Psiconeuroinmunología: condicionamiento de la respuesta inmune

Gómez González B, Escobar Izquierdo A.

RESUMEN

La Psiconeuroinmunología estudia la relación entre la conducta y los sistemas nervioso, endócrino e inmune; para ello recurre a la metodología empleada en cada una de las ramas de la ciencia que abordan estos campos del conocimiento. En Psiconeurinmunología se ha logrado condicionar la supresión y facilitación del funcionamiento del sistema inmune, gracias a la acción integradora del sistema nervioso central, y particularmente a la activación de los sistemas límbico y nervioso simpático, así como del eje hipotálamo-hipófisis-glándulas suprarrenales. Mediante el uso del condicionamiento clásico y modificaciones del procedimiento inicial (condicionamiento aversivo a olores, sabores, miedo y estrés condicionado), se han logrado efectos significativos, experimental y clínicamente hablando, sobre las respuestas celular y humoral del sistema inmune. Los procedimientos de inmunosupresión condicionada revisten importancia biológica dado que se ha demostrado en experimentos con roedores, en observaciones clínicas y en procedimientos terapéuticos en seres humanos, que la supresión condicionada del sistema inmune puede disminuir el rechazo a órganos trasplantados y ser un auxiliar en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes. Por otro lado, la inmunofacilitación condicionada también ha sido efectiva al disminuir la progresión tumoral en modelos animales experimentales. Por lo tanto, el uso del condicionamiento inmunológico como coadyuvante del tratamiento farmacológico podría ser un factor benéfico para algunos pacientes, por ejemplo aquellos que padecen cáncer o que tienen trasplante de órganos.

Palabras clave: *condicionamiento clásico, eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, inmunosupresión, inmunofacilitación.*

Rev Mex Neuroci 2003; 4(2):83-90

Psychoneuroimmunology: conditioning of the immune response

ABSTRACT

Psychoneuroimmunology concerns the relationship between behavior and systems participating in homeostasis, that is among neurology, endocrinology and immunology. Classic conditioning technique has been used to study the immune response by employing drugs that are immune suppressors or immune enhancers. Aversive-conditioned odors, flavors, fear and stress are included in the study of immune response in rodents. A common model includes pairing a pleasurable novel conditioned stimulus (CS) with an unconditioned stimulus (US). The limbic structures in the CNS, the autonomic nervous system (ANS) and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis (HPA), all participate in modulating the immune response. Functional motor and sensory fibers of the sympathetic division of the ANS innervate the bone marrow, thymus, spleen and lymph nodes, also arborize around macrophages, granulocytes, T lymphocytes, and natural killer cells (NK); sympathetic denervation increases susceptibility to inflammatory or infectious diseases. Animal experiments on conditioned immunosuppression have also shown a decrement of mitosis in immunological cells. These experiments include animal models of the immunological response to skin allografts, lupus, rheumatoid arthritis, and tumors, that may have clinical significance in human diseases. Immunological suppression, or facilitation, by conditioned immune responses has been tried in allergies associated with pollen, mites, hay fever, and in cases of neoplasia. Conditioning of the immune response is now considered an important factor that may influence the course of human diseases. The extent to which the immune response alters the course of the specific diseases processes is still under investigation, but it is clear that the immune system is intimately involved in most disease processes affecting animals and humans.

Key words: *classic conditioning, hypothalamus-pituitary-adrenal axis, immunosuppression, immune-facilitation.*

Rev Mex Neuroci 2003; 4(2):83-90

Correspondencia: Dr. Alfonso Escobar
Depto. Biología Celular y Fisiología
Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM
Circuito Escolar, C.U., C.P. 04510
Tel y Fax: 5622 3850
e-mail: alesiz@servidor.unam.mx

INTRODUCCIÓN

La psiconeuroinmunología, o psiconeuroendocrinoinmunología, es la interdisciplina que se dedica al estudio de la relación entre la conducta[1] y los tres sistemas encargados de mantener la homeostasis: el nervioso, el endócrino y el inmune.[1-2] Para abordar su objeto de estudio esta rama de la ciencia emplea métodos y técnicas propios de la psicología, particularmente los derivados del análisis experimental de la conducta, de la neurología, la endocrinología y, por supuesto, de la inmunología.

PRINCIPIOS GENERALES

El condicionamiento de la respuesta inmune está edificado sobre los mismos principios del paradigma del condicionamiento clásico descrito por Ivan P. Pavlov en 1928;[3,4,1] en el que, un estímulo ambiental que por sí mismo no produce reacción inmunológica alguna (estímulo condicionado, EC), se asocia con sustancias que estimulan o suprimen la función inmune (estímulo incondicionado, EI), para finalmente, al presentar el EC solo, provocar la respuesta inmunológica apropiada.[5-6]

El condicionamiento de la respuesta inmune es esencialmente de carácter farmacológico, ya que tradicionalmente se han empleado fármacos con efectos inmunosupresores o inmunofacilitadores como EI[6] aunque hay excepciones, como el caso de la supresión del sistema inmune mediante estrés condicionado. Las principales técnicas que se han empleado en el condicionamiento de la respuesta inmune en animales, especialmente roedores, están relacionadas con los modelos de condicionamiento aversivo a los sabores, condicionamiento a olores y condicionamiento al miedo o al estrés.[7]

El uso del condicionamiento aversivo a los sabores para alterar la función del sistema inmune se ha basado en el trabajo de Ader y Cohen;[8] este modelo consiste en el apareamiento entre un estímulo condicionado novedoso, de ciertas propiedades hedónicas (EC; por ej. sacarosa, leche), con un EI, la inyección de una droga que altera la función inmune (por ejemplo ciclofosfamida, cloruro de litio, hormona estimulante de los a-melanocitos, lipopolisacárido, albúmina, ácido policitidílico, interleucina 1); de modo que cuando se presenta el EC solo, los sujetos experimentales además de presentar cambios en la función inmune debidos a la droga inmunomoduladora, evitan consumir el EC. Este paradigma es frecuentemente usado en el condicionamiento de la respuesta inmune debido a que se adquiere rápidamente.[6-9] La Figura 1 muestra el esquema del procedimiento de condicionamiento aversivo a los sabores con aplicación a la psiconeuroinmunología.

El condicionamiento al olor es una variación del condicionamiento aversivo a los sabores; en este modelo, el sabor es reemplazado por un olor único, generalmente alcanfor, menta, eucalipto o limón, que el experimentador administra como EC. El modelo de condicionamiento al olor es poco empleado en el condicionamiento de respuestas inmunes debido a que no muestra ningún indicador conductual de la efectividad del procedimiento.[7-9]

El condicionamiento al miedo o estrés condicionado emplea generalmente como EI choques eléctricos administrados a las patas del animal experimental y estímulos visuales o auditivos como EC,[7] como se muestra en la Figura 2; el estrés, así como las hormonas liberadas durante la exposición del organismo al mismo (glucocorticoides), son poderosos inhibidores del funcionamiento del sistema inmune.[10-14] Este modelo experimental ha sido ampliamente usado en el condicionamiento de la respuesta inmune, aunque en menor medida que el condicionamiento aversivo a los sabores, debido a que los resultados obtenidos por su uso pueden ser producto de que la reexposición al EC sea estrés en sí misma y no una señal.[7]

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Como es caso común en la ciencia, antes del surgimiento formal de la Psiconeuroinmunología, varios investigadores alrededor del mundo realizaron observaciones casuales del fenómeno del condicionamiento de la respuesta inmunológica; observaciones que se dieron a conocer de manera anecdótica y que más tarde, con el surgimiento del paradigma experimental del condicionamiento pavloviano fue posible explicarlas.

Ejemplos de tales observaciones azarosas son: la descrita en 1557 por Amatus Lusitanos (citado en 15), quien relató el caso de un monje dominico que caía en síncope siempre que percibía el olor a rosas o las veía a la distancia; la reportada por Mackenzie en 1896, quien provocó de manera intencional una reacción asmática en un paciente alérgico a las flores con la sola presentación de una rosa artificial; la descrita por Osler (citado en 5), quien trabajó con un paciente que desarrolló un ataque de asma en presencia también de una rosa artificial; y la presentada por Hill,[16] quien reportó que la observación de una fotografía de un campo de heno provocó un ataque de fiebre del heno en sujetos muy sensibles.

El inicio de la historia de la Psiconeuroinmunología, propiamente dicho, data desde principios del siglo anterior, cuando con base en los trabajos de condicionamiento clásico de su maestro Ivan Petrovich Pavlov, dos investigadores soviéticos, Metal'nikov y Chorine,[17-18] estudiaron la formación de

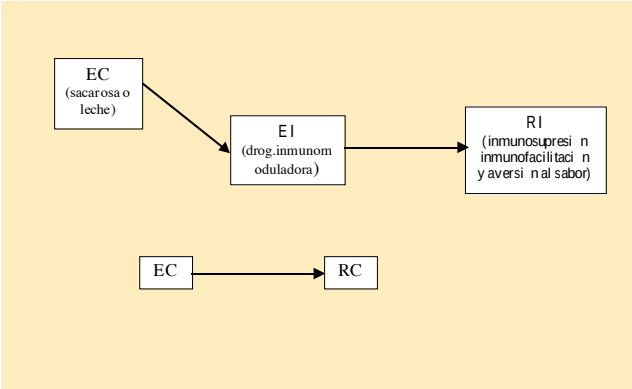

Figura 1. Esquema del paradigma del condicionamiento aversivo a los sabores aplicado al condicionamiento de la respuesta inmune.

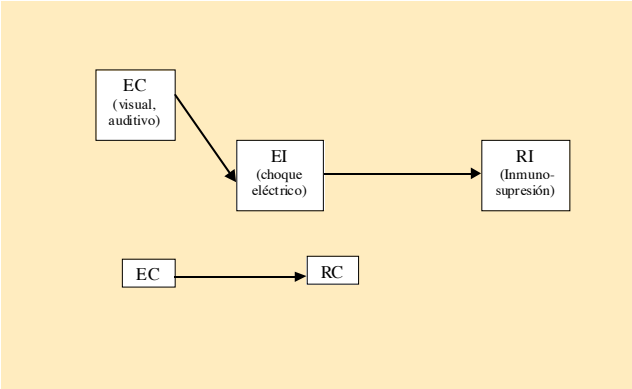

Figura 2. Aplicación del condicionamiento al miedo o estrés condicionado en la supresión del funcionamiento del sistema inmune.

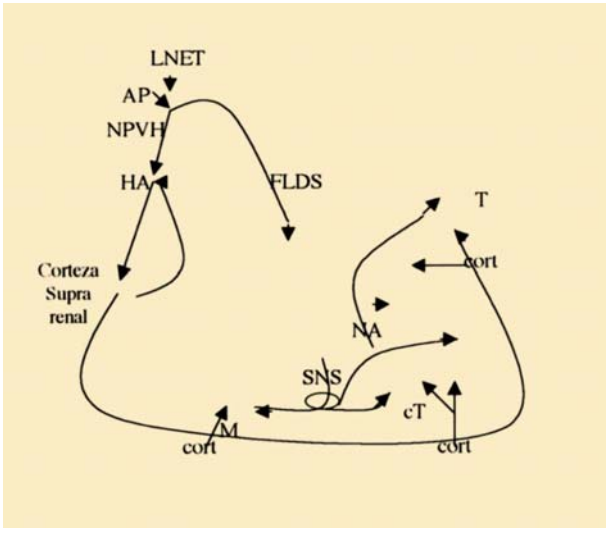

Figura 3. Bases neuroanatómicas del condicionamiento de la respuesta inmune. Inervación simpática de los órganos y células del sistema inmune. Aferencias sensoriales provenientes de los órganos del sistema inmune, NPVH: Núcleo Paraventricular Hipotalámico, HA: Hipófisis Anterior, LNET: Lecho Nuclear de la Estría Terminal (aferencias moduladoras de la amígdala y del hipocampo), AP: Área Preóptica (aferencias moduladoras del área septal), FLDS: Fascículo Longitudinal Dorsal de Schütz, SNS: Sistema Nervioso Simpático, M: Macrófago, cT: linfocito T, MO: médula ósea, NK: célula asesina natural (*natural killer*), T: timo, cort: cortisol/corticosterona, NA: noradrenalina.

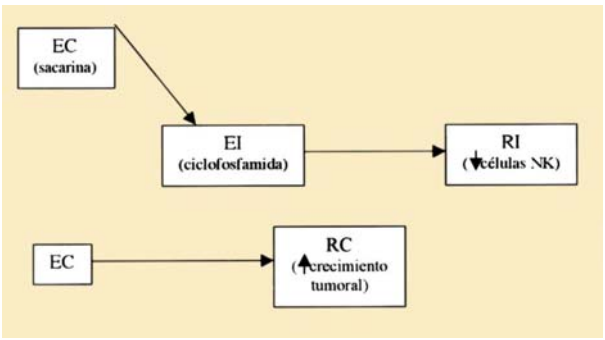

Figura 4. Significación biológica de la inmunosupresión condicionada en detrimento de la salud del organismo. ß

Figura 5. Discriminación de olores en la inmunofacilitación condicionada. Adaptada de Russel et al., 1984 (4). EC+: estímulo condicionado positivo; EC-: estímulo condicionado negativo.

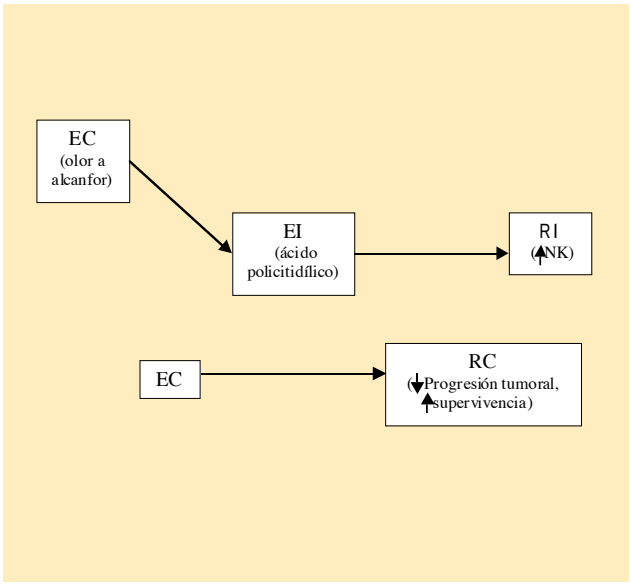

Figura 6. Importancia biológica de la inmunofacilitación condicionada. Adaptado de Ghanta y cols. 1987.[63]

respuestas inmunológicas condicionadas en conejillos de Indias. El procedimiento empleado por Metal'nikov y Chorine consistió en el apareamiento repetido de estímulos neutros (calor, estimulación táctil) con inyecciones de proteínas extrañas al organismo (EI); después de períodos cortos de tiempo ellos encontraron que la presentación del EC solo era capaz de generar cambios condicionados en una gran variedad de respuestas inespecíficas del sistema inmune.

Metal'nikov y Chorine[17] realizaron tres series de experimentos en el Instituto Pasteur de Paris, en la primera de ellas demostraron que la leucocitosis puede ser condicionada a una barra tibia sobre la piel del animal o a estimulación táctil (EC) después de múltiples apareamientos con inyecciones intraperitoneales de tapioca; en la segunda serie, mostraron que la reacción inmunológica de protección contra una enfermedad específica (ántrax) puede también ser condicionada al mismo estímulo neutro de la primera serie; y finalmente observaron que la protección condicionada contra una enfermedad (ántrax) puede ayudar a proteger contra otra enfermedad (cólera); para esto Metal'nikov y Chorine aparearon el mismo EC con la administración de una vacuna contra el ántrax (EI), y provocaron leucocitosis (RC) en los conejillos de Indias, después se infectó a los sujetos con cólera y se les reexpuso al EC solo y con tal procedimiento la mayoría de los sujetos sobrevivió al cólera.

Después de Metal'nikov y Chorine,[17-18] y durante el decenio de 1950-1959 múltiples investigadores soviéticos continuaron trabajando en condicionamiento de la respuesta inmune, pero dadas las condiciones políticas prevalecientes durante la época, poco de su trabajo se dio a conocer en "Occidente". Tales investigadores continuaron usando los procedimientos pavlovianos para formar asociaciones entre estímulos exteroceptivos (EC, por ej. rascar, calentar la piel, aplicar estímulos olfativos y auditivos) y alteraciones en los parámetros inmunes (RC), mediante el apareamiento con inyecciones de preparaciones bacteriales y de antígenos virales, a la malaria y a eritrocitos (EI).[7]

No obstante, fue hasta el decenio de 1970-1979 que la Psiconeuroinmunología adquirió su nombre, se formó como disciplina y tomó auge, gracias a los trabajos de Robert Ader,[19-8] y Nicholas Cohen ,[19-20] quienes en una preparación de condicionamiento aversivo a los sabores encontraron por serendipia inmunosupresión en los sujetos experimentales.

En el primer experimento diseñado especialmente para evaluar los efectos del condicionamiento sobre la respuesta inmunológica Ader y Cohen[8] aparearon sacarosa (EC) con la inyección intraperitoneal de ciclofosfamida (EI; originalmente EI para la respuesta de nausea ó "malestar estomacal") y tres días después inmunizaron a las ratas con hematocitos de oveja; seis días más tarde, durante el día de prueba, Ader y Cohen midieron el número de anticuerpos a tales hematocitos en animales condicionados re-expuestos y no re-expuestos al EC, y en animales condicionados que volvieron a recibir una inyección intraperitoneal de ciclofosfamida, encontraron que el apareamiento de la sacarina con EI provocó aversión condicionada al sabor, y más importante aun: los animales condicionados que fueron re-expuestos al EC mostraron una respuesta atenuada anti-hematocitos de oveja en comparación con sus controles, lo que claramente indicó el efecto del condicionamiento sobre la supresión del funcionamiento del sistema inmune.

La historia de la Psiconeuroinmunología se prolonga hasta la época actual en la que se espera que el condicionamiento de la respuesta inmune pueda ser un auxiliar importante en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes (por ej. lupus eritematoso, artritis reumatoide), inmunosupresión, o en otros padecimientos para incrementar el funcionamiento del sistema inmunológico en pacientes con cáncer o infectados con el virus de la inmuno-deficiencia adquirida (VIH-SIDA).

BASES NEUROANATÓMICAS DEL CONDICIONAMIENTO DE LA RESPUESTA INMUNE

El sistema nervioso central, y particularmente los sistemas límbico, nervioso autónomo y el eje hipotálamo-hipófisis-glándulas suprarrenales (eje

HPA) están implicados en la modulación de la respuesta inmune[21-22] (Figura 3). Evidencia a favor se encuentra en el hecho que el estrés suprime el funcionamiento del sistema inmune;[10-13] y que en el paradigma de condicionamiento inmunológico se ha observado que el sistema nervioso central detecta las alteraciones en la reactividad inmune e inicia cambios pertinentes en la respuesta de tal sistema como consecuencia de la presentación del estímulo condicionado.[23-5]

Los efectos del sistema nervioso central sobre los órganos y células del sistema inmune se llevan a cabo mediante la acción del eje HPA y del sistema nervioso simpático. El eje HPA ejerce sus efectos sobre el sistema inmune mediante la activación de los receptores para glucocorticoides (Tipo I-mineralocorticoide y Tipo II-glucocorticoide) localizados en los órganos y células del sistema inmunológico; así como por la activación del sistema nervioso simpático[10] y la modulación de la expresión de los receptores adrenérgicos en células inmunológicas, por ejemplo los macrófagos[24] (Figura 3).

Los órganos del sistema inmune están inervados por fibras sensoriales y motoras del sistema nervioso autónomo,[25-27,10] especialmente por el sistema nervioso simpático, cuyas fibras noradrenérgicas hacen sinapsis en células vasculares y parénquima de la médula ósea, el timo, el bazo y los ganglios linfáticos,[28] así mismo arborizan en la proximidad de los macrófagos, linfocitos T, granulocitos y células asesinas naturales (NK) [29, 21, 14] (Figura 3). Tales regiones de contacto entre el sistema nervioso y el sistema inmune son funcionales, dado que la denervación simpática de los órganos inmunes ocasiona incremento en la susceptibilidad a enfermedades infecciosas e inflamatorias.[30,31,26]

Las neuronas preganglionares del asta lateral de la médula espinal en los segmentos torácicos y lumbares (T1-L2) reciben proyecciones indirectas del hipotálamo y de estructuras límbicas del prosencéfalo.[25] El hipotálamo, particularmente sus núcleos paraventricular, lateral, posterior y dorsal, mediante el fascículo longitudinal dorsal de Schütz y un relevo en la formación reticular bulbar, envían información relacionada con cualquier desequilibrio en la homeostasis (producto del estrés) a las neuronas preganglionares simpáticas.[32] Por otro lado, el septum, el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal tienen efectos más indirectos sobre la actividad del sistema inmune,[33] ya que envían proyecciones al hipotálamo y desde allí ejercen su influencia inmunofacilitadora;[34] el primero mediante el área preóptica y las otras tres estructuras por el lecho nuclear de la estría terminal.[32]

INMUNOSUPRESIÓN CONDICIONADA

Tradicionalmente los trabajos sobre condicionamiento de la respuesta inmune han versado sobre inmunosupresión aprendida, más por causa de un accidente histórico[19] que por motivos de índole clínica (inmunosupresión para disminuir el rechazo a los transplantes o para combatir enfermedades autoinmunes).

EXPERIMENTOS EN ANIMALES

El experimento inicial de inmunosupresión condicionada, de Ader y Cohen,[8] ha sido replicado exitosamente en varios laboratorios con variaciones en la especie de roedor empleada, en la dosis del EI (ciclofosfamida)[35-37] y en el tipo de respuesta inmunológica condicionada (células T y B).[9,38-39]

Adicionalmente se ha demostrado que la inmunosupresión condicionada no sólo implica la disminución en el funcionamiento del sistema inmune, sino que también incluye la disminución en la capacidad de mitosis de las células inmunológicas, específicamente los linfocitos esplácnicos, ante los agentes mitógenos concavalina A y fitohemaglutinina.[40]

Más aún, experimentalmente se ha mostrado que para lograr inmunosupresión condicionada no es necesario aparear un EC con la administración de drogas inmunomoduladoras, basta con que se asocie el EC (auditivo, visual, táctil) con estrés (EI, p. ej. choque eléctrico) para que se obtenga el efecto de inhibición buscado,[41-44] como se muestra en la Figura 2.

En el mismo contexto de estrés condicionado, Gorczynski[45] condicionó el decremento en la respuesta inmunológica de rechazo a injertos de piel alogénicos en ratones hembra y sus crías, éstas últimas no manipuladas experimentalmente, mediante el apareamiento entre un EC compuesto (constituido por ambiente nuevo + sabor novedoso + plataforma rotable) y un EI que consistió en injertos alogénicos de piel. Después del día de prueba las hembras se aparearon con machos no condicionados y se probó nuevamente la respuesta condicionada, encontrándose que en los días[13, 16,19] de la gestación, las crías no expuestas al procedimiento experimental, mostraron también decremento de la inmunidad humoral y celular.

Los conocimientos derivados de la inmunosupresión condicionada poseen especial significación biológica, ya que pueden ser aplicados con propósitos benéficos para el caso del tratamiento de las enfermedades autoinmunes, sobre todo si se combinan con la farmacoterapia usual,[5] y para evitar el rechazo a transplantes.[9] Sin embargo, hay que considerar que la inmunosupresión condicionada puede también ser deletérea para el estado de salud, como ocurre en el caso que el organismo se exponga a agentes infecciosos del ambiente.

Un buen ejemplo del primer caso, inmunosupresión condicionada versus enfermedades autoinmunes, lo constituye el realizado por Ader y Cohen en 1982[46] en un modelo experimental de lupus eritematoso en ratas hembra; ellos lograron retraso en el inicio de la enfermedad y la prolongación de la vida de los animales condicionados al exponerlos de manera intermitente al EC solo (sacarina), en comparación con los animales no condicionados expuestos intermitentemente solo al EI (ciclofosfamida) y un grupo placebo. Igualmente Klosterhalfen y Klosterhalfen[47] y Lysle et al.[48] condicionaron la reducción en la respuesta inflamatoria de las articulaciones en un modelo animal de artritis reumatoide. Los resultados así obtenidos indican el potencial terapéutico y la eficacia de la inmunosupresión condicionada en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes.[9] En este mismo caso están las investigaciones recientes que indican que el rechazo a los órganos transplantados puede ser inhibido mediante condicionamiento aversivo a los sabores y por el uso de la droga inmunosupresora ciclosporina A como EI.[49-50]

Del segundo caso, efectos adversos sobre la salud, Gorczynsky y Kennedy[51] mostraron que el apareamiento de una solución de sacarina más cloruro de litio (EC compuesto), con ciclofosfamida (EI), produjo supresión de la actividad de las células asesinas naturales (NK) cuando los animales fueron reexpuestos al EC solo y tratados con ácido policitidílico, lo que hizo a los sujetos experimentales más susceptibles del crecimiento de un linfoma trasplantado. En otro estudio Blom, Tamarkin, Shiber y Nelson[52] condicionaron ratones mediante el apareamiento de ciclofosfamida (EI) con sacarina (EC), anterior a la inyección de un carcinógeno químico promotor del crecimiento tumoral. Ellos encontraron que el condicionamiento puede disminuir la resistencia del animal al crecimiento de tumores, ya que la presentación del EC solo hizo a los ratones más sensibles al desarrollo de tumores; la Fig. 4 es un esquema del procedimiento empleado por Blom y cols.[52]

EXPERIMENTOS EN SERES HUMANOS

La inmunosupresión condicionada se ha estudiado en seres humanos de manera experimental en casos de alergias, y por el método observacional clínico, así como también se la ha empleado como auxiliar en el tratamiento farmacológico de algunas enfermedades.

Entre las alergias que se han estudiado están la denominada "fiebre del heno", y la alergia al polen y al polvo (con ácaros); la respuesta inmunológica de todas ellas se ha logrado condicionar mediante el uso de una técnica similar al condicionamiento aversivo a los sabores empleado en roedores.[9] La respuesta alergénica al polvo de casa con ácaros se ha condicionado apareando una bebida de sabor coloreada (EC) con el polvo de casa (EI). El condicionamiento ocurre desde el primer ensayo, [53] lo que lleva a preguntar: ¿Qué tanto la reacción alérgica es producto del agente alergénico *per se* y en qué proporción es resultado de la presencia de los estímulos asociados?[9]

Clínicamente se ha observado inmunosupresión condicionada en pacientes con cáncer de mama[54] y de ovario[55-56] que están en quimioterapia; tales pacientes presentan disminución en los niveles sanguíneos de células asesinas naturales (NK),[54-56] de monocitos y de células Th (*T helper/inducer*),[54] así como disminución en la respuesta proliferativa a concavalina A[56] después de apareamientos sucesivos entre la situación estimulante relacionada con el tratamiento, p. ej. el hospital (EC), y los efectos inmunosupresores de la quimioterapia (EI) (Figura 4.)

Por otro lado, respecto al uso de la inmunosupresión como coadyuvante del tratamiento farmacológico en enfermedades autoinmunes, se ha reportado que la inmunosupresión condicionada ha sido benéfica en el tratamiento de un niño con lupus eritematoso sistémico.[57]

INMUNOFACILITACIÓN CONDICIONADA

*Experimentos en Animales

Los experimentos de inmunofacilitación condicionada también se han llevado a cabo sobre la base del modelo del condicionamiento clásico. Con el paradigma del condicionamiento aversivo a los sabores, se ha logrado incremento en la actividad de las células asesinas naturales (NK) y en la producción de interferones, mediante el apareamiento entre un EC compuesto (sacarina más cloruro de litio) con ácido policitidílico (EI).[58-59] Con el modelo de condicionamiento al olor se ha logrado incrementar el número de células monunucleares en la circulación periférica, por medio del olor a menta (EC) apareado con bitartrato de nicotina (EI).[60]

También se han hecho experimentos de inmunofacilitación condicionada con el uso de antígenos como estímulos condicionados. Gorczynski y cols. en 1982[61] emplearon como respuesta condicionada los cambios inmunológicos posteriores al injerto de piel alogénico (EI), y lo que constituyó el EC fue una combinación de estímulos (afeitar, anestesiar y vendar al ratón). Gorczynski et al. repitieron tal procedimiento 3 veces a intervalos de 40 días, tiempo requerido para que los linfocitos T citotóxicos reaccionaran contra los linfocitos T del tejido donado. En el día de prueba todos lo sujetos experimentales fueron falsamente operados (reexposición al EC), con lo que se observó incremento en la respuesta inmunológica (linfocitos T citotóxicos) similar al obtenido durante la aplicación del EI.

La inmunofacilitación condicionada ha probado ser sensible también a los procedimientos clásicos de discriminación empleados en el condicionamiento exteroceptivo; así, Russel et al.[4] lograron que conejillos de Indias discriminaran entre dos olores, uno de los cuales (EC+) estuvo asociado con inyecciones de un antígeno, la albúmina sérica bovina (EI), y el otro (EC-) con inyecciones de solución salina; de modo que cuando se presentó el EC+ solo, se incremento la liberación de histamina (RC). La Figura 5 presenta un esquema del paradigma del procedimiento de discriminación en el condicionamiento inmunológico.

En cuanto al condicionamiento de la respuesta de los antígenos, Ader, Kelley, Moynihan, Grota y Cohen,[62] encontraron que la presentación del EC solo no incrementa la producción de anticuerpos después del apareamiento del estímulo gustativo (EC) con la hemocianina (proveniente de las lapas) (EI), pero si potencia los efectos de una baja dosis del EI, en comparación con animales que recibieron la misma dosis del EI pero sin la reexposición al EC. De lo que se puede decir que el EC combinado con una dosis sub-fisiológica de antígeno puede producir efectos aditivos o incluso sinérgicos.[9]

Otra significado biológico de la inmunofacilitación condicionada radica en su capacidad para afectar la progresión tumoral, pues el apareamiento del olor a alcanfor (EC) con ácido policitidílico (EI) incrementa la actividad de las células asesinas naturales de manera significativa, clínicamente hablando, pues alarga el tiempo de supervivencia de los ratones condicionados[63] (Figura 6).

EXPERIMENTOS EN SERES HUMANOS

En seres humanos la inmunofacilitación condicionada se ha empleado de manera experimental para incrementar el número de células asesinas naturales (NK) en la sangre mediante un paradigma en el que la administración de un dulce (EC) se asoció con una inyección subcutánea de adrenalina (EI). En el día de prueba se administró el dulce y se inyectó solución salina a los sujetos experimentales, con lo que incrementó el número de las NK (RC) tanto como con el EI. [64]

CONCLUSIONES

Las investigaciones experimentales en animales y en seres humanos indican que los efectos condicionados sobre el sistema inmunológico son mucho más que simples fenómenos biológicos interesantes, ya que pueden tener considerable influencia sobre el curso de las enfermedades que aquejan al ser humano.

No obstante se debe tener cuidado en el grado en que se pretenda generalizar estos hechos a la esfera de la salud en el ser humano, puesto que los cambios en la función inmune no necesariamente conllevan cambios clínicos significativos,[65] por lo que aun deben llevarse a cabo más investigaciones relacionadas con la significación biológica del condicionamiento de la respuesta inmune.

REFERENCIAS

1. *Ader R, Cohen N. Psychoneuroimmunology: conditioning and stress. Ann Rev Psychol 1992; 44: 53-85.*
2. *Gómez GB, Escobar A. La psiconeuroinmunología: bases de la relación entre los sistemas nervioso, endócrino e inmune. Rev Fac Med, UNAM 2002; 45: 22-26.*
3. *Pavlov IP. Lectures on Conditioned Reflexes. New York: Liveright, 1928.*
4. *Russel M, Dark KA, Cummins RW, Ellman G, Callaway E, Peeke HVS. Learned histamine released. Science 1984; 225: 733-734.*
5. *Ader R, Cohen N. The influence of conditioning on immune responses. In: Ader R, Felten DL, Cohen N. eds. Psychoneuroimmunology, 2a. De. Nueva York: Academic Press 1991: 611-646.*
6. *Tewes U. Concepts in psychology. In: Schedlowski M, Tewes U. eds. Psychoneuroimmunology. An Interdisciplinary Introduction. New York: Kluwer Academic/ Plenum Press 1999: 93-112.*
7. *Tewes U, Schedlowski M. Psychological methods. In: Schedlowski M, Tewes U. eds. Psychoneuroimmunology. An Interdisciplinary Introduction. New York: Kluwer Academic/ Plenum Press 1999: 113-123.*
8. *Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosupression. Pychosom Med 1975; 37: 333-340.*
9. *Exton MS, King MG, Husband AJ. Behavioral conditioning of immunity. In: Schedlowski M, Tewes U. eds. Psychoneuroimmunology. An Interdisciplinary Introduction. New York: Kluwer Academic/ Plenum Press 1999: 453-471.*
10. *McEwen BS. The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural, endocrine and immune interactions. Brain Res Rev 1997; 23: 79-133.*
11. *McEwen BS. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. Brain Res 2000; 886: 172-189.*
12. *Selye H. A syndrome produce by diverse nocuos agents. Nature 1936; 138: 32.*
13. *Selye H. The Physiology and Pathology of Exposure to Stress. A Treatise Based on the Concepts of the General Adaptation Syndrome and the Diseases of Adaptation. Montreal: Acta Inc. 1950: 1025p.*
14. *Ader R. On the development of psychoneuroimmunology. Europ J Pharmacol 2000; 405:167-76.*
15. *Mackenzie JN. The production of the so-called "rose-cold" by means of an artificial rose. Amer J Med Sci 1896; 91:45-57.*
16. *Hill LE. Philosophy of a Biologist. London: Arnold 1930.*
17. *Metal'nikov S, Chorine V. Role des reflexes conditionnels dans l'immunité. Ann l'Inst Pasteur, Paris 1926; 40: 893-900.*
18. *Metal'nikov S, Chorine V. Role des reflexes conditionnels dans la formation des anticorps. Compt Rend Seanc Soc Biol Ses Fil 1928; 102: 133-134.*
19. *Ader R. Letter to the Editor: Behaviorally conditioned immunosupression. Psychosom Med 1974; 36: 183-184.*
20. *Cohen N, Ader R, Green N, Bovbjerg D. Conditioned supression of a thymus independent antibody response. Psychosom Med 1979; 41: 487-491.*

21. *Felten DL. Neural influence on immune responses: underlying suppositions and basic principles of neural-immune signaling. Prog Brain Res 2000; 122: 381-389.*
22. *Masek K, Petrovicky P, Sevcik J, Zidek Z, Frankova D. Past, present and future of psychoneuroimmunology. Toxicology 2000; 142:179-88.*
23. *Ader R, Cohen N. CNS-immune system interactions: conditioning phenomena. Behav Brain Sci 1985; 8: 379-395.*
24. *Radojcic T, Baird S, Darko D, Smith D, Bulloch K. Changes in b-adrenergic receptor distribution on immunocytes during differentiation: an analysis of T-cells and macrophages. J Neurosci Res 1991; 30: 328-335.*
25. *Felten DL, Cohen N, Ader R, Felten SY, Carlson SL, Roszman TL. Central neural circuits involved in neural-immune inte ractions. In: Ader R, Felten DL, Cohen N eds. Psychoneuroimmunology, 2nd Ed. New York: Acdaemic Press 1991: 3-25.*
26. *Sternberg EM. Interactions between the immune and neuroendocrine system. Prog Brain Res 2000; 122: 35-42.*
27. *Williams JM, Peterson RG, Shea PA, Schmedtje JF, Bauer DC, Felten DL. Sympathetic innervation of murine thymus and spleen: evidence for a functional link between the nervous and immune system. Brain Res Bull 1981; 6:83-94.*
28. *Felten SY, Felten DL. The innervation of lymphoid tissue. En: Ader R, Felten DL, Cohen N eds. Psychoneuroimmunology, 2ª. Ed., San Diego: Academic Press 1991: 27-69.*
29. *Felten SY, Olschowka JA. Noradrenergic sympathetic innervation of the spleen: II. Tyrosine hidroxylase (TH)-positive nerve terminals form synaptic-like contacts on lymphocytes in the splenic white pulp. J Neurosci Res 1987; 18: 37-48.*
30. *Madden KS, Felten SY, Felten DL, Hardy CA, Livnat S. Sympathetic nervous system modulation of the immune system. II. Induction of lymphocyte proliferation and migration in vivo by chemical sympathectomy. J Neuroimmunol 1994; 49: 67-75.*
31. *Madden KS, Moynihan JA, Brenner GJ, Felten SY, Felten DL, Livnat S. Sympathetic nervous system modulation of immune system. III. Alterations in T and B cell proliferation and differentiation in vitro following chemical sympathectomy. J Neuroimmunol 1994; 49: 77-89.*
32. *Cullinan WE, Herman JP, Helmrich DL, y Watson SJ. A neuroanatomy of stress. En: Friedman MJ, Charney DS, Deutch AY eds. Neurobiological and Clinical Consequences of Stress: from Normal Adaptation to Post Traumatic Stress Disorder. Philadelphia: Lippincott-Raven 1995: 3-26.*
33. *Felten DL, Felten SY. Immune interactions with specific neural structures. Brain, Behav Immun 1987; 1: 279-283.*
34. *Brooks WH, Cross RJ, Roszman TL, Markesberry WR. Neuroimmunomodulation: neural anatomical basis for impairment and facilitation. Ann Neurol 1982; 12: 56-61.*
35. *Rogers MP, Reich P, Strom TB, Carpenter CB. Behaviorally conditioned immunosupression: replication of a recent study. Psychosom Med 1976; 38: 447-452.*
36. *Schulze GE, Benson RW, Paule MG, Roberts DW. Behaviorally conditioned supression of murine T-cell dependent but not T-cell independentantibody responses. Pharmacol Biochem Behav 1988; 30: 859-865.*
37. *Wayner EA, Flannery GR, Singer G. The effects of taste aversion conditioning on the primary antibody response to sheep red blood cells and Brucells abortus in the albino rat. Physiol Behav 1978; 21: 995-1000.*
38. *Bovbjerg D, Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned supression of a graft-vs-host response. Proc Nat Acad Sci USA 1982; 79: 583-585.*
39. *Bovbjerg D, Ader R, Cohen N. Acquisition and extinction of conditioned supression of a graft-vs-host response in the rat. J Immunol 1984; 132: 111-113.*
40. *Neveu PJ, Dantzer R, Le Moal M. Behaviorally conditioned supression of mitogen-induced lymphoproliferation and antibody production in mice. Neurosci Let 1986; 65: 293-298.*
41. *Lysle DT, Cunnick JE, Fowler H, Rabin B. Pavlovian conditioning of shock-induced supression of lymphocyte reactivity: acquisition, extintion, and preexposure effects. Life Sci 1988; 42: 2185-2194.*
42. *Lysle DT, Cunnick JE, Kucinski BJ, Fowler H, Rabin BS. Characterization of immune alterations induced by a conditioned aversive stimulus. Psychobiology 1990; 18: 220-226.*
43. *Zalcman S, Kerr L, Anisman H. Immunosupression elicited by stressors and stressor-related odors. Brain Behav Immun 1991; 5: 262-273.*
44. *Zalcman S, Richter M, Anisman H. Alterations of immune functioning following exposure to stressor-related cues. Brain Behav Immun 1989; 3: 99-109.*
45. *Gorczynski RM. Conditioned stress responses by pregnant.*