pues relaciona al organismo con el mundo externo, envía información sobre el ambiente al cerebro y al igual que los otros sentidos cumple funciones adaptativas y de defensa, e incluso se comunica con ellos constantemente (Blalock, 1984; Blalock & Smith, 2007; Solomon, 1996).

El sistema inmune está constituido por un grupo esencial y complejo de moléculas, células y órganos que actuando de manera conjunta y coordinada defienden al cuerpo de las amenazas externas causadas por bacterias, virus, parásitos, hongos entre otros microorganismos y de las internas producidas por moléculas o células dañinas originadas por distintas causas como: daño de su ADN, mutaciones genéticas, envejecimiento, traumas entre otras. El SI también se encarga de inhibir las respuestas inmunológicas ante las células de su propio organismo (Mustaca, 2001; Rojas, 2004). El funcionamiento del sistema inmune es fundamental para la vida de cualquier organismo, pues le permite sobrevivir en su hábitat y mantener su propio cuerpo bajo control de posibles alteraciones internas (Mustaca, 2001).

Los dispositivos de defensa del SI son variados y entre ellos se encuentran: las barreras naturales del cuerpo como la piel, las células asesinas naturales (NK), la

fagocitosis, la inflamación, los linfocitos etc. Algunos de éstos actúan desde el primer contacto con un agente patógeno, como es el caso de la piel, que hace parte de la primera línea de defensa y cuando esta intacta es impermeable a casi todos los agentes infecciosos, por eso ante alguna alteración como una quemadura las infecciones se convierten en una gran amenaza. Otros mecanismos más especializados, necesitan aprender de experiencias anteriores para poder responder en forma eficiente (Roitt, 1998; Rojas, 2004).

Formas de Inmunidad

El sistema inmunológico comparte elementos en su actividad similares a los del sistema nervioso (SN) como algunas funciones que son innatas e inmodificables y otras que son flexibles y que pueden especializarse a través de procesos de aprendizaje (Roitt, 1998). En general se han definido dos formas de inmunidad: la inmunidad innata, natural, o no adaptativa que se encuentra siempre disponible y actúa contra todos los agentes identificados como extraños desde el primer contacto con ellos, sus respuestas son rápidas y no tienen memoria, este tipo de inmunidad es efectiva contra un sin número de microorganismos, por lo que también se le conoce como inmunidad inespecífica (Klinger, et al. 2005; Mustaca, 2001; Roitt, 1998; Rojas, 2004; Vidal, 2000). Algunos de los elementos que conforman la inmunidad innata son: los factores genéticos, las barreras naturales (la piel, etc.), elementos celulares fagocíticos, el sistema de complemento, la inflamación, las células NK.

La otra forma de inmunidad es la adquirida o adaptativa que a diferencia de la innata no esta disponible de modo inmediato, requiere después del primer contacto con el agente extraño, de 7 a 10 días para poder entrar en acción (Rojas, 2004). Este tipo de

inmunidad sólo es efectiva contra el agente extraño que provocó su formación, por ello se la conoce también como inmunidad específica. Una de las ventajas de esta forma de inmunidad es que posee memoria ya que cuando se produce nuevamente contacto con el antígeno que la provocó inicialmente, la reacción inmunológica se repite con mayor ímpetu y en menos tiempo (Mustaca, 2001; Roitt, 1998; Rojas, 2004; Vidal, 2000). La inmunidad específica se subdivide en activa y pasiva; la inmunidad activa es la que se desarrolla en el transcurso de una enfermedad infecciosa, donde varias células integrantes del sistema específico de inmunidad aprenden procesos metabólicos que les permiten ante posteriores ataques por el mismo agente extraño, impedir que se presente la enfermedad, ya sea por la acción celular directa contra el agente agresor o por la producción de anticuerpos (Rojas, 2004). La inmunidad pasiva es un proceso de defensa que se logra mediante el empleo de anticuerpos protectores producidos en otro organismo, por lo que es posible controlar una infección sin que el sistema inmune del organismo haya tenido contacto previamente con la sustancia patógena (Rojas, 2004).

Para llevar a cabo la inmunidad adquirida el sistema inmune utiliza dos mecanismos: la inmunidad humoral efectuada por células B secretoras de anticuerpos y la inmunidad celular generada por linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ (Klinger, et al. 2005; Vidal, 2000). Ante un ataque de una sustancia patógena, las células del sistema inespecífico, inician y desarrollan respuestas inmunes fagocitando gérmenes y antígenos para presentarlos a los linfocitos T ayudadores (T CD4) del SI específico quién decide qué tipo de inmunidad específica procederá, si la humoral o la celular (Klinger, et al. 2005; Paul & Seder, 1994). La inmunidad adquirida se conforma básicamente de los linfocitos T que se forman en la médula ósea, maduran en el timo y generan células citotóxicas y

moléculas estimuladoras conocidas como citoquinas (Mustaca, 2001; Rojas, 2004); y Los linfocitos B que se producen en el hígado embrionario y en la médula ósea y forman los anticuerpos que son la base de la inmunidad humoral (Rojas, 2004).

Los principales componentes estructurales del SI son: a) La linfa y su sistema de vasos que van en paralelo a la circulación sanguínea y que permiten entre otras cosas que los linfocitos circulen una vez son producidos en la médula, en el timo y en los órganos linfoides secundarios (Rojas, 2004; Vidal, 2000); b) los órganos linfoides, que se subdividen en primarios: médula ósea y Timo; secundarios: los ganglios linfáticos, el bazo, los nódulos linfáticos de las mucosas; y terciarios: el epitelio intestinal; c) los linfocitos intraepiteliales; y d) la piel como órgano inmunológico (Rojas, 2004).

Otros Aspectos del SI

Hasta el momento se han manejado ya algunos conceptos primordiales para entender el funcionamiento del SI, pero además de estos es necesario saber que:

1. El Antígeno, (Ag) es toda molécula que se encuentra en células o microorganismos, capaz de provocar una respuesta inmune (Rojas, 2004).
2. Los anticuerpos, (Ac) son proteínas, conocidas también como inmunoglobulinas (Ig), producidos por las células plasmáticas derivadas de los linfocitos B y capaces de reaccionar ante un Ag. Los anticuerpos se originan contra un antígeno concreto y se combinan únicamente con él. Hay cinco clases de anticuerpos que se identifican con los símbolos de: IgM, IgG, IgA, IgD, IgE (Rojas, 2004; Vidal, 2000).
3. Las citoquinas son moléculas de bajo peso molecular, que regulan la proliferación y la función celular, son producidas por diferentes células del cuerpo e intervienen como

reguladoras de respuestas fisiológicas y fisiopatológicas de ellas mismas o de otras células. Los receptores de las citoquinas son expresados tanto en el SI como el SNC, y la activación de estos receptores regulan varios procesos fisiológicos que van desde la activación del eje hipotálamo-hipófisis-glándulas suprarrenales hasta el comportamiento asociado a la enfermedad (The Psychoneuroimmunology Research Society [PNIRS], 2007). Las citoquinas forman un sistema de comunicación entre las células del SI y entre éste sistema y otros como el SNC y el SE. Se conocen varias clases de citoquinas entre las que sobresalen las monoquinas, las linfoquinas, y las interleuquinas (Rojas, 2004; Vidal, 2000).

4. Los linfocitos son las células centrales de la inmunidad adquirida y hasta hace unas pocas décadas no se les conocía una función particular, pero que poco a poco se ha venido esclareciendo su gran importancia hasta al punto de ser catalogadas como unas de las células de mayor categoría en el organismo. Estas células son capaces de reconocer antígenos específicos, reproducirse fuera de la médula ósea, aprender a generar nuevas proteínas e iniciar procedimientos metabólicos diferentes, guardar estos nuevos aprendizajes y enseñar a otras células conductas metabólicas nuevas (Rojas, 2004). Los linfocitos asimismo están presentes en el proceso de inhibir la respuesta o generar un estado de tolerancia frente a los componentes del propio organismo y de controlar la respuesta ante los antígenos, de lo contrario, los tejidos propios serían dañados originando enfermedades autoinmunes, o enfermedades de origen alérgico (Mustaca, 2001). Los linfocitos se clasifican en dos grandes grupos: los timodependientes o linfocitos T y los timoindependientes o linfocitos B (Rojas, 2004).

5. El sistema del complemento, es un grupo de proteínas del plasma que se activan enzimáticamente y en cascada, cuya acción amplía la respuesta inmunológica al aumentar la fagocitosis y la inflamación. En algunas ocasiones, puede destruir por acción directa, gérmenes y células (Rojas, 2004).

6. Las quimoquinas son las moléculas encargadas de atraer a las distintas células del SI al lugar requerido para garantizar una apropiada respuesta de defensa (Rojas, 2004).

7. Las células dendríticas tienen una gran capacidad de captación y procesamiento de antígenos, pueden migrar selectivamente a través de los tejidos y se les puede encontrar en epitelios como la epidermis cutánea, el estómago, en el pulmón y en los espacios intersticiales de muchos órganos. Su oficio es captar antígenos y luego presentarlos a los linfocitos T en los nódulos linfáticos. Las células dendríticas regulan la respuesta celular y la respuesta humoral. En la actualidad se utilizan mucho para terapias donde se busca generar inmunoterapia adoptiva (Banchereau, et al., 2000; Marín-Palomares 2003; Tiznado & Orea 2004).

El Sistema Endocrinológico

Para poder introducirse al estudio científico de las intrincadas relaciones entre las hormonas, el SI y el SNC es necesario también tener un acercamiento al estudio del sistema endocrino que junto a estos dos sistemas forman los tres principales sistemas de comunicación y control del cuerpo en toda su extensión. La palabra endocrino se deriva de las palabras griegas endon, que quiere decir dentro y krinein, que significa liberar; la expresión hormona también viene de la palabra griega hormon que quiere decir estimular o poner en movimiento, aunque realmente las hormonas pueden llegar a causar efectos no solamente estimulantes, sino inhibitorios (Nelson, 1996). La

endocrinología es la ciencia que estudia científicamente las glándulas endocrinas y sus hormonas asociadas, así como sus efectos fisiológicos y las enfermedades y trastornos subyacentes a las alteraciones de sus funciones (Nelson, 1996). La neuroendocrinología se desprende de éste estudio para abordar los casos en que son las neuronas y no las glándulas, las que liberan a la sangre un tipo especial de hormona (neurohormonas), así como la transducción de una señal neuronal a una señal hormonal y las demás interacciones entre el SE y el SNC (Nelson, 1996). La psicoendocrinología por otra parte esta interesada en la manera en que los efectos fisiológicos generales inducidos por las hormonas pueden llegar a alterar el comportamiento, y en cómo la conducta llega a influir sobre los efectos de las hormonas. En general el SE, se caracteriza por que sus glándulas carecen de conductos, aunque están muy bien vascularizadas lo que les permite segregar las hormonas al torrente sanguíneo y es a través de éste que pueden desplazarse hasta cualquier célula del cuerpo (Nelson, 1996).

Las hormonas son mensajeros químicos orgánicos generados y liberados por las glándulas endocrinas, su función es muy similar a la de los neurotransmisores aunque las hormonas pueden funcionar a una distancia mayor y en un intervalo superior de tiempo. Para que una célula sea influida por una hormona debe tener receptores específicos para ella, la interacción de las hormonas con los receptores desencadenan una serie de acontecimientos celulares que conducen a una respuesta genómica en la que la hormona actúa directa e indirectamente para activar genes que regulan la síntesis de proteínas, éstas proteínas pueden activar o desactivar otros genes, generando una cascada de eventos celulares (Nelson, 1996). Las hormonas pueden clasificarse en cuatro tipos según su composición química: a) hormonas esteroides, que en los

vertebrados son secretadas principalmente desde las glándulas suprarrenales y las gónadas, su precursor es el colesterol. Son hormonas liposolubles los que les facilita su desplazamiento a través de las membranas celulares y entre las que se encuentran el cortisol, aldosterona, los estrógeno, y la testosterona (Curtis, & Barnes, 2001; Nelson, 1996); b) hormonas peptídicas y polipeptídicas, constituidas a partir de aminoácidos individuales que forman bloques, de ahí que las que tienen pocos aminoácidos se les conozca como hormonas peptídicas y las de mayor tamaño como polipeptídicas, a diferencia de las hormonas esteroides pueden almacenarse en células endocrinas, siendo liberadas al sistema circulatorio por exocitosis, entre estas hormonas se destacan la insulina, las neurohormonas del hipotálamo, la hormona estimulante del tiroides (TSH), la ACTH, la tiroxina T4, y la triyodotironina T3 (Nelson, 1996; Curtis, & Barnes, 2001); c) hormonas monoaminérgicas, derivadas de un único aminoácido. Hay dos clases de estas hormonas que interesan al estudio del comportamiento: las catecolaminas y las indolaminas (Curtis, & Barnes, 2001; Nelson, 1996); d) hormonas de base lipídica, como las prostaglandinas cuya acción es local, actúa sobre las mismas células que la secretan (autocrinas) o en la vecindad de ellas (parcrinas), se diferencian de las otras hormonas porque esta conformada por ácidos grasos, además es producida en la membrana celular de casi todos los órganos del cuerpo y producen efectos en concentraciones bajas, mucho menores que el resto de las hormonas (Curtis, & Barnes, 2001; Nelson, 1996).

Las principales glándulas del sistema endocrino de los vertebrasos son:

1. El hipotálamo: se encuentra ubicado debajo del tálamo, en la base del cerebro esta conformada por varios núcleos, que integran información neuronal proveniente de

estructuras cerebrales superiores y son encargados de regular numerosos procesos fisiológicos mediante células neurosecretoras altamente especializadas que originan y liberan neurohormonas en la glándula hipófisis. Este sistema de comunicación bioquímica entre hipotálamo-hipófisis es uno de los casos en que no es clara la frontera entre el sistema el SNC y el SE (Nelson, 1996).

2. La hipófisis: también conocida como glándula pituitaria palabra que viene de la raíz latina para moco, ya que los primeros anatomistas creían equivocadamente que esta glándula recogía desechos del cerebro y los excretaba por la nariz. Luego se sobrevaloró y se le consideró como la glándula maestra ya que es la fuente de las hormonas que estimulan los órganos reproductores, la corteza suprarrenal y la glándula tiroides. Posteriormente se aclaró que son las hormonas hipotalámicas las que estimulan o inhiben la producción de hormonas hipofisarias. En los humanos la hipófisis posee dos componentes anatómicos diferenciados que son: el lóbulo o hipófisis anterior y el lóbulo o hipófisis posterior, ambas tienen orígenes embrionarios diferentes y roles funcionales diferentes (Curtis, & Barnes, 2001; Nelson, 1996).

3. La glándula tiroides: consta de varias estructuras esféricas, llenas de folículos o sacos que producen las hormonas tiroideas en respuesta a una hormona trófica de la hipófisis anterior. En los humanos esta glándula rodea parcialmente la traquea superior y tiene forma de H (Curtis, & Barnes, 2001; Nelson, 1996).

4. Las glándulas paratiroides: son las más pequeñas de las glándulas endocrinas su tamaño es similar al de una arveja. Están ubicadas por detrás de la glándula tiroides o dentro de ella y segrega la hormona paratiroidea que desempeña un papel fundamental

en el metabolismo mineral en especial en la regulación de los iones de calcio y fosfato (Curtis, & Barnes, 2001; Nelson, 1996).

5. Las glándulas suprarrenales se sitúan por encima de los riñones y al igual que la hipófisis esta compuesta por dos zonas claramente diferenciadas estructural y funcionalmente: a) la corteza suprarrenal, fuente de varias hormonas esteroides. En los humanos hay dos grupos importantes de esteroides adrenocorticales: los glucocorticoides y los mineralocorticoides. Entre los glucocorticoides se destaca el cortisol, que es quizás la más importante de este tipo de hormonas para el comportamiento en los seres humanos, entre otras cosas por que se ha descrito que durante situaciones de estrés se origina una producción anormal del cortisol (Jensen, 2005); b) La médula suprarrenal esta formada por células neurosecretoras cuyas terminales producen adrenalina o epinefrina y noradrenalina o norepinefrina (Curtis, & Barnes, 2001; Nelson, 1996).

6. El páncreas: funciona como una glándula tanto endocrina como exocrina, esta localizado debajo del hígado, incrustado en la curva del duodeno. El páncreas es fuente de insulina y glucagón, hormonas que intervienen en la regulación del metabolismo de la glucosa (Curtis, & Barnes, 2001; Nelson, 1996).

7. El sistema gastrointestinal: las células endocrinas del tracto gastrointestinal están esparcidas por todo el sistema, sobresalen tres hormonas intestinales: la gastrina, la secretina, y la colecistoquinina encargadas de controlar diversos aspectos de la digestión (Nelson, 1996).

8. La glándula pineal: es pequeña y en los seres humanos está ubicada cerca del centro del cerebro, contiene células sensibles a la luz, razón por la que se le denomina a

veces el tercer ojo. La hormona principal que produce es la melatonina (Curtis, & Barnes, 2001; Nelson, 1996).

9. Las gónadas (testículos y ovarios): tienen dos funciones primordiales que son la producción de gametos (óvulos y espermatozoides) y la producción de hormonas. Dichas hormonas son principalmente esteroides, necesarias para el desarrollo de los gametos y de las características sexuales secundarias. Las funciones de las gónadas están reguladas por hormonas tróficas provenientes de la hipófisis anterior (Curtis, & Barnes, 2001; Nelson, 1996).

Uno de los ejes del funcionamiento endocrino que más relación tiene con el funcionamiento del sistema inmunológico y el comportamiento es el eje hipotálamo-hipófisis-glándulas suprarrenales (HPA), ya que cuando una situación es percibida como estresante, éste eje se activa causando una cascada hormonal que tiene origen en el núcleo paraventricular del hipotálamo donde se excreta el factor liberador de corticotropina (CRF), el cual estimula la hipófisis. En respuesta a ésta estimulación, la hipófisis libera ACTH que produce la secreción de glucocorticoides de la corteza adrenal, y en especial el cortisol, hormona reconocida por su acción inmunomoduladora (Jensen, 2005; Stone et al., 2001). La actividad de este eje está relacionada a su vez con, la depresión, algunas enfermedades autoinmunes y con el control de los procesos inflamatorios (Besedovsky & del Rey, 2006, 2007; Sternberg, 2006; Vissoci, Vargas & Kaminami, 2004).

Estrés y Psiconeuroinmunología

La investigación científica realizada al interior de la PNI, se ha efectuado desde diversos frentes, pero sin duda alguna una de las líneas más fructíferas en cuanto a cantidad de trabajos llevados a cabo sobre el tema es la que relaciona al SI, el SE y al SNC con el estrés, claro está que a su vez es una de las líneas que más resultados contradictorios produce (Mustaca, 2001). Probablemente esta ambigüedad de los resultados se debe en gran parte a que no hay un consenso general para delimitar lo que se entiende por estrés. Son muchas las investigaciones que ni siquiera hacen una definición operacional de lo que en su estudio entienden por estrés y frecuentemente se asumen éste fenómeno como vivir una situación desagradable, difícil, insoportable, demandante, y angustiada, que requiere del sujeto algún tipo de acción (Gómez, 2001).

La calificación de lo que se cree genera estrés habitualmente es hecha por el grupo investigador y no por los participantes. Se asume que sólo con la exposición al supuesto estresor es suficiente para creer que los sujetos están percibiendo estrés, pasando por alto que no todos los participantes en un estudio, expuestos a una misma condición llegan a experimentar estrés. Asimismo es inusual que se haga una confirmación de si el estímulo es relevante para el sujeto, de que éste es percibido como amenazante, o demandante para su integridad biológica o psicológica y de que el organismo advierte un desbalance entre lo que la situación exige y sus recursos para afrontarla (Gómez, 2001).

Se ha visto una gran variedad de descripciones de lo que se entiende por estrés, pero no hay una definición universal. Muchos de los intentos por hacerlo pueden reunirse en cuatro perspectivas: a) la ambientalista que contempla al estrés como un agente físico y

generalmente nocivo; b) la perceptual/ emocional, que ve al estrés como la respuesta psicológica al estresor; c) la fisiológica que asume al estrés como los cambios de tipo biofísico del organismo causados por el estresor ; y d) La mirada integrativa, que como su nombre lo indica reúne las propuestas de las tres perspectivas anteriores (Vidal, 2000).

Un buen ejemplo de este último tipo de abordaje del estrés lo proporcionan Lazarus y Folkman (1984), quienes entienden al estrés como “una relación particular entre la persona y el ambiente, que es evaluada por la persona como exigente o que excede sus recursos y que pone en peligro su bienestar" (p. 19). Estos autores consideran como esencial la relación individuo-entorno. Además esta postura también plantea dos tipos de evaluación: una primaria en donde el individuo hace una valoración de una situación o un evento y si éste puede afectar su bienestar y una secundaria en la que la persona valora su capacidad para hacer frente al evento o situación dada (Lazarus y Folkman, 1984).

El modelo inicialmente propuesto por Lazarus y Folkman (1984), también se le conoce como la perspectiva transaccional del estrés y es la más aceptada por los investigadores dentro de esta área ya que se asume al estrés como un fenómeno que toma sentido dentro de un contexto en el que se produce una interacción particular entre un individuo y un estímulo, donde dicho evento es valorado por la persona como relevante, amenazante, o exigente y cuando en ésta interacción con el estímulo se genera un insuficiencia prolongada entre la capacidad del individuo para afrontar la situación y los recursos necesarios para enfrentarla exitosamente (Gómez, 2001). Para este modelo únicamente dadas las condiciones anteriormente citadas es que se puede

llamar a las distintas reacciones ya sean emocionales, cognitivas, conductuales y filológicas, respuestas de estrés y al estímulo que origina dicha respuesta estresor (Gómez, 2001).

Otro de los inconvenientes que afrontan las investigaciones acerca del estrés y el SI, es que se confunden las medidas de activación con las del estrés ya que las reacciones fisiológicas de activación son similares a las producidas por el estrés (Ursin & Olf, 1993). Las reacciones inespecíficas indican básicamente el esfuerzo adaptativo del organismo. Normalmente si la persona tiene los recursos necesarios para enfrentar exitosamente una situación demandante y genera una expectativa favorable en cuanto a los resultados del afrontamiento, la activación del organismo disminuye prontamente, a este tipo de activación Ursin y Olf (1993), la llaman activación tónica y generalmente se manifiesta en los niveles plasmáticos de cortisol, la hormona del crecimiento, testosterona entre otros. Si la situación demandante sobrepasa al individuo o este la percibe como tal, continuara activado fisiológicamente mientras dure la situación. Ursin y Olf (1993), describen una variedad de respuestas fisiológicas que se muestran siempre, sin importar si la persona tiene éxito o no afrontando la situación, a esta clase de activación la denominan activación fásica y la consideran necesaria para preparar al organismo para la acción y en la que se presentan procesos fisiológicos que son confundidos como medidas de estrés, un ejemplo son las diferencias entre niveles pre y post de adrenalina del organismo (Gómez, 2001). Por esto Ursin y Olf (1993) proponen que a la hora de medir el estrés fisiológicamente hablando, sólo sea considerada aquella activación que se mantenga elevada durante un tiempo, o que se active tardíamente y que posea relevancia desde el punto de vista clínico (Gómez,

2001). Es así que un aumento súbito de linfocitos es importante como señal de la activación propia del organismo para enfrentar una situación, pero desde el punto de vista clínico carece de importancia. Por otra parte una disminución del organismo en su capacidad para generar anticuerpos ante un antígeno, situación que requiere de un tiempo, es significativa tanto biológicamente, como clínicamente para el individuo y podría considerarse como una medida de cómo el estrés afecta al SI (Gómez, 2001).

Por todo lo anterior Gomez (2001), propone que el estrés es un fenómeno que se debe abordar “a través del tiempo, como proceso, y teniendo en cuenta los diferentes factores que intervienen en su constitución” (p. 31). Esta mirada envuelve aspectos que van mas allá de medir algunos componentes del SI en algún momento posterior a que el organismo ha enfrentado un momento difícil y advierte la importancia de asegurarse que la persona realmente este viviendo un proceso que le resulta estresante y no que lo que se este midiendo sea simplemente resultado de la activación fásica o tónica del organismo. Asimismo Gómez (2001), sugiere que para la evaluación del SI en situaciones estresantes se tenga en cuenta la percepción de los participantes del estudio ante los potenciales estímulos estresores, y además que se realicen mediciones dinámicas de los indicadores inmunológicos que busquen explorar el comportamiento general del sistema a través del tiempo. Con esto se pretende superar las conjeturas de la interacción del SI y el estrés realizadas con medidas discretas en el tiempo y donde se buscan relaciones lineales entre la exposición al estímulo estresor y la respuesta inmune, que pasa por alto las evidencias que demuestran que el SI es dinámico y no estático (Gómez, 2001).

La Psiconeuroinmunología y su Actual Desarrollo

El interés de las distintas áreas científicas que tienen que ver con la salud por la PNI se ha venido consolidando rápidamente, y en este momento son muchos los grupos interdisciplinarios y publicaciones especializadas en el tema alrededor del mundo entre las que se destacan: a) la sociedad de investigación en psiconeuroinmunología (The Psychoneuroimmunology Research Society [PNIRS]), fundada en 1993 y de la cual han sido presidentes importantes pioneros de la PNI como Robert Ader, George Solomon, Suzanne Felten, y Ronald Glaser entre otros. La publicación periódica de esta sociedad es (Brain, Behavior, and Immunity), cerebro comportamiento e inmunidad (PNIRS, 2007); b) La sociedad internacional de neuroinmunomodulación (International Society for NeuroImmunoModulation [ISNIM]) que genera la publicación Neuroinmunomodulación (NeuroImmunoModulation); c) la sociedad internacional de psiconeuroendocrinología (The International Society of Psychoneuroendocrinology, [ISPNE]) cuya revista es Psiconeuroendocrinología (Psychoneuroendocrinology); d) La sociedad internacional de neuroinmunología (The International Society of Neuroimmunology). Su publicación oficial es la revista de neuroinmunología (Journal of Neuroimmunology); e) La sociedad de neuroendocrinología comportamental (Society for Behavioral Neuroendocrinology), cuya publicación es hormonas y comportamiento (Hormones and Behavior); f) La sociedad psicósomática americana (The American Psychosomatic Society, [APS]), que aunque no es propiamente una asociación exclusiva en PNI si se interesa en promover la salud y contribuir al estudio de la patogénesis, el desarrollo y el tratamiento de la enfermedad a través del entendimiento de la interacción de la mente-cerebro con el cuerpo y el contexto social.

Esta sociedad posee una importante revista de publicación periódica (Psychosomatic Medicine), medicina psicosomática (APS, 2007); g) la red alemana del estudio la interacción cerebro, sistema inmune, sistema endocrino (German-Endocrine-Brain-Immune-Network, [GEBIN]); h) La sociedad italiana de psiconeuroendocrinoinmunología (SIPNEI). En Latinoamérica hay algunos grupos que sobresalen como la Asociación Argentina de Psiconeuroinmunoendocrinología (AAPNIE) o la red mexicana de la biología neuro-endocrino-inmune (NEIB MexNet).

La PNI cuenta hoy con un respaldo científico a nivel mundial y su campo de investigación es muy amplio, situación que genera una producción científica permanente y muy variada, pero cuyo objetivo sigue siendo el mismo: la explicación biológica de la conexión mente-cerebro y cuerpo, y su relación con el proceso salud-enfermedad (PNIRS, 2007). Es mucho lo que falta aún por avanzar, pero parte del camino ya está allanado y es solo cuestión de tiempo para que aplicaciones significativas permitan consolidar a la PNI como una importante nueva ciencia de la salud. En este momento son muchas las patologías en las que se está llevando a cabo investigación básica y aplicada al interior de la PNI, pero quizás es el cáncer en la que más trabajos se han realizado.

La Psiconeuroinmunología y el Cáncer

El cáncer es un padecimiento que crece en incidencia cada día en todo el mundo y es un buen modelo en el que la psiconeuroinmunología puede llegar a ser útil en la comprensión de su génesis, evolución, y tratamiento. Aunque sin olvidar que el abordaje del cáncer es mucho más complejo de lo que se ha creído entre otras cosas por la cantidad de tipos de esta enfermedad, su multicausalidad y sus disímiles orígenes de

los cuales son muchos los que todavía permanecen sin esclarecer. Desde el punto de vista de la PNI se han descrito algunas dificultades como que el sistema inmunológico afronta de manera diferente las diversas formas de cáncer y que hay factores como las diferencias individuales, la fase de la enfermedad, los tratamientos médicos para el cáncer, los factores psicológicos, ambientales y sociales que suman en la complejidad del estudio de ésta patología y de sus posibles abordajes (Kiecolt-Glaser & Glaser, 1999; Solomon, 1996).

Muchos de los trabajos que han vinculado a la PNI con algunos tipos de cáncer, se han centrado en las células NK, ya que dichas células cumplen una función importante en diversas de las actividades inmunológicas, entre las que se cuenta la defensa ante infecciones virales, la vigilancia de las células tumorales, así como su importancia en la eliminación de células tumorales metastásicas (Herberman, & Ortaldo, 1981; Page, Ben-Eliyahu, & Liebeskind, 1994; Welsh, 1996; Whiteside, & Herberman, 1989). Igualmente se ha encontrado que la citotoxicidad de las células NK es disminuida por el estrés, hecho que parece estar mediado por ciertos mecanismos neuroendocrinos (Kiecolt-Glaser & Glaser, 1999; Levy, Herberman, Lippman, & d'Angelo, 1987).

Algunos estudios realizados en modelos animales, han confirmado la relación entre estrés, células NK y el cáncer por ejemplo: Ben-Eliyahu, Yirmiya, Liebeskind, Taylor, y Gale, (1991), encontraron que en modelos animales expuestos a estrés agudo se presenta un decremento significativo en la citotoxicidad de las células NK en contra del carcinoma de mama, lo cual se produce su metástasis. Asimismo Stefanski y Ben-Eliyahu (1996), hallaron que en ratas que habían sido inoculadas con células de neoplasia de mama y que luego fueron expuestas a situaciones de confrontación social,

siendo intrusas en un nuevo hábitat y que describieron conductas de sumisión en las confrontaciones, tuvieron una susceptibilidad mayor a desarrollar metástasis al pulmón que los grupos control. Un pretratamiento con un antagonista beta adrenérgico (butoxamina) redujo los efectos de la confrontación en un 50% aproximadamente. Este resultado sugiere que los efectos de la confrontación social están mediados por mecanismos adrenérgicos y posiblemente por vía de la influencia adrenergica en la función y distribución de las células NK. Otras investigaciones realizadas también en animales confirman la interacción del SI con algunas variables psicológicas como las realizadas por Henry, Stephens y Watson (1975), que en un estudio piloto hallaron una alta incidencia de neoplasias mamarias en una muestra de ratones que fueron sometidos a estresores sociales, como la desintegración forzada de sociedades establecidas entre otros. Igualmente, Lewis, Shavit, Terman, Nelson, Gale y Leibenskind (1983), usando una muestra de 344 ratas fischer en las que había sido inducida una neoplasia de mama, observan que en el grupo de estas ratas a las que se les expone a choques eléctricos inevitables, hay un mayor crecimiento del tumor y una menor expectativa de vida.

En humanos la interacción de la actividad de las células NK, y factores psicológicos también ha sido ampliamente estudiada. Uno de los primeros estudios donde se relacionan estas variables lo realizaron Kiecolt-Glaser, Garner, Speicher, Penn, Holliday y Glaser (1984), que en una investigación con un grupo de 75 estudiantes de medicina encontraron disminuciones significativas de la actividad de las células NK el día de los exámenes finales en comparación con las mediciones de línea de base tomadas en periodos de poco estrés académico un mes antes. Asimismo los estudiantes que reportaban estar más tristes tenían menores niveles de actividad de las células NK que

los estudiantes que no mostraban afecto triste. Un año más tarde en otro estudio se evaluó si el entrenamiento en relajación y el contacto social incidían en el aumento de la inmuocompetencia, para ello se utilizó una muestra de 45 adultos mayores residentes en un hogar geriátrico, quienes fueron aleatoriamente asignados a tres condiciones: entrenamiento en relajación, contacto social, y no contacto. Los adultos mayores asignados al grupo de relajación mostraron al final de la intervención un incremento significativo en la actividad de las células NK, mientras que los otros dos grupos no mostraron cambios significativos (Kiecolt-Glaser, et al. 1985). En otro trabajo Levy, Herberman, Whiteside, Sanzo, Lee, y Kirkwood, (1990), Hallaron que algunos factores psicológicos como: la percepción de un buen apoyo emocional de parte del compañero sentimental, búsqueda de redes sociales efectivas, y una buena sensación de apoyo por parte del personal médico; predicen una más alta actividad de células NK entre pacientes en estadios tempranos de cáncer de mama.

Hernandez-Reif, et al. (2004), usando una muestra de 34 mujeres diagnosticadas con cáncer de seno en etapas uno y dos y a quienes asignaron aleatoriamente a dos grupos: uno control y otro donde luego de la cirugía a las pacientes se les sometían a masajes terapéuticos 30 minutos tres veces a la semana durante cinco semanas. Encontraron que estas terapias de masajes reducen la ansiedad, el afecto triste y a su vez llevan a un incremento del número de linfocitos, así como de la actividad de las células NK. Asimismo Lutgendorf, Sood, Anderson, McGinn, Maiseri, Dao, et al. (2005), examinaron las relaciones entre estrés, apoyo social, y actividad de las células NK en un grupo de pacientes diagnosticadas con cáncer de ovario, hallando que el estrés correlacionaba con una baja citotoxicidad de las células NK, asimismo que los

factores psicosociales están asociados a cambios en la respuesta celular inmune, tanto en las muestras de sangre periféricas, como a nivel del tumor, sugiriendo además que el estrés parece tener influencia en el microambiente de la neoplasia.

Además de la disminución de la citotoxicidad de las células NK, entre otras funciones inmunes, los factores psicosociales podrían estar relacionados con el cáncer a través de otros procesos biológicos relevantes como algunos cambios en la reparación o destrucción del DNA alterado de las células, que según Setlow (1978), es un proceso crítico y concomitante con la progresión del cáncer. Con respecto a esta influencia de los factores psicosociales sobre la capacidad de reparación del DNA, Kiecolt-Glaser, Stephens, Lipetz, Speicher y Glaser (1985), llevaron a cabo un estudio donde analizaron muestras de sangre obtenidas de 28 sujetos pertenecientes a una unidad psiquiátrica que no eran psicóticos y no habían sido medicados aún. Las muestras de los sujetos fueron divididas en dos grupos según el nivel de angustia y ansiedad de los pacientes, luego las muestras de sangre fueron expuestas a irradiaciones con rayos x. Se encontró que las muestras de los sujetos que reportaban mayor angustia y ansiedad tenían menor capacidad de reparación del DNA en los linfocitos que las muestras de los otros sujetos. Este estudio hace parte de la evidencia que altos niveles de angustia y ansiedad están correlacionados con disfunciones a nivel molecular, hecho que tiene implicaciones muy interesantes para el estudio del proceso salud-enfermedad (Kiecolt-Glaser & Glaser, 1999).

Un evento molecular que también puede estar correlacionado con el cáncer y factores psicosociales, es el de intercambios de cromátides hermanas (SCE), suceso cromosómico cuya implicación molecular tiene que ver con el intercambio de una

forma simétrica y recíproca de fragmentos de ADN entre cromátides hermanas de cromosomas eucariotas (Cupeiro, 1996). A nivel molecular aun no se identifica el mecanismo que permite la formación de un SCE, aunque se ha planteado que posiblemente tenga que ver con errores en los procesos de reparación o en la replicación del ADN (Cupeiro, 1996). Los intercambios de cromátides hermanas han demostrado que tienen relación con la incidencia y progresión del cáncer (Cupeiro, 1996). En relación a éste suceso molecular Fischman y Kelly (1987), encuentran que al exponer a una muestra de ratas a ciertos estresores como choques eléctricos a los que no podían escapar, algunos estímulos auditivos, y pruebas de nado forzado, se inducía en las ratas intercambios de cromátides hermanas. Otro de los fenómenos celulares que podría estar conectado con la carcinogénesis y el estrés es la apoptosis; evento celular que esta programado para producir la muerte de la célula de manera controlada y que funciona como protector en contra de la aparición de cambios fenotípicos hereditarios en las células. Además es un factor primordial de la función inmunológica de la célula, por lo que una alteración en este proceso podría generar cambios significativo en el normal funcionamiento de las células (Kiecolt-Glaser & Glaser, 1999).

Hay muchos acontecimientos a nivel molecular y celular que parecen tener mayor relevancia que algunas funciones inmunológicas y hormonales como procesos biológicos de la psicooncología en algunos tipos de cáncer (Antoni, 2003). No obstante son muy pocos los estudios que hasta el momento se han realizado teniendo en cuenta estas variables, aunque los pocos que se han llevado a cabo han encontrado evidencia favorable de dicha relación entre factores psicosociales, algunos eventos a nivel molecular y celular y el cáncer (Antoni, 2003). La investigación de la conexión entre

los factores psicosociales con la biología del cáncer en todos sus niveles de análisis, es todavía muy incipiente.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Al igual que en el cáncer, el acervo de conocimientos de la PNI se ha aplicado a un sin número de patologías que van desde el SIDA, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades autoinmunes, las enfermedades infecciosas, hasta el tratamiento de las alergias. Se ha demostrado que los factores psicosociales juegan un papel significativo en la progresión de dichas enfermedades, así como en su morbilidad y tratamiento (Balbin, Ironson, & Solomon 1999; Kiecolt-Glaser, McGuire, Glaser, & Robles, 2002b). Además del entendimiento de las patologías, sus procesos subyacentes y el planteamiento de tratamientos alternativos para el manejo de la enfermedad, la PNI aborda otros aspectos relevantes del modelo biopsicosocial de la salud como la importancia de la relación medico-paciente, las actitudes y percepción del paciente, y la red de apoyo familiar y social (Solomon, 1996); La PNI esta encaminada en la consecución de explicaciones científicas del sustrato biológico de estos procesos en la evolución y tratamiento de las enfermedades (Solomon, 2001). Asimismo las contribuciones de la PNI pueden ser un valioso soporte científico en la elaboración de políticas públicas orientadas a la promoción y prevención de la salud, ya que muestran como el bienestar físico y mental están en interacción estrecha e indisoluble (Solomon, 1996).

La Psicología contribuye con un soporte teórico, metodológico y científico a la PNI, pero a su vez la PNI, esta en camino de esclarecer los mecanismos en que las intervenciones psicológicas influyen en la inmunidad y por consiguiente en la salud de las personas. Hasta el momento la investigación se ha inclinado por dos hipótesis: una de estas explora la manera en como las expectativas positivas; el creer en la efectividad

de la intervención influye de manera notable en el buen desarrollo de ésta; situación que ha llevado a pensar que la intervención psicológica podría actuar sobre el SI por los mismos mecanismos del conocido efecto placebo (Vidal, 2000). El otro supuesto que se maneja es que las intervenciones y en especial las enfocadas en la relajación sin discriminar el enfoque psicológico, podrían reducir el nivel de activación y el tono simpático y éstos procesos lograrían regular la inmunidad a través del sistema neuro-endocrino (Vidal, 2000).

De igual forma la PNI puede llegar a dar explicación de los mecanismos y beneficios a nivel inmunológico que tienen las intervenciones psicológicas en momentos de crisis o en la reducción del estrés crónico o agudo entre otros fenómenos, para la prevención del desarrollo de enfermedades en los individuos que enfrenten dichas situaciones (Solomon, 1996). Igualmente la PNI proporciona una luz en la comprensión científica de cómo algunos aspectos psicológicos hacen que algunos individuos con predisposición genética o riesgo ambiental de padecer algunas enfermedades no las desarrollen o las manifestaciones clínicas que presentan sean leves en comparación de otras personas que en la misma situación si desarrollan dichas enfermedades (Solomon, 1996). La Psicología y la PNI, pueden llegar a completarse y contribuir mutuamente en su consolidación como importantes ciencias de la salud

La PNI también contribuye de manera significativa a derribar el sistema de creencias que plantean una división mente-cuerpo, individuo-sociedad y persona-ambiente, eliminando de paso muchas de las barreras y limitaciones que esta división artificial ha creado y que de alguna manera ha retrasado el avance de las ciencias de la salud (Solomon, 2001). Asimismo los aportes de la PNI han permitido la recuperación

de una visión integral del ser humano, generando intervenciones clínicas que tienen en cuenta los aspectos multifactoriales de la enfermedad y plantean intervenciones que trasciendan lo fisiológico y contemplan aspectos subjetivos del paciente en busca de un bienestar no sólo físico, sino emocional, social y espiritual (Rincón, 2003, 2006).

Los retos a los que se enfrenta la PNI, hoy tienen que ver con la necesidad de continuar siendo una ciencia multidisciplinar abierta, que propicie canales de comunicación más efectivos entre sus ciencias constituyentes, y donde se favorezca el trabajo interdisciplinario. Para la consecución de esto se hace prioritaria la necesidad de ampliar el lenguaje científico común, procurado un entendimiento básico del campo de cada una de las ciencias que forman a la PNI, así como de sus técnicas y metodologías de investigación. También se ha planteado la necesidad de crear, protocolos y ciertos estándares metodológicos de acción al interior de la PNI que permitan una mayor comparabilidad de los diseños de estudio que se realizan, y que darían la posibilidad de formar archivos de datos que podrían servir de base para investigaciones más elaboradas y de mayor alcance, superando la diversidad de abordajes, metodologías y datos que hay en este momento (Arolt, Rothermundt, Peters, y Leonard, 2002; Kelley, 2001). De esta manera se hace indispensable crear, mantener y ampliar redes interinstitucionales de intercambio de información que continúen fortaleciendo el desarrollo de la PNI (Kelley, 2001).

Otro de los retos que la PNI afronta actualmente es el de trascender los avances obtenidos en investigación básica e incursionar cada vez más en la investigación aplicada a la clínica que rompa los esquemas de la medicina tradicional occidental, y que explore novedosos e interesantes campos de acción, sin descartar de entrada las

múltiples variables de investigación sobre la intrincada relación de los sistemas inmunológico, endocrino y nervioso, con el comportamiento (Kelley, 2001). En cuanto a esto Cohen (2006), llama la atención en que los resultados hasta ahora conseguidos en la PNI deben ser manejados con prudencia y evitar que se hagan malas interpretaciones de los mismos que pueden llevar a la confusión y a usos inescrupulosos que van en detrimento de la PNI. Propone también que se debe llevar a cabo investigación seria que proponga alternativas terapéuticas sustentadas científicamente y no permitir que se creen falsas expectativas de curación, ni como lo resalta Uribe (2006), caer en reduccionismos facilistas que lleven a pensar que todo está en la mente o creer que existe una explicación de tipo psicológico para todo tipo de enfermedades, cayendo en un misticismo de la enfermedad.

Al interior de la PNI se han conseguido hasta la fecha significativos progresos que son prueba suficiente de las interrelaciones entre el SI, el SE, y el SNC, así como de la interacción de estos tres sistemas con el comportamiento y la salud humana (Glaser, y Kiecolt-Glaser, 2005; Kiecolt-Glaser, et al. 2002a). Sin embargo, el entendimiento de estos procesos es aún muy limitado dada su enorme complejidad, así como las múltiples variables que intervienen en dichos fenómenos (Glaser, & Kiecolt-Glaser, 2005; Miller & Cohen, 2001). En consecuencia, el esclarecimiento de estos procesos, así como la exploración y descubrimiento de nuevos caminos que profundicen en la comprensión de la interacción entre la mente-cerebro y el cuerpo, y sus posibles aplicaciones clínicas son parte del desafío a futuro para la PNI.

El conocimiento en general es un proceso dinámico, que se construye constantemente, nada está dicho de forma definitiva y esto se aplica a todo tipo de saber

y por supuesto las ciencias de la salud no son la excepción. La PNI, es sin lugar a dudas una interesante aproximación holística del entendimiento del proceso salud-enfermedad, que no deja de tener muchas debilidades y vacíos propios del nivel elemental en el que se encuentra, pero que a su vez deja entre ver un inmenso potencial para las ciencias de salud. Quizás la PNI no llegue pronto a explicaciones contundentes, pero si proporcionara cada vez más formas alternativas de entender y tratar la enfermedad en los humanos.

Referencias

- Ader, R. (1980). Presidential address: psychosomatic and psychoimmunologic research. *Psychosomatic Medicine*, 42 (3), 307–321.
- Ader, R. (Ed.). (1981). *Psychoneuroimmunology*. New York: Academic Press.
- Ader, R. (2000). On the development of psychoneuroimmunology. *European Journal of Pharmacology*, 405, 167–176.
- Ader, R. & Cohen, N. (1975). Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosomatic Medicine*, 37, 333–340.
- Ader, R. & Cohen, N. (1993). Psychoneuroimmunology: conditioning and stress. *Annual Reviews Psychology*, 44, 53-85.
- Ader, R., Felten, D. L., & Cohen, N. (Eds.). (2001). *Psychoneuroimmunology* (3a. ed.). San Diego: Academic Press.
- Alford, L. (2007). Findings of interest from immunology and psychoneuroimmunology. *Manual Therapy*, 12, 176–180.
- Antoni, M. H. (2003). Psychoneuroendocrinology and psychoneuroimmunology of cancer: Plausible mechanisms worth pursuing? *Brain, Behavior, and Immunity*, 17 (Suppl. 1), 84–91.

Arolt, V., Rothermundt, M., Peters, M. & Leonard, B. (2002). Immunological research in clinical psychiatry: report on the consensus debate during the 7th expert meeting on psychiatry and immunology. *Molecular Psychiatry*, 7, 822–826.

Balbin, E. G., Ironson, G. H. & Solomon, G. F. (1999). Stress and coping: the psychoneuroimmunology of HIV/AIDS. *Baillière's best practice & research. Clinical Endocrinology and Metabolism*. 13, (4) 615-633.

Banchereau, J., Briere, F., Caux, C., Davoust, J., Lebecque, S., Liu, Y. J., et al. (2000). Immunobiology of dendritic cells. *Annual Review of Immunology*, 18, 767-811.

Ben-Eliyahu, S., Yirmiya, R., Liebeskind, J., Taylor, A. & Gale, R. (1991). Stress increases metastatic spread of a mammary tumor in rats: evidence for mediation by the immune system. *Brain, Behavior, and Immunity*, 5 (2), 193-205.

Besedovsky, H. O., Sorkin, E., Keller, M. & Mueller, J. (1975). Changes in blood hormone levels during the immune response. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 150, 466-470.

Besedovsky, H. O., Sorkin, E., Felix, D. & Haas, H. (1977). Hypothalamic changes during the immune response. *European Journal of Immunology*, 7 (5), 323-325.

Besedovsky, H. O. & Del Rey, A. (2006). Regulating inflammation by glucocorticoids.

Nature Immunology, 7 (6), 537.

Besedovsky, H. O. & Del Rey, A. (2007). Physiology of psychoneuroimmunology: A

personal view. *Brain, Behavior and Immunity*, 21, 34–44.

Blalock, J. E. (1984). The immune system as a sensory organ. *Journal of Immunology*,

132 (3), 1067–1070.

Blalock, J. E. & Smith, E. M. (1980). Human leukocyte interferon: structural and

biological relatedness to adrenocorticotrophic hormone and endorphins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 77 (10), 5972–5974.

Blalock, J. E. & Smith, E. M. (2007). Conceptual development of the immune system

as a sixth sense. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21, 23–33.

Borrell-Carrio, F., Suchman, A. L. & Epstein, R. (2004). The biopsychosocial model 25

years later: principles, practice, and scientific inquiry. *Annals of Family Medicine*, 2

(6), 576–582.

Buela-Casal, G., De los Santos, M., Carretero, H. & Cachinero, J. (2002). Análisis de la

interrelación entre alergia y variables psicológicas. *Salud Mental*, 25 (5), 23-28.

Cohen, N. (2006). The uses and abuses of Psychoneuroimmunology: A global overview.

Brain, Behavior, and Immunity, 20, 99–112.

Cupeiro, M. (1996). *Variaciones cronobiológicas de intercambios de cromátides*

hermanas (SCEs) en linfocitos humanos. Disertación doctoral no publicada,

Universidad de la Coruña, la Coruña, Galicia, España.

Curtis, H. & Barnes, N. S. (2001). *Biología*. Buenos aires: panamericana.

Damasio, A. (1994). *El error de Descartes*. Santiago de Chile: Andrés Bello.

Day, G. (1951). The psychosomatic approach to pulmonary tuberculosis. *Lancet*, 1 (19),

1025-1028.

Engel, G. F. (1977). The need for a new medical model: A challenge for biomedicine.

Science, 196 (4286), 129–136.

Felten, D. L., Felten, S. Y., Bellinger, D. L., Carlson, S. L., Ackerman, K. D., Madden,

K.S., et al. (1987). Noradrenergic sympathetic neural interactions with the immune system: structure and function. *Immunological Reviews*, 100, 225–260.

Fischman, H. K. & Kelly, D. D. (1987). Sister chromatid exchanges induced by

behavioural stress. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 496 (1), 426-435.

Fleshner, M. & Laudenslager M. L. (2004). Psychoneuroimmunology: Then and Now

Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews, 3 (2), 114-130.

- Fors, M., Quesada, M. & Peña, D. (1999). La psiconeuroinmunología, una nueva ciencia en el tratamiento de enfermedades. Revisión bibliográfica. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 18 (1), 49-53.
- Glaser, R. & Kiecolt-Glaser, J. K. (2005). Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nature Reviews Immunology*, 5 (3), 243 – 251.
- Gómez, V. (2001). Propuesta conceptual para medir el efecto del estrés sobre el sistema inmune. *Revista Colombiana de Psicología*. 10, 29 -40.
- Gómez, B. & Escobar, A. (2002). La psiconeuroinmunología: bases de la relación entre los sistemas nervioso, endócrino e inmune [Monografía]. *Revista facultad de medicina UNAM*, 45 (1), 22-26.
- Gómez, B. & Escobar, A. (2003). Psiconeuroinmunología: condicionamiento de la respuesta inmune. *Revista Mexicana de Neurociencias*, 4 (2), 83-90.
- Henry, J. P., Stephens, P. M. & Watson, F. M. (1975). Force Breeding, Social Disorder and Mammary Tumor Formation in CBA/USC mouse colonies: A Pilot Study. *Psychosomatic Medicine*, 37, 277-283.
- Herberman R. B. & Ortaldo J. R. (1981). Natural killer cells: their role in defenses against disease. *Science*, 214 (4516), 24-30.

Hernandez-Reif, M., Ironson, G., Field, T., Hurley, J., Katz, G., Diego, M. et al. (2004).

Breast cancer patients have improved immune and neuroendocrine function following massage therapy. *Journal of Psychosomatic Research*, 57 (1), 45-52.

Jensen, S. E. (2005). *Relationships among perceived stress, sleep quality, and diurnal*

cortisol in endometrial cancer patients: a pilot study. Tesis de maestría no publicada,

Universidad de la florida, Gainesville, Florida, EE. UU.

Jensen, M. M. & Rasmussen, A. F. Jr. (1963). Stress and Susceptibility to Viral

Infections II. Sound Stress and Susceptibility to Vesicular Stomatitis Virus. *The journal of immunology*, 90, 21-23.

Johnsson, T., Lavender, J.F., Hultin, E. & Rasmussen, A.F. Jr. (1963). The influence of

avoidance-learning stress on resistance to Coxsackie B virus in mice. *The Journal of Immunology*, 91, 569–575.

Kelley, K. W. (2001). Presidential address. It's Time for PsychoNeuroImmunology.

Brain, Behavior, and Immunity, 15, 1–6.

Kiecolt-Glaser, J. K., Garner, W., Speicher, C., Penn, G., Holliday, J. & Glaser, R.

(1984). Psychosocial modifiers of immunocompetence in medical students.

Psychosomatic Medicine, 46 (1), 7-14.

Kiecolt-Glaser, J. K., Glaser, R., Williger, D., Stout, J., Messick, G., Sheppard, S., et al.

(1985). Psychosocial enhancement of immunocompetence in a geriatric population.

Health Psychology, 4 (1), 25-41.

Kiecolt-Glaser, J. K., Stephens, R. E., Lipetz, P. D., Speicher, C. E. & Glaser, R. (1985).

Distress and DNA repair in human lymphocytes. *Journal of Behavioral Medicine, 8* (4), 311- 320.

Kiecolt-Glaser, J. K. & Glaser, R. (1999). Psychoneuroimmunology and Cancer: Fact or

Fiction? *European Journal of Cancer, 35* (11), 1603-1607.

Kiecolt-Glaser, J.K., McGuire, L, Robles, T.F. & Glaser, R. (2002a).

Psychoneuroimmunology and psychosomatic medicine: back to the future.

Psychosomatic Medicine, 64, 15–28.

Kiecolt-Glaser, J.K., McGuire, L, Robles, T.F. & Glaser, R. (2002b).

Psychoneuroimmunology: Psychological Influences on Immune Function and

Health. *Journal of Consulting and Clinical Psychology. 70*, (3), 537–547.

- Klinger, J., Herrera, J., Díaz, M., Jhann, A., Ávila, G. & Tobar, C. (2005). La psiconeuroinmunología en el proceso salud enfermedad. *Colombia Médica*, 36 (2), 120-129.
- Lazarus, R.S., & Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal and coping*. New York: Springer Publishing Company.
- Levy, S., Herberman, R., Lippman, M., & d'Angelo, T. (1987). Correlation of stress factors with sustained depression of natural killer cell activity and predicted prognosis in patients with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 5, 348-353.
- Levy, S. M., Herberman, R. B., Whiteside, T., Sanzo, K., Lee, J. & Kirkwood, J. (1990). Perceived social support and tumor estrogen/progesterone receptor status as predictors of natural killer cell activity in breast cancer patients. *Psychosomatic Medicine*, 52 (1), 73-85.
- Lewis, J., Shavit, Y., Terman, G., Nelson, L., Gale, R. & Liebeskind, J. (1983) Apparent involvement of opioid peptides in stress-induced enhancement of tumor growth. *Peptides*, 4 (5), 635-638.
- Lutgendorf, S. & Costanzo, E. (2003). Psychoneuroimmunology and health psychology: An integrative model. *Brain, Behavior, and Immunity*, 17, 225–232.

Lutgendorf, S. K., Sood, A. K., Anderson, B., McGinn, S., Maiseri, H., Dao, M., et al.

(2005). Social Support, Psychological Distress, and Natural Killer Cell Activity in

Ovarian Cancer. *Journal of clinical oncology*, 23 (28), 7105-7113.

MacKenzie, J. N. (1896). The production of the so-called "rose cold" by means of an

artificial rose. *American Journal of Medical Science*, 91, 45-57.

Marín-Palomares, T. (2003). Inmunoterapia con células dendríticas: hacia la realidad

clínica. *Gaceta Médica de México*, 139 (Supl. 2), 161-162.

Marsh, J.T., Lavender, J.F., Chang, S.S., & Rasmussen, A.F. Jr. (1963). Poliomyelitis in

monkeys: decreased susceptibility after avoidance stress. *Science* 140 (3574), 1414 –

1415.

Martínez, F. & Fernández, J. (1994). Emoción y Salud. Desarrollos en Psicología

Básica y Aplicada. *Anales de psicología*, 10 (2), 101-109.

Mašek, K., Petrovický, P., Ševčík, J., Zídek, Z. & Franková, D. (2000). Past, present

and future of psychoneuroimmunology. *Toxicology*, 142, 179–188.

Metal'nikov, S. & Chorine, V. (1926). Rôle des conditionnels dans l'imunité. *Annales de*

l'Institut Pasteur, 40, 893–900.

Miller, G. E. & Cohen, S. (2001). Psychological interventions and the immune system:

A meta-analytic review and critique. *Health Psychology, 20* (1), 47-63.

Mustaca, A. E. (2001). Emociones e inmunidad. *Revista Colombiana de Psicología, 10*,

9-20.

Nelson, R. (1996). *Psicoendocrinología*. Barcelona: Ariel psicología.

Page, G. G., Ben-Eliyahu, S., & Liebeskind, J. C. (1994). The role of LGL/NK cells in

surgery-induced promotion of metastasis and its attenuation by morphine. *Brain,*

Behavior and Immunity, 8 (3), 241-250.

Paul, W. E. & Seder, R. A. (1994). Lymphocytes responses and cytokines. *Cell, 76* (2),

241-251.

Rasmussen, A. F., Jr., Marsh, J.T. & Brill, N.Q. (1957). Increased susceptibility to

herpes simplex in mice subjected to avoidance-learning stress or restraint.

Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 96 (1), 183-189.

Rincón, H. G. (2003). Medicina cognitiva: un modelo ecológico. *Revista Colombiana*

de Psiquiatria, 32 (3), 260-266.

- Rincón, H. G. (2006). Psiconeuroinmunomodulación y cáncer. En A. Alarcón (Ed.), *Manual de Psicooncología* (pp. 63-74). Bogotá: Javegraf.
- Roitt, I. (1998). *Inmunología fundamentos* (9a. ed.). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Rojas, W. (2004). *Inmunología*. Medellín: Corporación para investigaciones Biológicas CIB.
- Selye, H. (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, *138*, 32-33.
- Selye, H. (1946). The general adaptation syndrome and diseases of adaptation. *Journal of Clinical Endocrinology*, *6*, 117-230.
- Setlow, R. B. (1978, 23 de febrero). Repair deficient human disorders and human cancer. *Nature*, *271* (5647), 713-717.
- Solomon, G. F. (1996). Psiconeuroinmunología [Entrevista con H.G. Rincón]. *Revista colombiana de psiquiatría*, *25* (2), 87-93.
- Solomon, G.F. (2001). *Psiconeuroinmunología: sinopsis de su historia, evidencia y Consecuencias*. Disertación presentada en el segundo congreso virtual de psiquiatría, Interpsiquis 2001. Mesa Redonda: Psicósomática, 1 (M. E. Martínez, Trad.). Recuperado el 23 de Junio de 2007, de <http://www.biocognitive.com/>

images/pdf/Psiconeuroinmunologia%20Sinopsis%20de%20 Su%20Historia,%20 Evidencia%20y.pdf

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

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

Stefanski, V. & Ben-Eliyahu, S. (1996). Social confrontation and tumor metastasis in rats: defeat and beta-adrenergic mechanisms, *Physiology and Behavior*. 60 (1), 277-282.

Sternberg, E.M. (2006). Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nature Reviews Immunology*, 6 (4), 318–328.

Stone, A. A., Schwartz, J. E., Smyth, J., Kirschbaum, C., Cohen, S., Hellhammer, D., et al. (2001). Individual differences in the diurnal cycle of salivary free cortisol: A replication of flattened cycles for some individuals. *Psychoneuroendocrinology*, 26 (3), 295-306.

Szentivanyi, A. & Filipp, G. (1958). Anaphylaxis and the nervous system II. *Annals of Allergy*, 16 (2), 143–151.

Szentivanyi, A. & Szekely, J. (1958). Anaphylaxis and the nervous system IV. *Annals of Allergy*, 16 (4), 389–392.

The American Psychosomatic Society. (2007, 3 de enero). Recuperado el 29 de Junio de 2007, de <http://www.psychosomatic.org/>

The Psychoneuroimmunology Research Society. (2007, 16 de enero). Recuperado el 29 de Junio de 2007, de <http://www.pnirs.org/>

Tiznado, T., Orea, M. (2004). Las células dendríticas y su papel en la dermatitis atópica. *Revista Alergia México*, 51 (3), 119-123.

Uribe, M. (2006). Modelos conceptuales en medicina psicosomática. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 35 (Suppl. 1) 7-20.

Ursin, H., & Olf, M. (1993). The stress response. En S. C. Stanford & P. Salmon (Eds.), *Stress: from synapse to syndrome* (pp. 4-23). London: Academic Press.

Vera-Villaruel, P. E. (2001). Aprendizaje de respuestas inmunológicas; evidencia experimental. *Revista Colombiana de Psicología*, 10, 21-28.

Vidal, J. (2000). *Apuntes de Psiconeuroinmunología*. Barcelona: Ediciones Universidad de Barcelona.

Visser, E. M., Vargas, S. O. & Morimoto, H. (2004). Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet oncology*, 5 (10), 617-625.

Weigent D. A. & Blalock, J. E. (1987). Interactions between the neuroendocrine and immune systems: common hormones and receptors. *Immunological Reviews*, 100, 79-108.

Welsh, R. M. (1996). Regulation of virus infections by natural killer cells. *Natural Immunity and Cell Growth Regulation*, 5 (4), 169-199.

Whiteside, T. L. & Herberman, R. B. (1989). The role of natural killer cells in human disease. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 53 (1), 1-23.

Williams, J. M., Peterson, R. G., Shea, P. A., Schmedtje, J. F., Bauer, D. C. & Felten, D. L. (1981). Sympathetic innervation of murine thymus and spleen: evidence for a functional link between the nervous and immune system. *Brain Research Bulletin*, 6 (1), 83-94.

