

2. Sistema inmunitario

El sistema inmunitario está compuesto por un conjunto de células y moléculas cuya reacción coordinada y agregada se pone en marcha ante estímulos intrusos en nuestro organismo.

El sistema inmunitario tiene como función la protección del cuerpo contra las infecciones causadas por patógenos y, al mismo tiempo, debe mantener la tolerancia hacia los componentes del propio organismo. Por este motivo, este sistema ha desarrollado todo un conjunto de reacciones muy variadas apropiadas para combatir los diferentes agentes agresores sin dañar las propias células. Dichas reacciones conforman un mecanismo que denominamos **respuesta inmunitaria**.

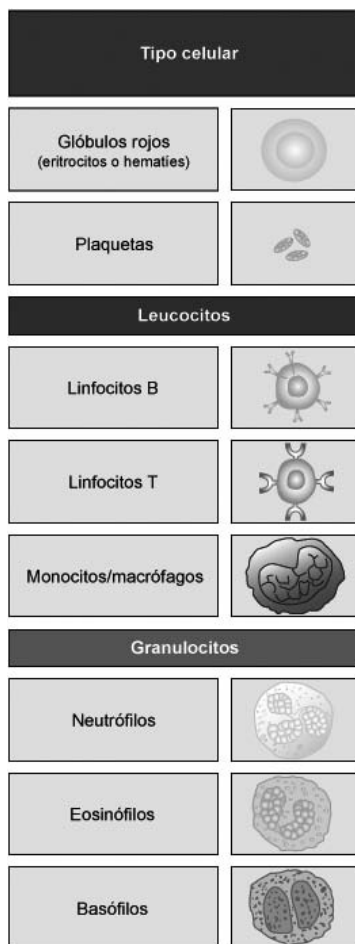


Figura 6. Esquema de los diferentes tipos celulares presentes en la sangre.

Es necesario tener presente que, a pesar de que fisiológicamente el sistema inmunitario se encuentra orientado a responder contra microorganismos infecciosos, a veces diferentes moléculas que carecen de carácter patógeno puede poner en marcha su respuesta.

Los tejidos linfoides presentan tanto órganos primarios como secundarios:

- 1) Los **órganos linfoides primarios** están compuestos por:
 - Médula ósea.
 - Timo.
- 2) Los **órganos linfoides secundarios** están compuestos por:
 - Bazo.
 - Ganglios linfáticos.
 - Otros tejidos linfoides.

2.1. Tipos de respuesta inmunitaria

Con el fin de defender al cuerpo de las infecciones, en primer lugar se debe reconocer el patógeno para poder establecer la respuesta más adecuada. En la respuesta inmunitaria podemos destacar dos mecanismos de defensa claramente diferenciados: la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa.

- 1) **Inmunidad innata:** mecanismo basado en una respuesta inespecífica a la lesión del tejido por parte de un organismo invasor, mediante la que se incrementa la circulación sanguínea, se produce una respuesta inflamatoria y se intenta destruir el patógeno. Esta respuesta es de acción muy rápida, sucede de la misma forma cada vez que se repite una infección y se caracteriza por desarrollar un mecanismo inespecífico de reconocimiento del patógeno. Tiene lugar en las primeras etapas de la infección, ya que constituye la primera línea de defensa, y su finalidad consiste en destruir el patógeno o mantenerlo bajo control mientras se desarrollan los mecanismos de respuesta específica. Los agentes extraños son atacados de manera generalizada por fagocitos (monocitos/macrófagos y neutrófilos). Los fagocitos son capaces de reconocer directamente algunos patógenos, ingerirlos y destruirlos; concretamente, los macrófagos segregan unas proteínas denominadas *citocinas*, que atraen a nuevos fagocitos al núcleo de la infección y facilitan la respuesta inflamatoria. Asimismo, existe un grupo de proteínas séricas, que forman el denominado sistema de complemento, con la función de eliminar los patógenos y controlar la respuesta inflamatoria. De forma añadida, también se debería incluir dentro de la inmunidad innata las barreras físicas y químicas existentes en nuestro organismo, que aportan el primer escollo que han de solventar los patógenos para penetrar en él. La diversidad de la inmunidad innata es limitada y su memoria es nula.

- 2) **Inmunidad adaptativa:** donde se producen dos tipos de reacciones específicas: una generada por células y la otra dirigida químicamente. Se trata, por lo tanto, de una respuesta de acción lenta y cuenta con mecanismos muy específicos de reconocimiento del patógeno, con una capacidad extraordinaria de memoria inmunológica, de forma que la magnitud y la capacidad de respuesta aumentan con cada exposición al patógeno. Los responsables de este mecanismo de defensa son los linfocitos B y T.

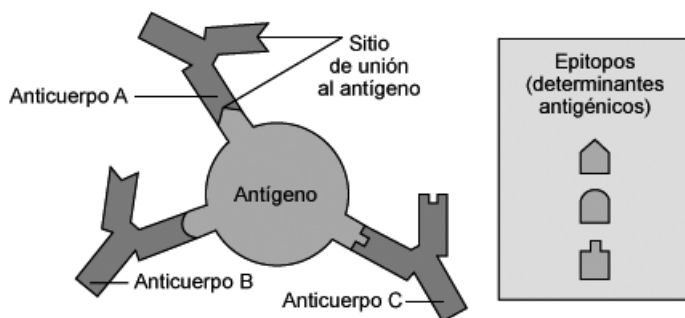


Figura 7. Representación de los determinantes antigénicos.

En la imagen se puede observar cómo tres anticuerpos diferentes (anticuerpo A, anticuerpo B y anticuerpo C) se unen a diferentes determinantes antigénicos (también denominados *epitopos*). Observa que el sitio de unión al antígeno coincide exactamente con la estructura del anticuerpo. Fuente: adaptado de Campell y Reece (2007).

Cuando se reconoce el antígeno, se produce la activación de los linfocitos, así como su proliferación y diferenciación, con el fin de eliminar el patógeno; de la misma manera, se generan linfocitos de memoria, con la capacidad de aumentar su respuesta efectiva ante próximas exposiciones al mismo agente agresor. La diversidad de la inmunidad adaptativa es muy amplia.

El sistema inmunitario tiene dos mecanismos de reacción ante la agresión: una respuesta rápida e inespecífica y una respuesta más tardía, pero con un alto grado de especificidad. Además debemos tener presente que los mecanismos (inmunidad innata y adaptativa) interactúan de manera que algunos microorganismos han evolucionado para derivar en una resistencia a la inmunidad innata, necesitándose la puesta en marcha de la inmunidad adaptativa para poder suprimirlos. De forma añadida, es habitual que la reacción de la inmunidad innata también active a la inmunidad adaptativa.

2.2. Inmunidad innata

La inmunidad innata procede de dos formas frente a los microorganismos: en primer lugar, frena su acceso al organismo, y en segundo lugar, los erradica, o restringe su desarrollo en los tejidos invadidos.

Para obstaculizar la entrada de los microorganismos en el cuerpo, contamos con epitelios continuos que actúan de defensas físicas. Si por cualquier cosa un microorganismo fuera capaz de atravesar dichas protecciones, en el tejido subepitelial se encuentran los macrófagos. De esta forma, dicho microorganismo se podría unir a los receptores de superficie de los macrófagos y podría ser ingerido. Los macrófagos también disponen de receptores que reconocen diferentes elementos de los microorganismos y generan su activación. Así, un macrófago activado es capaz de secretar citocinas, que estimulan la puesta en marcha de dispositivos de atracción al foco de la infección de otros leucocitos desde los vasos sanguíneos, como, por ejemplo, de los neutrófilos. Asimismo, los macrófagos liberan diferentes enzimas lisosómicas y productos reactivos del oxígeno destinados a la eliminación del microorganismo en cuestión.

Las citocinas actúan como señales dentro del sistema inmunitario. En el caso de los virus, se liberan unas citocinas denominadas *interferones* y se activan los **linfocitos citolíticos naturales**, o también conocidos como *células NK* (abreviatura del inglés *natural killers*), que son células que utilizan receptores con una diversidad más limitada, en comparación con los receptores de antígenos de los linfocitos B o T, para reconocer y eliminar a las células infectadas. Estas células eliminan a las células infectadas por los virus u otros microorganismos intracelulares.

Un aspecto importante a tener presente en este contexto es la respuesta inflamatoria. Ésta es una respuesta inespecífica, que se pone en marcha en contra de las agresiones del medio externo. Son varios los agentes que inducen esta respuesta (agentes inflamatorios), sucediendo únicamente en tejidos conectivos vascularizados. Su objetivo es múltiple, ya que permite reparar el tejido, en el caso de que se haya dado alguna alteración estructural, y permite bloquear y eliminar al microorganismo infiltrado en el organismo. La activación y el acopio regional de leucocitos para eliminar a los microorganismos forman parte de esta respuesta.

Si un patógeno ha atravesado las barreras epiteliales y los macrófagos no han podido eliminarlo, podría llegar al torrente sanguíneo. En el torrente sanguíneo, el sistema inmunitario innato vuelve a obstaculizar su paso, dado que el microbio podría entrar en contacto con las proteínas plasmáticas de la inmunidad innata. Entre estas proteínas, tiene un interés especial el **sistema de complemento**. Hemos de tener presente que los anticuerpos que pueden haberse liberado por la presencia del microbio pueden activar las proteínas del complemento.

Asimismo, la propia superficie del patógeno también puede activarlas, lo que induce a la producción de una serie de moléculas que pueden generar perforaciones en las mem-

branas de las células del patógeno, cubrirlo para favorecer su fagocitosis posterior y estimular los procesos flogísticos.

En definitiva, la inmunidad innata está presente antes de producirse el encuentro con el patógeno, activándose con rapidez y estimulando las respuestas inmunitarias adaptativas (más potentes y especializadas).

2.2.1. Reconocimiento del patógeno e inmunidad innata

Los componentes del sistema de inmunidad innata presentan unos receptores capaces de unirse a los productos microbianos que estimulan este tipo de inmunidad. Dichos receptores se denominan **receptores para el reconocimiento de patrones**. Asimismo, los elementos de los patógenos que activan la inmunidad innata adoptan el nombre de **patrones moleculares asociados a patógenos**; se trata de estructuras compartidas por las clases de microbios.

Los receptores para el reconocimiento de patrones pueden expresarse en células epiteliales, en células endoteliales, en células dendríticas, en neutrófilos, en macrófagos, en linfocitos, etc.

En el caso de la inmunidad innata, los receptores presentan una especificidad hacia los componentes compartidos de los patógenos. Evolutivamente, el sistema de inmunidad innata se ha desarrollado para presentar una alta especificidad a la hora de reconocer los productos de los patógenos que resultan esenciales para su conservación y supervivencia, de modo que éstos no pueden deshacerse de aquello que el sistema inmunitario innato puede reconocer y, por lo tanto, que sirve para detectarlos.

Teniendo presente que los patógenos pueden mutar y perder algunos productos que son la diana del sistema inmunitario adaptativo, el sistema de reconocimiento de la inmunidad innata proporciona grandes ventajas, en comparación con la inmunidad adaptativa.

Los receptores se encuentran codificados en la línea germinal (diversidad limitada) y presentan una distribución no clonal, de modo que nos encontramos con los mismos receptores en todas las células de la misma estirpe. De esta forma, se estima que el sistema de inmunidad innata es capaz de reconocer unos 103 patrones moleculares distintos. Esta capacidad de reconocimiento es limitada y restringida si la comparamos con el sistema de inmunidad adaptativo, ya que este último puede reconocer unos 107 antígenos diferentes.

El sistema de inmunidad innata es capaz de distinguir las células del organismo de otros elementos externos, reconociendo a los patógenos y no a las células anfitrionas (especificidad hacia los microbios), a diferencia de la inmunidad adaptativa, ya que ésta última se basa en una selección contra los linfocitos autorreactivos (eliminación de los linfocitos para los antígenos propios). De igual forma, el sistema de inmunidad innata también es capaz de realizar cierto reconocimiento de las células del organismo que han quedado lesionadas o que han sido agredidas por los patógenos.

En cuanto a las clases de receptores, podemos distinguir dos tipologías:

- 1) **Receptores solubles**, ubicados en la sangre y en el espacio líquido extracelular, que son los encargados de facilitar la supresión de los patógenos en estos medios al estimular los mecanismos de eliminación extracelular de los patógenos y al estimular su captación por parte de las células.
- 2) **Receptores asociados a las células**, que pueden estar implicados en la transmisión de señales en las células que se expresan para inducir efectos proflogísticos y antimicrobianos y en la facilitación de la captación del patógeno por parte de la célula. Se trata de receptores que se ubican en la membrana celular, en las membranas de las vesículas endosómicas y en el citoplasma.

Dentro de los receptores asociados a las células y localizados en las membranas (celular o endosómica) nos encontramos con la familia más importante de **receptores para el reconocimiento de patrones de tipo toll**, también denominados **RTT**. El ser humano dispone de 11 tipos diferentes de RTT que se expresan en células epiteliales, células endoteliales, neutrófilos, macrófagos y células dendríticas. Los RTT participan en el reconocimiento de diferentes tipos de moléculas, como los ácidos nucleicos microbianos, los azúcares, los glucolípidos y las proteínas. Este tipo de receptores desencadenan unas cascadas de señalización intracelular que permiten la captación de proteínas adaptadoras, la captación y activación de proteinquinasas, la activación de factores de transcripción y la transcripción de genes. Los productos de la expresión genética derivados van desde citoquinas inflamatorias (FNT, IL-1, IL-12) y quimiocinas (IL-8, MCP-1, RANTES), pasando por moléculas de adhesión endotelial (selectiva E) y moléculas coestimuladoras (CD80, CD86), hasta citoquinas antivíricas (INF- α/β).

Además de los RTT, en el sistema de inmunidad innata se dan otros receptores de membrana y citoplasmáticos, que se localizan en diferentes tipos de células. Algunos de estos receptores participan en la captación de los patógenos por parte de los fagocitos, mientras que otros están implicados en la puesta en marcha de señales activadoras que facilitan la repuesta flo-gística y la eliminación de los microbios. Los principales tipos son los siguientes:

- proteínas con un dominio para la activación y el reclutamiento de caspasas (CARD),
- las moléculas citoplasmáticas NLR (NACHT-LRR),
- las lectinas de tipo C (receptor de manosa),
- los receptores fagocíticos (SRB1, CD36, CD68, etc.),
- los receptores N-formil Met-Leu-Phe (FPR y FPRL1), etc.

2.2.2. Función y principales componentes

Dentro del sistema inmunitario innato podemos distinguir cuatro tipos de componentes:

- Barreras.
- Proteínas efectoras circulantes.

- Células efectoras.
- Citocinas.

En la siguiente tabla se resumen los principales elementos dentro de cada componente y sus funciones:

Tabla I. Principales elementos de cada componente del sistema inmunitario y sus funciones

Elementos del sistema de inmunidad innata		
Barreras	Linfocitos B-1 e intraepiteliales /mastocitos Defensinas/catelicidina Capas epiteliales	Eliminación de los microbios e inflamación Eliminación de los microbios Obstaculización del acceso de los microbios
Proteínas efectoras	Pentraxinas Complemento Colectinas y ficolinas	Opsonización de los microbios y activación del sistema de complemento Opsonización y eliminación de los microbios y activación de los leucocitos Opsonización de los microbios y activación del sistema de complemento
Células efectoras	Linfocitos NK Fagocitos mononucleares (monocito/macrófago) Neutrófilos Células dendríticas	Activación de los macrófagos y lisis de las células infectadas Secreción de citocinas para favorecer los procesos flogísticos y de fagocitosis y eliminación de los microbios Fagocitosis y eliminación preliminar de los microbios Fagocitosis, presentación de los antígenos microbianos a los linfocitos T, secreción de citocinas y reconocimiento de virus endocitados
Citocinas	IL-1 IL-10 IL-12 IL-15 FNT, quimiocinas INF- α , β INF- γ FTG- β	Procesos flogísticos Control procesos flogísticos Síntesis de INF- γ por los linfocitos T y NK Proliferación de los linfocitos NK Procesos flogísticos Resistencia a la infección por parte de virus Activación de los macrófagos Control procesos flogísticos

Abreviaturas. INF: interferon; IL: interleucina; NK: linfocito natural killer o citolítico natural; FTG- β : factor transformador del crecimiento ; FNT: factor de necrosis tumoral.

Nuestra **piel** y las **superficies mucosas** de los aparatos respiratorio y digestivo nos separan físicamente de los microbios presentes en el medio externo. Si algún objeto punzante desgarrara la piel, al perder su integridad dicho epitelio continuo nos expondría a una potencial infección. De forma añadida a esta separación y barrera física, es necesario destacar que algunos leucocitos y las células que conforman los epitelios son capaces de sintetizar diferentes moléculas que desempeñan una función antimicrobiana. Dentro de estas moléculas destacan dos familias: las catelicidinas y las defensinas.

Las catelicidinas y las defensinas son péptidos conferidos de propiedades antimicrobianas.

En las cavidades serosas y en las barreras epiteliales podemos encontrar células linfocitarias que son capaces de reconocer a algunos patógenos y de proferir una respuesta para inducir su eliminación: los linfocitos B-1 y los linfocitos intraepiteliales. Además de linfocitos también hay mastocitos presentes que liberan citocinas y mediadores lipídicos para estimular las respuestas flogísticas.

Las barreras epiteliales constituyen el primer bastión en nuestra defensa de los patógenos.

Con relación a las **proteínas efectoras**, es necesario destacar que existen diferentes moléculas solubles capaces de reconocer patrones ligados a los microbios. Algunas de las proteínas del sistema de inmunidad innata actúan marcando a los patógenos para su fagocitosis por los macrófagos y neutrófilos. Este proceso de marcaje se denomina *opsonización*.

Las **pentraxinas**, las **colectivas** y las **ficolinas** son moléculas solubles presentes en el plasma que al unirse a los ligandos de los patógenos estimulan su depuración a través de mecanismos dependientes o independientes del sistema de complemento.

El **sistema de complemento** está constituido por un agregado de proteínas plasmáticas que al activarse genera un conjunto de productos que estimulan la fagocitosis y la destrucción de los patógenos, además de favorecer las respuestas flogísticas. Podemos destacar tres vías de activación del sistema de complemento:

- a) La **vía clásica** (detección de anticuerpos IgM, IgG1 o IgG3 ligados a la superficie del patógeno).
- b) La **vía alternativa** (estructuras presentes en el propio patógeno).
- c) La **vía de la lectina** (proteína plasmática de lectina de unión a la manosa).

Las tres vías inducen la escisión de la proteína C3, quedándose el fragmento más grande (C3b) depositado sobre la superficie del microbio para actuar como una opsina que lo marque para su posterior fagocitosis. Asimismo, se escinde la proteína C5 en dos fragmentos: C5a y C5b. El fragmento pequeño (C5a) estimula los procesos flogísticos y favorece la llegada de los neutrófilos al foco de la infección. El fragmento grande (C5b) induce la formación de un agregado de proteínas con la C6, C7, C8 y C9 en aras de provocar la lisis del patógeno a través de los poros de membrana.

Por lo que se refiere a las **células efectoras**, las **células NK** son linfocitos capaces de reconocer a sus ligandos sobre las células que se encuentran infectadas o sobre aquellas que han sido agredidas, de tal forma que inducen su eliminación. Este tipo de linfocitos reaccionan frente a la citocina IL-12 secretada por los macrófagos, secretando la citocina INF- γ , que a su vez activa a los macrófagos para que eliminen a los microbios que han fagocitado. El reconocimiento por parte de los linfocitos NK de las células que han sido infectadas parece estar regulado por una combinación de receptores activadores e inhibidores. Los receptores inhibidores son capaces de reconocer las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase I. Por ello, las células NK no eliminan las células del organismo no infectadas, pero sí aquellas en las que se ve reducida su expresión (característica de las infectadas por agentes víricos). De esta forma, si la expresión del complejo principal de histocompatibilidad de clase I queda inhibida, el receptor inhibidor de la células NK no se moviliza y el activador desencadena sin restricción alguna la destrucción de la célula y la secreción de citocinas.

En definitiva, las células NK forman parte de un sistema de defensa orientado a la eliminación de los patógenos intracelulares en tanto que son capaces de eliminar las células infectadas y de sintetizar la citocina INF- γ para elicitar la destrucción del microbio fagocitado por los macrófagos.

Los **fagocitos mononucleares** (monocitos y macrófagos) son leucocitos, cuya función principal es la de fagocitar diferentes elementos, como bacterias, células muertas, células tumorales, etc. Son células que participan en la activación de los linfocitos. Se calcula que su ciclo vital va de días a meses y que las concentraciones medias por milímetro cúbico de sangre son de unos 400. Los monocitos no están diferenciados por completo, ya que entran en la sangre justo después de dejar la médula ósea. Cuando la célula entra en los tejidos, madura y se convierte en macrófago.

Los macrófagos son células capaces de generar citocinas que facilitan los procesos flogísticos y la recuperación del tejido en los focos infecciosos.

Los **neutrófilos** son granulocitos que intervienen en las fases iniciales de las respuestas flogísticas. En pocas horas son capaces de migrar hacia los focos de infección. Su función principal se decanta por la fagocitosis de agentes extraños, especialmente bacterias. Su ciclo vital va de horas a días y las concentraciones medias por milímetro cúbico de sangre son de unos 5.000.

Tanto los neutrófilos como los macrófagos son capaces de eliminar los microbios fagocitados mediante la generación de ERO, óxido nítrico y enzimas en los fagolisosomas.

Por otro lado, los neutrófilos y los monocitos emigran desde la sangre hacia el foco inflamatorio. El proceso subyacente es algo complejo, pero a grandes rasgos podemos decir que las citocinas (por ejemplo, FNT y IL-1), generadas en los focos inflamatorios como respuesta al patógeno (los macrófagos que han entrado en contacto con microbios generar estas moléculas), inducen la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales que conforman los capilares (selectinas, quimiocinas y ligandos de las integrinas).

Gracias a dichas moléculas, los neutrófilos sanguíneos y los monocitos se pueden fijar a la pared del vaso. Es necesario tener presente que este mismo mecanismo también atrae a los linfocitos T hacia las zonas de infección.

Las **células dendríticas** expresan receptores para el reconocimiento de patrones y son capaces de secretar citocinas. Asimismo, presentan una capacidad fagocítica importante. Dentro de esta tipología de células, un subtipo especializado (las plasmocitoides) son capaces de reconocer a los virus endocitados y de secretar interferones de tipo I. Las células dendríticas también participan en la inmunidad adaptativa al fagocitar a los patógenos y presentar los antígenos a los linfocitos T.

Con relación a las **citoquinas**, hemos de tener presente que estas moléculas atraen a los leucocitos y los activan, además de generar alteraciones integrales, como el acrecentamiento en la síntesis de células efectoras y de las proteínas que potencian las respuestas en contra de los patógenos.

Las reacciones del sistema de inmunidad innata expresan señales que actúan en concordancia y en equilibrio con los antígenos para favorecer la diferenciación y la proliferación de linfocitos T y B específicos frente a dicho antígeno.

2.3. Inmunidad adaptativa

La inmunidad innata se activa en las primeras fases de la respuesta a los microbios. No obstante, muchos patógenos han evolucionado desarrollando características que les ha posibilitado sobrevivir a los diferentes mecanismos de inmunidad innata. En contra de dichos patógenos, el organismo dispone de otros mecanismos más especializados que pueden dar cuenta de ellos: los mecanismos de inmunidad adaptativa.

Las células que conforman el sistema de inmunidad adaptativa incluyen las células presentadoras de antígenos, los linfocitos específicos y las células efectoras capaces de destruir al patógeno.

Dentro de la inmunidad adaptativa es necesario hacer una división inicial con relación al tipo de respuesta acontecida. Por un lado, tenemos la **inmunidad dirigida por células**, también conocida como inmunidad celular, y por otro, la **inmunidad dirigida químicamente**, también conocida como inmunidad humoral.

Los linfocitos son las únicas células del organismo que presentan la capacidad de reconocimiento de diferentes determinantes antigénicos para distinguirlos de manera específica.

La **inmunidad dirigida por células** depende fundamentalmente de las células T (linfocitos T). Existen ciertas bacterias y virus que pueden proliferar y perdurar en el interior de células huésped, donde las sustancias químicas liberadas por el sistema inmunitario no les afecta. En este contexto entran en acción los linfocitos T para destruir las células infectadas por el microbio intracelular. Por lo tanto, se trata de una respuesta crítica para defender el cuerpo de los microbios intracelulares.

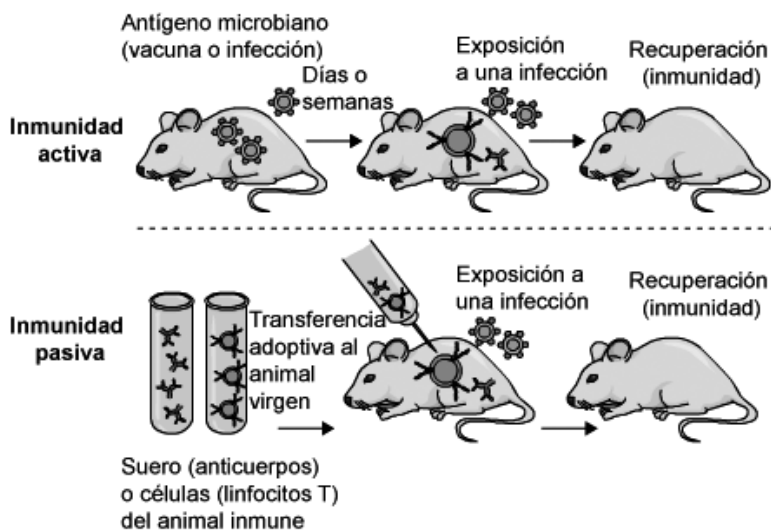


Figura 8. Inmunidad activa y pasiva.

Supongamos que una persona está en contacto con un antígeno específico. Decimos que tiene experiencia inmunitaria para dicho antígeno. Cuando esto sucede, la forma de inmunidad que se pone en marcha la denominamos **inmunidad activa**, dado que hay una reacción activa en contra del antígeno. No obstante, cuando una persona desarrolla inmunidad a un antígeno específico sin haber estado expuesta al mismo debido a la transmisión de linfocitos o de suero de otra persona con inmunidad específica hacia dicho antígeno, hablamos de **inmunidad pasiva**. La inmunidad activa es específica y presenta memoria, mientras que la inmunidad pasiva, a pesar de presentar especificidad, carece de memoria.

Los linfocitos T son células capaces de reconocer los antígenos de los microorganismos intracelulares para destruir los microorganismos y las células infectadas.

La **inmunidad dirigida químicamente** depende del producto de secreción de los linfocitos B, los anticuerpos. Estas moléculas son capaces de reconocer a los antígenos de diferentes microorganismos, neutralizando la infección y señalándolos para su destrucción por parte de diferentes dispositivos efectores. Se trata de una respuesta crítica para defender el cuerpo de los microbios extracelulares y de las toxinas liberadas por éstos.

En definitiva, los linfocitos B son células capaces de reconocer antígenos extracelulares para diferenciarse en células plasmáticas secretoras de anticuerpos.

La inmunidad adaptativa presenta una capacidad elevada de **respuesta diferencial y específica** para los diferentes microorganismos y moléculas, lo que le confiere una gran eficacia defensiva. Asimismo, es capaz de reaccionar ante una gran variedad de antígenos diferentes. Esta **diversidad en su respuesta** proviene de la variabilidad estructural que presentan los receptores linfocíticos en los sitios de unión a los antígenos.

La diversidad resulta fundamental para que nuestro organismo se encuentre protegido frente a los múltiples patógenos existentes en el medio. La inmunidad adaptativa dispone de **memoria**, en tanto que cuando una persona se encuentra expuesta a un antígeno ajeno se facilitan las sucesivas reacciones (reacciones inmunitarias secundarias) ante dicho antígeno. Estas respuestas secundarias se caracterizan por ser cualitativamente diferentes y por presentar una capacidad de reacción más extensa y rápida. A medida que el organismo se ve expuesto reiteradamente a un determinado antígeno, se amplifica el clon de linfocitos que expresan receptores específicos frente a dicho antígeno (expansión clonal), lo cual aumenta la eficiencia de la respuesta para la destrucción del antígeno y permite una reacción rápida delante de microorganismos patógenos que se dividen con celeridad. La memoria y la especificidad constituyen dos propiedades de la inmunidad adaptativa, que nos permiten establecer una respuesta elevada tras la activación repetida o constante del mismo antígeno y, por tanto, luchar contra las infecciones sostenidas o las sufridas en sucesivas ocasiones.

Existen microorganismos patógenos que pueden poner en marcha la inmunidad mediada por células. Además, dependiendo de si el microorganismo actúa extracelular o intracelularmente, esta respuesta implicará a diferentes poblaciones celulares. De igual modo, otros microorganismos diferentes pondrán en marcha la inmunidad mediada químicamente. Con lo cual, nos encontramos en un contexto en el cual, dependiendo del tipo de microorganismo, la respuesta del sistema inmunitario estará adaptada al mismo. La **especialización** de la respuesta inmunitaria nos proporciona unas condiciones óptimas para poner en marcha respuestas a medida, para defender a nuestro organismo de cada tipología específica de microorganismos.

El sistema inmunitario presenta la capacidad de reconocer los antígenos del propio organismo sin generar una respuesta de lucha contra los mismos. Esta propiedad de **tolerancia** hacia el propio organismo resulta crítica para evitar las reacciones ofensivas frente a los propios tejidos, sin mermar los mecanismos específicos diversos que nos evitan una infección. De este modo, los linfocitos que disponen de receptores en contra de los antígenos propios son eliminados y se favorece el contacto de linfocitos a otros antígenos de nuestro cuerpo para facilitar su inactivación funcional o eliminación cuando sean reactivos hacia los propios tejidos sin menoscabar el repertorio de linfocitos específicos dirigido a los antígenos ajenos.

Es necesario tener presente que cuando el sistema destruye un antígeno ajeno, pasa a un estado de reposo (homeostasis) que permite su recuperación funcional y que lo prepara para poder responder en contra de otros antígenos. Cuando un patógeno ha sido eliminado, los linfocitos sucumben por apoptosis, dado que el estímulo que induce su activación ya no está presente en el organismo.

En próximos apartados analizaremos las principales estrategias de las que requiere la inmunidad adaptativa para luchar contra los patógenos. En general, podemos decir que cuenta con tres estrategias claramente diferenciadas. En primer lugar, veremos que un










	Inmunidad dirigida químicamente	Inmunidad dirigida por células	
Microorganismo	 Microorganismos extracelulares	 Microorganismos fagocitados en un macrófago	 Microorganismos intracelulares (por ejemplo, virus) multiplicándose en el interior de la célula
Linfocitos de respuesta	 Linfocito B	 Linfocito T cooperador	 Linfocito T citotóxico
Mecanismo efector	 Anticuerpo segregado		
Transferencia por	Suero (anticuerpos)	Células (linfocitos T)	Células (linfocitos T)
Funciones	Bloqueo de las infecciones y eliminación de los microbios extracelulares	Activación de los macrófagos para destruir los microbios fagocitados	Destrucción de las células infectadas y eliminación de los reservorios de infección

Figura 9. Representación esquemática de las principales diferencias entre la inmunidad dirigida químicamente y la inmunidad dirigida por células.

La inmunidad dirigida químicamente se centra en la liberación de anticuerpos por parte de los linfocitos B, transfiriéndose por el suero para eliminar a los microbios extracelulares y bloquear el proceso infeccioso. La inmunidad dirigida por células se centra en el papel funcional de los linfocitos T, que actúan sobre los microorganismos intracelulares, aquellos que han sido fagocitados por macrófagos y aquellos que se encuentran en el interior de células infectadas. Los linfocitos T cooperadores ponen en marcha la activación de los macrófagos para eliminar los microorganismos que han sido fagocitados por éstos, mientras que los linfocitos T citotóxicos eliminan a las células del organismo infectadas por el microorganismo.

Fuente: adaptado de Abbas y col. (2008).

tipo especializado de célula (un linfocito T citotóxico) es capaz de destruir las células de nuestro organismo que han sido infectadas por los patógenos y que se encuentran posicionadas en localizaciones adonde no pueden llegar los anticuerpos. En segundo lugar, otro tipo de células (los linfocitos B) secreta anticuerpos que se unirían a los microorganismos que quedan fuera de las células, impidiendo una potencial infección de las células del organismo y estimulando su destrucción por parte de los fagocitos. En tercer lugar, los linfocitos T cooperadores son capaces de reconocer los antígenos del patógeno situados sobre la superficie de células especializadas denominadas *presentadoras de antígenos* y de liberar citocinas para estimular la activación de los macrófagos, los procesos flogísticos y la activación (proliferación y diferenciación) de los linfocitos T y B.

En definitiva, la inmunidad adaptativa genera una cantidad ingente de células linfocitarias a lo largo de su maduración y cuando es estimulada por patógenos diversos. Entre todas las células producidas, selecciona las más adecuadas para luchar contra el microorganismo en cuestión. Estos **mecanismos de selección** posibilitan que su respuesta sea altamente eficaz.

2.3.1. ¿Cómo son las distintas células que están implicadas en la inmunidad adaptativa y cómo maduran?

En primer lugar, hemos de tener presente que para la puesta en marcha de la inmunidad adaptativa es necesario la captación de los antígenos ajenos y su exposición ante los linfocitos. Las células que se encargan de estos mecanismos se denominan **células presentadoras de antígenos**. Existen diferentes tipologías de células presentadoras de antígenos.

Tal como hemos visto hasta el momento, los **linfocitos B** son células capaces de reconocer a los antígenos solubles y de transformarse en células secretoras de anticuerpos. Las primeras fases madurativas de estas células transcurren en la médula ósea.

Por su parte, los **linfocitos T** pueden dividirse en diferentes tipos claramente diferenciados:

- 1) **Linfocitos T cooperadores**. Son capaces de reconocer a los antígenos que se sitúan en la superficie de las células presentadoras de antígeno y de segregar citocinas para activar los linfocitos B, los macrófagos y otros leucocitos, para facilitar los procesos de inflamación y para activar la proliferación y diferenciación de los linfocitos T y B.
- 2) **Linfocitos T citotóxicos**. Son capaces de reconocer a los antígenos presentes sobre las células infectadas destruyéndolas.
- 3) **Linfocitos T reguladores**. Son capaces de reducir la respuesta inmunitaria impidiéndola, por ejemplo, para evitar las reacciones ofensivas frente a los propios tejidos.

Subdivisión de linfocitos

Los linfocitos pueden subdividirse al tener presente el receptor del antígeno, la especificidad y su funcionamiento. De esta forma, los linfocitos T podrían dividirse en linfocitos $T_{\alpha\beta}$ y en linfocitos $T_{\alpha\beta}$. Dentro de los linfocitos $T_{\alpha\beta}$, podemos distinguir los linfocitos T cooperadores $CD4^+$, los linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ y los linfocitos T reguladores. Los linfocitos $T_{\alpha\beta}$ presentan funciones cooperadoras y citotóxicas, participando en la inmunidad innata. Además de los linfocitos T, estarían los linfocitos B, los linfocitos citolíticos naturales y los linfocitos NKT. Los linfocitos citolíticos naturales participan en la eliminación de las células infectadas por virus o agredidas (inmunidad innata) y los NKT, en la supresión o activación de las respuestas inmunitarias adaptativas.

Los linfocitos maduros se desarrollan en los **órganos linfáticos generadores** a partir de las células progenitoras de la médula ósea. Estas células completan su maduración en la misma médula ósea (linfocitos B) o en el timo (linfocitos T).

En los **tejidos linfáticos periféricos** es donde tienen lugar las respuestas inmunitarias a los antígenos extraños.

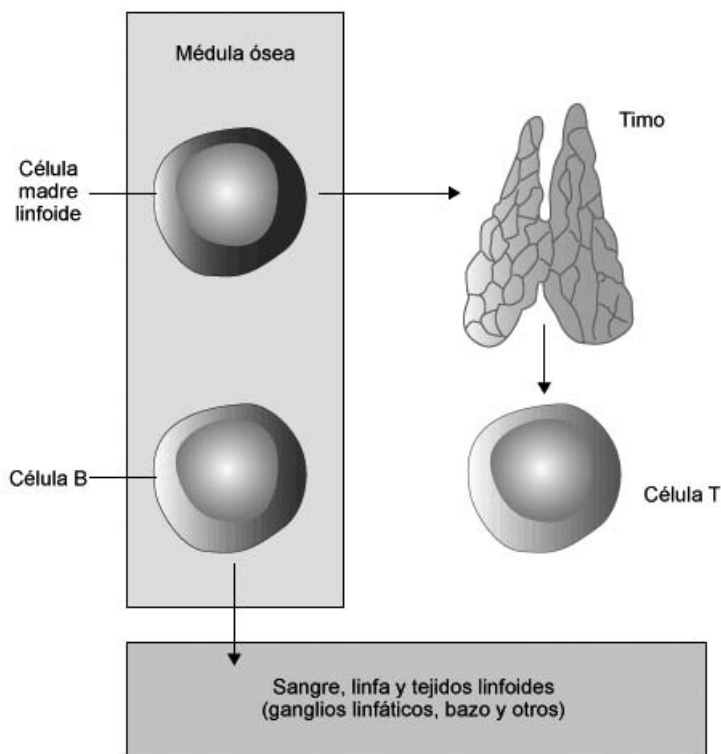


Figura 10. Maduración de los linfocitos.

Fuente: adaptado de Campell y Reece (2007).

2.3.2. Fases de la inmunidad adaptativa

La respuesta inmunitaria de tipo adaptativo se puede dividir en varias fases, que van desde la captación y presentación del antígeno hasta la memoria inmunitaria. Vamos a hacer una breve descripción de las mismas.

En primer lugar, es necesario tener presente que la respuesta adaptativa necesita de mecanismos preparados para poder captar los patógenos, aglutinarlos en una ubicación específica y presentar sus antígenos a las células linfocitarias. La concentración de un antígeno que sea claramente identificable y reconocible en una ubicación concreta facilita que el linfocito específico para dicho patógeno lo pueda encontrar. Las células dendríticas presentadoras de antígenos transportan los antígenos hasta los ganglios linfáticos de drenaje y afianzan su ubicación en las zonas ganglionares por las que transitan los linfocitos T vírgenes. Estas células exponen los antígenos de los microorganismos a los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ vírgenes y desencadenan las reacciones adaptativas hacia los antígenos de tipo proteico. Las células presentadoras de antígenos que se localizan en los tejidos conjuntivos y en las regiones epiteliales cogen los patógenos, digieren sus proteínas en forma de péptidos y los presentan en su membrana unidos a los componentes del complejo principal de histocompatibilidad. Es necesario destacar la existencia de células presentadoras de antígenos que los exponen a los linfocitos B. Asimismo, los propios patógenos, sin ser presentados en sus membranas por células especializadas, también pueden ser reconocidos en los ganglios linfáticos y en el bazo por linfocitos B concretos.

¿Cómo se lleva a cabo el reconocimiento del antígeno por parte de los linfocitos? Es necesario tener presente que cuando un antígeno penetra en el organismo, ya están presentes un agregado heterogéneo y varios linfocitos que han madurado en los órganos linfáticos en ausencia de antígenos. El antígeno selecciona los linfocitos específicos y los activa. Este proceso se denomina **selección clonal**, dado que los clones específicos frente a un antígeno concreto se activan por su presencia. Por lo que se refiere a los linfocitos B, estas células recurren a sus receptores de antígeno para poder reconocer una gran diversidad de tipologías químicas de antígenos diferentes. Tanto la proliferación como la diferenciación de los linfocitos se desatan por la movilización de los receptores antigénicos y de otras señales. En el caso de los linfocitos T, estas células han de reconocer tanto los antígenos como los coestimuladores (moléculas inducidas por los microbios), de forma que el reconocimiento de estas últimas moléculas proporciona la certidumbre de que los linfocitos T sólo responderán a los microbios y no a otras sustancias inofensivas para el organismo, mientras que el reconocimiento de la sustancia antigénica proporciona la especificidad a la respuesta inmunitaria.

Por lo que se refiere a la puesta en marcha de los linfocitos T y la supresión de los **microbios que se encuentran dentro de las células**, es necesario tener presente que los linfocitos T cooperadores CD4⁺, además de estimular las respuestas de los linfocitos B, cuando se activan proliferan y se diferencian en células efectoras capaces de segregar citocinas.

En las fases iniciales de la respuesta inmunitaria, estos linfocitos segregan la citocina interleucina 2. Esta citocina desarrolla una función que se encuentra íntimamente ligada a la selección clonal, ya que es capaz de actuar como factor de crecimiento favoreciendo la proliferación de aquellos linfocitos que han sido activados por un determinado antígeno. Las células efectoras que se han diferenciado presentan la capacidad de segregar diferentes tipos de citocinas. De los órganos linfáticos, estas células migran hacia los focos de contagio que se encuentran bajo los efectos de las respuestas flogísticas correspondientes. En el momento en que una célula efectora que se ha diferenciado toma contacto con el microorganismo, se activa para poner en marcha la respuesta de eliminación del mismo. Los linfocitos T cooperadores CD4⁺ también pueden segregar la citocina interferon γ . Esta citocina elicita la síntesis de diferentes moléculas microbicidas en los macrófagos. Otras citocinas segregadas por estos linfocitos son aquellas que suscitan la producción de los anticuerpos inmunoglobulina E, activando a los eosinófilos, que son unos leucocitos capaces de fagocitar patógenos de gran tamaño.

Los linfocitos CD8⁺, por su parte, cuando se activan, proliferan diferenciándose en linfocitos T citotóxicos. Los linfocitos T citotóxicos son capaces de eliminar a las bacterias que han sido fagocitadas por los macrófagos y que han podido salir de las vesículas fagocíticas quedándose en el citoplasma del macrófago.

Los linfocitos T citotóxicos también pueden destruir a las células infectadas con virus localizados en su citoplasma.

¿Qué sucede con los **microbios que se encuentran fuera de las células**? ¿Cómo podemos eliminarlos? La eliminación de los microbios extracelulares corre a cuenta de los linfocitos B. Estas células pueden diferenciarse en células plasmáticas capacitadas para segregar anticuerpos. Los linfocitos B son capaces de ingerir los antígenos proteicos, degradándolos y exponiendo sus péptidos unidos a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad. Una vez los péptidos del antígeno son mostrados, están listos para su posterior reconocimiento por parte de los linfocitos T cooperadores. Los antígenos proteicos elicitan la síntesis de diferentes tipos de anticuerpos, como la inmunoglobulina A, la inmunoglobulina E y la inmunoglobulina G. La inmunoglobulina G recubre los microbios marcándolos de forma previa a su fagocitosis.

Por otro lado, los antígenos de naturaleza lipídica o polisacárida suscitan la secreción de anticuerpos de la tipología de la inmunoglobulina M. Esta inmunoglobulina, junto con la G, es capaz de activar el sistema del complemento por la vía clásica, siendo sus productos finales los que estimulan la fagocitosis y la eliminación de los microorganismos.

En definitiva, podemos decir que la unión de los anticuerpos impide que los microorganismos infecten las células, convirtiéndose en un mecanismo de inmunidad adaptativa, que evita la infección de forma previa a su establecimiento. La mayor parte de los anticuerpos presenta una vida media corta, no obstante, una fracción de las células plasmáticas capaces de segregar anticuerpos emigran hacia la médula ósea, perdurando durante años.

¿Qué sucede en las fases finales de la respuesta inmunitaria adaptativa? La respuesta inmunitaria disminuye en el momento en que los linfocitos activados por el antígeno mueren por mecanismos apoptóticos (los clones de los linfocitos expandidos desaparecen del sistema), restableciéndose de esta forma la homeostasis. Las células que sobreviven entre las células específicas de los antígenos son las encargadas de que prevalezca la memoria inmunitaria. Es necesario tener presente que la estimulación de los linfocitos produce unas células de memoria que perduran durante años después de la infección. Este tipo de células son más efectivas que las células linfocitarias vírgenes para la eliminación de los microbios, dado que representan un vasto reservorio de células específicas frente a un antígeno y responden contra éste con una eficacia y una rapidez superior en comparación con las células indiferenciadas.

3. Psiconeuroinmunología

“Ante todo el cúmulo de datos que estaban surgiendo sobre la relación entre el sistema neuroendocrino y el sistema inmunitario, decidí poner un cartel en la puerta del laboratorio que decía: Laboratorio de Psiconeuroinmunología.”

G. F. Solomon (1963).

La psiconeuroinmunología es la disciplina que estudia las interacciones entre el sistema nervioso, el sistema inmunitario y el sistema endocrino. Para ello, uno de los aspectos que analiza es cómo pueden influir los factores psicológicos sobre el estado general de salud de una persona.

La psiconeuroinmunología se gestó gracias a tres factores desencadenantes:

- 1) Riley y colaboradores demostraron que el estrés psicológico en animales aumentaba la morbilidad y mortalidad producidas a causa de tumores inducidos experimentalmente.
- 2) Varios estudios demostraron que el estrés y la ansiedad eran capaces de disminuir la respuesta del sistema inmunitario y de aumentar la probabilidad de sufrir enfermedades infecciosas.
- 3) En los años ochenta, Robert Ader y Nicholas Cohen demostraron que la inmunodepresión puede convertirse en una respuesta condicionada.

Ader (1981) estaba investigando la aversión al gusto, aplicando una droga que producía dolor de estómago a ratas que ingerían agua con sacarina. Las ratas generaron aversión al sabor del agua edulcorada. Ader extinguió este condicionamiento exponiendo a las ratas el agua con sacarina sin la droga durante varios ensayos. Aproximadamente un mes después, algunos animales murieron, dado que la droga, además de producir dolor de estómago, generaba inmunosupresión. Por lo tanto, Ader consiguió condicionar la respu-

esta inmunitaria, puesto que la presencia sola de agua edulcorada era capaz de suprimir la respuesta inmune.

El tejido inmunitario es sensible a muchas hormonas que son segregadas por la hipófisis bajo control neural. Probablemente, uno de los ejemplos más claros de la influencia del sistema nervioso sobre el sistema inmunitario sea el paradigma de inmunosupresión condicionada.

En 1982, Ader y Cohen estudiaron una especie de ratones que desarrollaban enfermedades espontáneas por medio de un mecanismo de hiperactividad inmune. Estos investigadores demostraron que, mediante técnicas de condicionamiento clásico, podían sustituir una droga inmunosupresora (para controlar este exceso de actividad inmunitaria) por un estímulo condicionado y modificar, de este modo, el sistema inmunitario de los animales.

3.1. Sistema neuroendocrino, sistema inmunitario y regulación de la conducta

Tal como hemos ido señalando a lo largo de apartados anteriores, puede prevalecer la idea de que el sistema inmunitario trabaja de forma autónoma e independiente. No obstante, es una idea que tenemos que obviar, dado que este sistema establece relaciones funcionales con el sistema endocrino y el sistema nervioso, constituyéndose como una unidad general e integrada de defensa, que posibilita, en último término, la adaptación del organismo a un entorno fundamentalmente cambiante.

Hoy sabemos que el sistema inmunitario puede alterar la actividad de los sistemas nervioso y endocrino y que éstos, a su vez, son capaces de modificar la actividad del sistema inmunitario.

Hace 50 años no se conocía la existencia de vía alguna de comunicación procedente del sistema inmunitario que fuera capaz de enviar algún tipo de señal al sistema neuroendocrino para modificar su funcionamiento. Trabajos de aquella época inducían a pensar que debía existir alguna ruta de acceso, dado que la activación del sistema inmunitario podía modificar la actividad del hipotálamo y del tronco del encéfalo.

Supongamos que un patógeno invade nuestro organismo. Para poder luchar contra el patógeno y poder eliminarlo de nuestro medio interno, es necesario tener la capacidad de activar de una forma coordinada diferentes componentes endocrinos, metabólicos y conductuales en conjunción con el sistema propio de defensa inmunitaria. Por ende, nuestro sistema neuroendocrino debería contar con la información procedente del sistema inmunitario. ¿Qué región del sistema nervioso central elegiríamos como exponente de control eferente endocrino, autonómico y conductual? Si tuviéramos que elegir una región, seguramente nos decantaríamos por el hipotálamo.

El hipotálamo es una estructura diencefálica, que se encuentra localizada en la parte

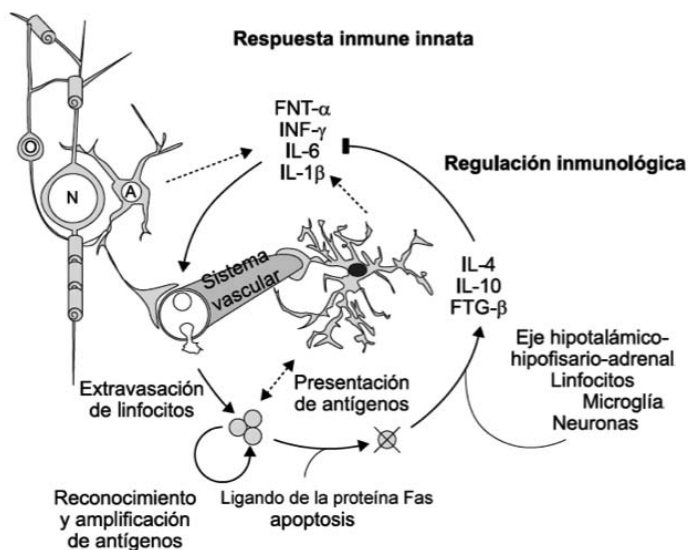


Figura 11. Funcionamiento del sistema inmunitario en el sistema nervioso. La señalización inmune del sistema nervioso central sigue una progresión bien caracterizada. La respuesta inmunológica innata se estimula a consecuencia de una infección, una lesión o una muerte celular, que libera moléculas reconocidas por los receptores de tipo toll. El reconocimiento inmune inicial y la cascada de señalización está mediada principalmente por los astrocitos (A) y la microglía (MG), células residentes en los tejidos que reconocen y responden a los patrones moleculares liberados por los patógenos o células dañadas. El papel que desempeñan los astrocitos y la microglía en relación a las uniones estrechas de las células endoteliales vasculares y a la modulación del tráfico de células inmunitarias y citoquinas desde la periferia, resulta de cardinal importancia en las interacciones entre sistema nervioso y sistema inmunitario. La activación de los receptores de tipo toll inicia la producción de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias. Entre ellas, son fundamentales el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), el interferon gamma (INF- γ), la interleucina 6 (IL-6) y la interleucina 1 beta (IL-1 β). Estas citoquinas provocan la respuesta inmune adquirida que implica la activación y el reclutamiento de los leucocitos periféricos a los sitios de infección o lesión. Las citoquinas actúan localmente para activar las células del sistema vascular y actúan dentro de la circulación para activar los linfocitos circulantes, que entonces se unen al endotelio activado y se extravasan al sitio de la respuesta inmune. En comparación con otros tejidos del cuerpo, el reclutamiento de linfocitos periféricos está atenuado por la barrera hematoencefálica (BHE) astrocítica, pero las lesiones que dañan la BHE o la señalización proinflamatoria aguda agresiva pueden degradar la función de la BHE y permitir una respuesta adquirida a gran escala. Los linfocitos, junto con las células inmunes residentes en los tejidos, a continuación, median en la eliminación de patógenos mediante la presentación de antígenos, el reconocimiento y la amplificación de los linfocitos T efectores y los linfocitos B. El eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, los linfocitos, la macroglía, la microglía y las neuronas contribuyen a la producción de hormonas anti-inflamatorias.

Fuente: adaptado de Carpentier y Palmer (2009).

basal del encéfalo anterior, demarcada caudalmente por el tectamento mesencefálico y rostralmente por el quiasma óptico. Desde la superficie ventral es posible delimitar esta estructura mediante unos puntos de referencia claramente visibles. El punto más rostral es el quiasma óptico. Detrás de éste queda el tallo infundibular, que es una invaginación emergente de una turgencia ovalada prominente, el *tuber cinerum*, localizada en el suelo del tercer ventrículo. El tallo infundibular suministra las conexiones neurales y vasculares que utiliza el hipotálamo para comunicarse con la glándula pituitaria o hipófisis. El tercer punto de referencia es el que queda más atrás. Se trata del constituido por los cuerpos mamilares o complejo mamilar.

El hipotálamo tiene una gran variedad de funciones fisiológicas y conductuales, y para ello debe estar bien comunicado con diferentes sistemas neurales centrales y periféricos. Por esto, este conjunto de núcleos ha de establecer conexiones con diferentes zonas de la corteza y del encéfalo anterior, del tronco del encéfalo y de la médula espinal, de la retina y del sistema endocrino. La mayoría de las fibras que llegan al hipotálamo provienen del haz prosencefálico medial, del haz longitudinal dorsal, de la vía retinohipotalámica y del fórnix.

En las ocasiones en que el organismo ve peligrar su homeostasis o su supervivencia por la presencia de un estímulo potencialmente peligroso, se suelen poner en marcha de una forma diferencial y parcialmente específica a la situación elicitadora tres componentes: un componente motor somático o conductual, un componente autonómico y un

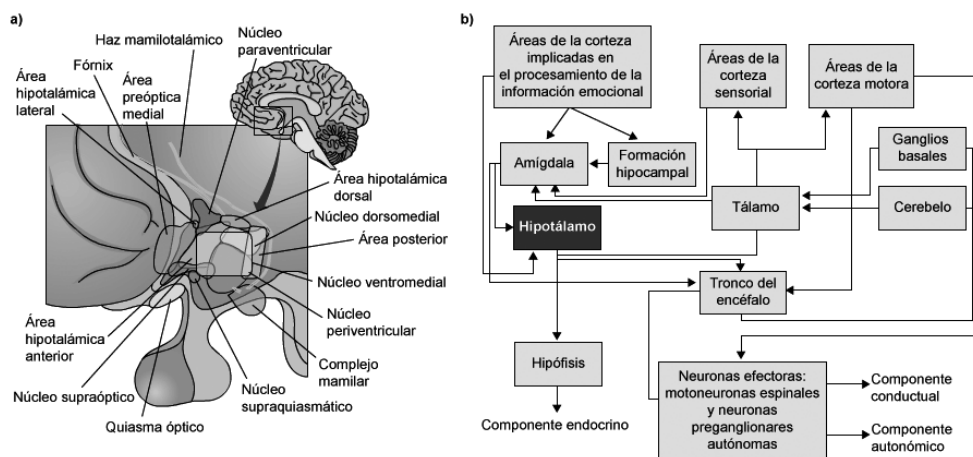


Figura 12. a. Representación esquemática del hipotálamo y de sus principales agrupaciones (núcleos). **b.** Regulación de los tres componentes (componente conductual, componente autonómico y componente endocrino) de una respuesta ante un estímulo potencialmente peligroso para el organismo (por ejemplo, una serpiente) a partir de las proyecciones de la amígdala y el hipotálamo hacia el tronco del encéfalo y la hipófisis (sólo se representan las conexiones implicadas en dicha regulación, directa o indirectamente).

componente endocrino. El hipotálamo desempeña un control eferente de estos tres componentes. De este modo, son diversos los núcleos hipotalámicos con proyecciones troncoencefálicas que regulan y modulan el funcionamiento de los sistemas motor somático y autónomo. Asimismo, esta estructura, mediante sus conexiones con la hipófisis, ejerce un papel clave en los mecanismos de secreción neuroendocrina. Sin embargo, el hipotálamo no es sólo una zona cerebral encargada del control eferente de los sistemas somático, autónomo y endocrino, sino que es un centro capaz de integrar cierto tipo de información, con el fin de poder generar una respuesta eferente apropiada.

Tal como hemos visto, el sistema inmunitario utiliza unos agentes para la comunicación celular entre sus componentes: las citocinas. Hoy sabemos que estas sustancias no son exclusivas del sistema inmunitario, sino que pueden ser secretadas por otros sistemas y tejidos, entre ellos el sistema neuroendocrino.

Las citocinas pueden modificar el funcionamiento del sistema neuroendocrino, alterando los niveles hormonales y de sustancias neurotransmisoras. Para ello, tanto el sistema nervioso (neuronas y células gliales) como el sistema endocrino cuentan con receptores para citoquinas. Además, algunas células del sistema inmunitario también pueden liberar sustancias neurotransmisoras como la serotonina, la noradrenalina y la acetilcolina, además de algunos péptidos y hormonas como los opioides endógenos, la sustancia P. De esta forma, mediante la liberación de estas sustancias podría tener otra forma de comunicarse con el sistema neuroendocrino.

Interleucina 1

Una de las citocinas que más se ha estudiado con relación al sistema neuroendocrino ha sido la interleucina 1 (IL-1). La IL-1 ha mostrado inducir diferentes efectos sobre la conducta y el funcionamiento del sistema neuroendocrino. Por ejemplo, se ha podido comprobar que esta citocina disminuye los niveles de dopamina en el estriado, la corteza prefrontal y el hipocampo, modifica los niveles de serotonina en el hipocampo y de noradrenalina en el hipotálamo, en el hipocampo, en el tronco del encéfalo y en la médula espinal. Asimismo, la IL-1 disminuye la ingesta, altera los patrones de los ritmos de sueño y vigilia, modifica los sistemas centrales de analgesia y los mecanismos de producción de las respuestas flogísticas, etc. De igual forma, altera el funcionamiento de diferentes ejes endocrinos.

Por otro lado, el sistema neuroendocrino puede modificar la actividad del sistema inmunitario a través de la liberación de diferentes sustancias neurotransmisoras y de hormonas, sobre todo mediante los componentes autónomos y endocrinos.

La rama simpática del sistema nervioso autónomo envía proyecciones noradrenérgicas tanto a los órganos linfoides primarios como a los secundarios. De forma añadida, diferentes células del sistema inmunitario (granulocitos, monocitos/macrófagos y linfocitos) presentan receptores para la noradrenalina.

Además de las proyecciones simpáticas, algunas células del sistema inmunitario presentan receptores para otros neurotransmisores, como la acetilcolina, la dopamina, la

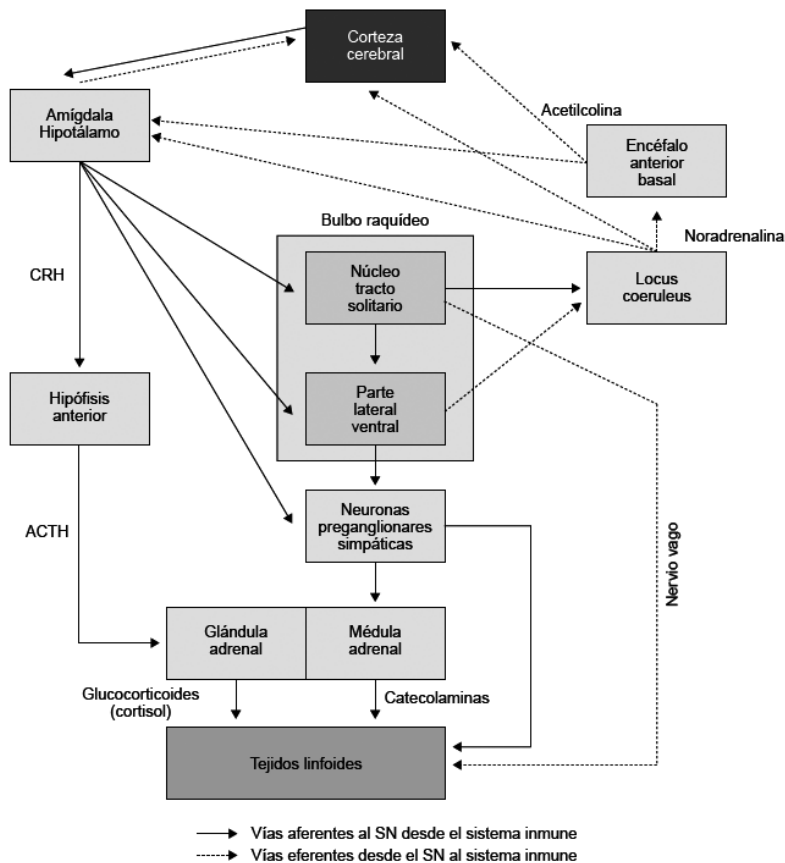


Figura 13. Modelo de Ader y colaboradores.

Este modelo representa las vías eferentes desde el sistema neuroendocrino al sistema inmunitario y las vías aferentes al sistema neuroendocrino desde el sistema inmunitario. La funcionalidad del sistema inmunitario puede verse afectada por hormonas liberadas por la neurohipófisis, por factores de liberación hipotalámicos, por las hormonas liberadas por la adenohipófisis y los productos de las glándulas asociadas (4). Asimismo, la rama simpática del sistema nervioso autónomo envía proyecciones noradrenérgicas tanto a los órganos linfoides primarios como a los secundarios. De forma añadida, diferentes células del sistema inmunitario (granulocitos, monocitos/macrófagos y linfocitos) presentan receptores para la noradrenalina (5). Las citocinas pueden modificar el funcionamiento del sistema neuroendocrino, alterando los niveles hormonales y de sustancias neurotransmisoras. Para ello, tanto el sistema nervioso (neuronas y células gliales) como el sistema endocrino cuentan con receptores para citoquinas. Las citocinas liberadas por las células del sistema inmunitario podrían actuar sobre el tejido nervioso, en regiones donde la barrera hematoencefálica es muy laxa o inexistente, o bien a través de proteínas transportadoras que permitirían su paso a través de dicha barrera. Por último, se ha sugerido que el sistema inmunitario podría inducir que células del propio sistema nervioso liberaran citocinas y otras moléculas mediadoras.

Abreviaturas. CRH: hormona liberadora de corticotropina; ACTH: hormona adrenocorticotropa o corticotropina.

Fuente: adaptado de Ader y col. (2001).

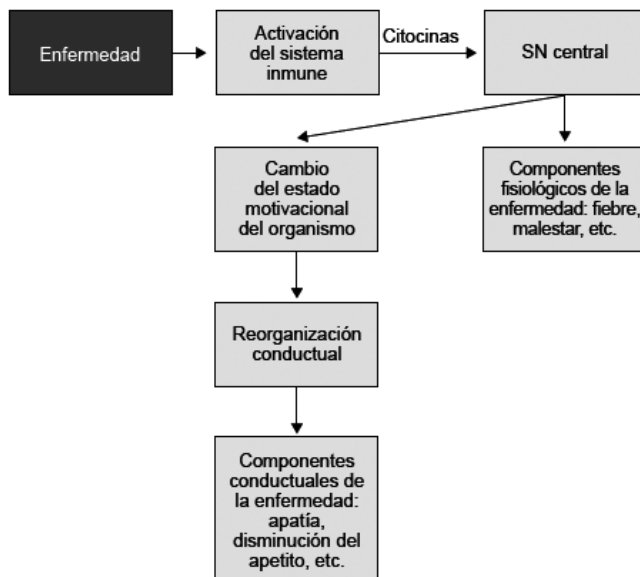


Figura 14. Efectos de las citocinas sobre el sistema nervioso central y sobre diferentes componentes conductuales y fisiológicos.

Del Abril y colaboradores (2009) sugieren un modelo claro de cómo la activación del sistema inmune puede enviar señales al sistema neuroendocrino para poder inducir una serie de cambios en los sistemas emocionales y motivacionales de la persona, que implicarán una serie de readaptaciones conductuales.

Fuente: adaptado de del Abril y col. (2009).

serotonina y algunos neuropéptidos (péptidos opioides, endorfinas, encefalinas, etc.).

Asimismo, se ha podido comprobar en diferentes células del sistema inmunitario la existencia de receptores para hormonas, como la hormona del crecimiento, las hormonas esteroideas, las hormonas tiroideas, la ACTH, la prolactina, las catecolaminas y varias hormonas hipotálamicas. Distintos trabajos han mostrado que las hormonas pueden modificar las cascadas intracelulares de señalización en las células inmunitarias a través de sistemas de segundos mensajeros. De igual forma, también pueden alterar la síntesis de los productos de dichas células, modificando los mecanismos de expresión genética.

Algunos trabajos han relacionado las citocinas con la génesis de algunos trastornos psiquiátricos y de naturaleza cognitiva. Teniendo presente esto y todo lo comentado anteriormente, es lógico pensar que los factores psicológicos y sociales también podrían modular el funcionamiento del sistema inmunitario. Hemos visto, por ejemplo, que la respuesta inmunitaria se puede condicionar. Trabajos recientes han mostrado que diferentes patrones cognitivos, emocionales y algunos rasgos de personalidad parecen modificar el estado funcional del sistema inmunitario, potenciándola o deprimiéndola. En el siguiente apartado se analizará el efecto que puede tener el estrés sobre el sistema inmunitario.

4. Estrés y sistema inmunitario

4.1. ¿Qué es el estrés?

«En nuestra privilegiada vida hemos sido los únicos del mundo animal con la suficiente inteligencia como para inventarnos ciertos agentes estresantes y los únicos lo bastante estúpidos como para permitir que dominen nuestras vidas.»

Robert M. Sapolsky, *why zebras don't get ulcers?*

The Acclaimed Guide to Stress, Stress-Related Diseases, and Coping, 2004.

Imagínese la siguiente situación e intente ponerse en la piel del protagonista de la misma. Óscar es un padre de familia de cuarenta y dos años de edad que trabaja como representante comercial de una multinacional noruega en la sede que la compañía tiene en Barcelona. Lleva casado doce años y tiene tres hijos, una hija de siete años y dos hijos gemelos de tres. Hace dos años que vive en una casa adosada ubicada en el extrarradio de la ciudad. Adquirieron la vivienda en plena burbuja inmobiliaria, pagando por ella un precio muy por encima del estipulado en la actualidad. Durante los últimos meses han ido subiendo los tipos de interés y la cuota mensual de la hipoteca se ha visto incrementada en un sesenta por ciento. María, su mujer, trabaja a media jornada como recepcionista de una clínica dental. El resto del tiempo lo dedica a las tareas del hogar y al cuidado de sus tres hijos. Sumando los salarios de ambos no alcanzan a cubrir los gastos que tienen mensualmente. No pueden vender la casa dado que los precios establecidos en este momento por el mercado inmobiliario harían que dicha transacción no les permitiera sufragar la cantidad total hipotecada. De momento, están subsistiendo por razón de un pequeño capital que tenían reservado para pagar la educación universitaria de sus hijos. Óscar está sometido a mucha presión en el trabajo. Las cosas no van bien para la multinacional noruega y se están llevando a cabo reajustes empresariales continuos. No se puede permitir perder el empleo, por ello, cada día, Óscar muestra una dedicación que queda muy por encima de lo que se le podía exigir en relación a la plaza que ocupa dentro de la compañía. Un día se tumba en la cama y se da cuenta que le cuesta conciliar el sueño. Son las tres de la madrugada y solo piensa en cómo hacer frente a los gastos de este mes y en una importante reunión que tiene al día siguiente en la oficina. Además, la gran cantidad de tareas pendientes relacionadas con el trabajo le abruma y mentalmente intenta recopilar y ordenar sus quehaceres para poder optimizar su tiempo durante la jornada del próximo día. Pasan las horas y Óscar no consigue dormirse. Piensa en que necesita dormir para estar descansado al día siguiente y que cada minuto que se mantiene despierto es tiempo que pierde. Finalmente, exhausto y agotado se queda dormido en un ligero sueño que no resulta ser lo suficientemente reparador. A la mañana siguiente se siente fatigado y con un estado de ánimo considerablemente bajo. La situación se repite de forma similar durante las noches sucesivas. La sensación de agotamiento se incrementa. Además, afloran de forma

intermitente molestos dolores de cabeza que cada vez resultan más recurrentes. La sensación de embotamiento mental va a la par de un entumecimiento físico que acompaña a Óscar en el día a día. Se siente mal y piensa que probablemente tenga un tumor cerebral. No tiene tiempo para ir al médico. Finalmente, María consigue convencerle para que lo visite. Le hacen una resonancia magnética y el facultativo descarta la presencia de un tumor cerebral y de cualquier otra patología de origen neurológico. Aparentemente, Óscar se encuentra en un perfecto estado de salud. El médico le recomienda que se tome unos días de vacaciones para descansar ya que cree que 'está sometido a mucho estrés'. Le da la baja laboral por una semana. A pesar de que Óscar se siente muy culpable por no ir a trabajar en un momento en que sobrevienen miríadas de trabajo en la oficina, accede someterse a la prescripción médica de descanso. Al segundo día de estar en casa, cuando parece que había podido desconectar de los compromisos laborales, cae enfermo de gripe. Esto ha sido así, debido a que la situación prolongada por la que pasaba Óscar había conseguido mermar su capacidad de defensa contra la infección, el sistema inmunitario.

Ahora supongamos que nos trasladamos en el tiempo al anfiteatro de los Flavios en la Roma imperial, al célebre Coliseo. Este espacio arquitectónico, comenzado por Vespasiano y concluido por Domiciano, constituía el alma de recreo y esparcimiento de la urbe romana. En él se ofrecían las luchas de gladiadores y demás entretenimientos públicos, sobre todo sangrientas escenas circenses. Invito al lector a que intente recordar el film *Gladiator* de Ridley Scott llevado a la gran pantalla, concretamente, una escena en la que un grupo de esclavos espera detrás de una desvencijada compuerta de madera su salida a la arena del anfiteatro. A través de las irregulares aberturas de la madera es posible entrever tenues resquicios de luz y escuchar el griterío de la multitud que se desgañita ante la presencia de unos gladiadores que se encuentran ya fuera, esperando la salida de este grupo de prisioneros. Éstos no saben qué es lo que se van a encontrar en la arena. Magistralmente, la cámara es capaz de capturar el estremecimiento y la agitación anticipatoria a la situación que muestran los esclavos, uno de los cuales, entre sollozos entrecortados y una respiración profunda e irregular, se orina encima. Imaginemos a un prisionero de guerra que ha sido adiestrado de forma expresa para el espectáculo. Tiene ante él cuarenta mil espectadores sentados y cinco mil de pie. Sabe que si vence en la contienda podrá preservar la vida, pero si pierde ésta quedará a merced del humor del público quien decidirá a su antojo si concede el perdón o la condena. Los músculos de este prisionero tienen que funcionar perfectamente y deberán poder resistir un elevado ritmo de trabajo durante cierto tiempo, para ello, necesitan abastecerse de energía de forma inmediata. Su cuerpo, por lo tanto, comienza a movilizar la glucosa de forma rápida y a llevarla a los músculos críticos en la mayor brevedad posible. Asimismo, se incrementa el ritmo cardiaco, la presión sanguínea aumenta y la tasa respiratoria se modifica para optimizar el transporte del oxígeno y de los nutrientes con mayor efectividad. La digestión se detiene y los sentidos se agudizan. El estado de activación y de alerta es pasmoso. Comenzada la lucha, parece que los movimientos se van sucediendo casi de forma automática con una gran precisión y contundencia. De repen-

te, el prisionero es herido fuertemente en el brazo y a pesar de que la sangre le brota a borbotones no siente el más mínimo dolor, parece como si la percepción del dolor haya quedado embotada. Sigue concentrado en las reacciones de su oponente sin apartar sus sentidos de los mandobles de su arma. Su volumen de sangre disminuye peligrosamente debido a la hemorragia producida, hecho que puede poner en riesgo la capacidad de suministrar glucosa y oxígeno a los músculos y al cerebro de una forma eficiente. No obstante, su cerebro envía un mensaje a los riñones para que detengan el proceso de formación de orina y la sangre pueda reabsorber el agua. Finalmente, logra vencer en la disputa. A pesar de que la herida ha sido aparatosa y de difícil pronóstico consigue sanar por completo. Esto no es de extrañar, teniendo presente que algunos de los componentes de su sistema inmunitario, se empezaron a ver reforzados a partir de los primeros minutos de la batalla.

Podemos decir que ambas situaciones ficticias presentan un eje vertebral común: el estrés. En la primera de las situaciones, Óscar se ha enfrentado a un conjunto de agentes estresantes psicológicos y sociales a saber, los gastos mensuales, la presión en la oficina, la hipoteca, etcétera. El escenario vivido por Óscar ha persistido durante meses. Durante este tiempo ha puesto en marcha un conjunto de respuestas fisiológicas que le han permitido mantener un alto rendimiento en el trabajo y preocuparse de forma anticipada por posibles consecuencias negativas futuras, como el quedarse sin un sustento económico. En la segunda situación un hecho extremadamente estresante, la lucha a vida o muerte, ha exigido una adaptación fisiológica inmediata para que el gladiador pudiera enfrentarse a su oponente al máximo de sus posibilidades y pudiera, de esta forma, vencer en el combate. En el primer caso, nos encontramos delante de una respuesta a largo plazo que no ha resultado adaptativa para el sujeto, en tanto que ha supuesto un aumento del riesgo de contraer una enfermedad al comprometer la integridad funcional de algunos sistemas del organismo de Óscar. Se han activado un conjunto de respuestas fisiológicas que han evolucionado para responder a emergencias agudas físicas y no para responder de forma sostenida a presiones psicológicas y sociales. En el segundo caso, la respuesta ha sido adaptativa, dado que se han activado un complejo de sistemas fisiológicos diseñados y perfectamente ajustados para enfrentarse a una emergencia física a corto plazo, en este caso la lucha por la vida o la muerte en la arena del coliseo. No solo ha posibilitado que el gladiador contara con un estado físico óptimo para la batalla sino que también ha facilitado su recuperación posterior.

En una situación aguda como la vivida por el gladiador en el Coliseo, la energía se moviliza de forma rápida desde las localizaciones donde se encuentra almacenada para que los músculos del luchador tengan la energía necesaria de forma inmediata. Asimismo, se evita que se siga almacenando. También aumenta la tasa respiratoria, se aceleran los latidos del corazón y aumenta la presión sanguínea para posibilitar un transporte del oxígeno y de los nutrientes con gran celeridad. De igual forma, la percepción del dolor queda notablemente reducida y los sentidos del gladiador se agudizan, mejorando la atención y la capaci-

dad para almacenar la información. Ante una emergencia como esta lucha a vida o muerte, todos aquellos procesos que supongan un gasto energético innecesario se suprimen, por este motivo, la digestión del gladiador queda paralizada. Si la situación de estrés se mantuviera en el tiempo, los efectos que ésta tendría en el organismo quedarían explicitados de forma clara en una disminución de la actividad reproductora, en el cese del crecimiento y en la supresión del sistema inmunitario, como sucede en el caso de Óscar. Invito al lector a que piense en qué sucedería si todos los días los viviéramos como si fuera una emergencia. Vivir bajo una presión continua puede hacer que al final tengamos que pagar un enorme precio: la reservas energéticas se verán mermadas y aumentará el riesgo de desarrollar enfermedades como la diabetes, tendremos dificultades para poner en marcha los procesos de recuperación tisular e incluso correremos el riesgo de inhibir el crecimiento en el caso de los niños, asimismo tendremos más probabilidades de sufrir hipertensión y aterosclerosis y de inducir daños al sistema cardiovascular, disminuirá el impulso sexual y se afectarán las conductas reproductoras, aumentará el riesgo de sufrir trastornos gastrointestinales, nuestro sueño se verá afectado y también nuestro estado de ánimo, el sistema inmunitario dejará de funcionar correctamente y ciertas regiones del cerebro encargadas de procesar la información se verán alteradas. Lo que ha de quedar claro de antemano es que si la respuesta de estrés se activa de manera crónica o si no puede desactivarse de la forma apropiada cuando desaparece el agente estresante, puede posicionarnos en un complicado escenario en el que nos resulte difícil evitar algunos problemas serios de salud.

Partiendo del análisis de las dos situaciones presentadas, el lector seguramente se habrá dado cuenta de la complejidad que implica la respuesta de estrés. Asimismo, cabría cuestionarse cómo es posible que el estrés pueda tener un efecto sobre la salud y que dicho efecto sea diferencial en función de algunos aspectos, como el tipo de agente que desencadena la respuesta, la duración de la situación de estrés, el manejo y la capacidad de afrontamiento que muestra la persona, la percepción de control que se tiene de la situación, etcétera.

4.1.1 Origen

No vamos a hablar en esta sección de la película protagonizada por Leonardo DiCaprio y dirigida por Christopher Nolan, a pesar de que su temática nos daría mucho juego para introducir algunos conceptos que después se analizarán en relación a la respuesta de estrés. Vamos a centrarnos en los primeros estudios que intentaron relacionar el estrés con la salud.

Ya en 1910, el médico William Osler relacionó la angina de pecho con el estilo de vida que llevaban los hombres de negocios en Londres y empezó a utilizar la palabra, proveniente del inglés, stress. En 1929, Walter Bradford Cannon acuñó el término homeóstasis, con el que se refería al conjunto de procesos que se ponen en marcha con el fin de mantener estable el medio interno del organismo, ante los estímulos que puedan desequilibrarlo. El sujeto puede responder ante situaciones que ponen en peligro su vida, luchando o

huyendo de ellas. Estas respuestas de lucha y huida, según Cannon, dependían fundamentalmente del sistema nervioso autónomo y de la médula de la glándula suprarrenal. En 1934, Cannon pronunció una conferencia en el Colegio de Físicos de Filadelfia titulada «Stresses and Strains of Homeostasis», donde expuso que el sistema nervioso autónomo debía poseer la función de mantener la condición homeostática del medio interno ante las alteraciones provocadas por el medio externo. Esta conferencia se publicó un año después y fue uno de sus últimos trabajos, dado que murió aquel mismo año. Cannon habló de la reacción de alarma cuya finalidad consistía en la movilización de los recursos corporales para una respuesta rápida de lucha o huida en presencia de un estímulo potencialmente nocivo para el organismo.

En 1935, Helen Flanders Dunbar publicó un libro sobre las emociones y los cambios corporales generados por éstas. Cuatro años después se fundó la Sociedad Americana de Medicina Psicosomática y se publicó el primer número de la revista *Journal of Psychosomatic Medicine*. En 1939, Alexander propuso que la medicina psicosomática estaba encargada de estudiar la interacción de los aspectos fisiológicos y psicológicos de las funciones corporales normales y patológicas. Si bien tanto Dunbar como Alexander se sentían continuadores de las ideas de Cannon, estos autores (a diferencia de este último) pensaban que ciertos hechos mentales podían influir sobre el cuerpo y, en última instancia, generar modificaciones. El punto de vista de la medicina psicosomática se basó en un modelo dualista de interacción entre el cuerpo y la mente.

En 1936, Hans Selye definió el síndrome general de adaptación como el conjunto de cambios fisiológicos que tienen lugar, por parte del organismo, como respuesta a todo un abanico de estímulos nocivos. Selye publicó en 1956 el libro *The Stress of Life*, donde explicaba cómo llegó a descubrir el síndrome general de adaptación. Con veintiocho años, Selye estaba investigando las hormonas gonadales y descubrió que la inyección de extractos ováricos generaba en los animales un aumento del peso de las glándulas suprarrenales, la atrofia del timo y de los ganglios linfáticos y la aparición de úlceras gástricas. Selye continuó su investigación y pudo observar que la administración de extractos de placenta, de riñón, de bazo y de otras muchas sustancias producía el mismo resultado. Este hallazgo decepcionó al investigador a causa de la falta de especificidad del efecto. ¿Qué es lo que había sucedido? Resulta que como investigador presentaba unas competencias deplorables para manipular a los animales experimentales, de tal forma que cuando intentaba inyectar a las ratas los diferentes extractos, éstos se le caían de las manos y tenía que perseguirlas por todo el laboratorio. Sin quererlo, Selye había creado un método (poco ortodoxo) de generación de estrés en un modelo animal. Más tarde, Selye demostró que estímulos como el frío, el calor, la administración de sustancias como la adrenalina, el ejercicio forzado también producían los mismos síntomas. De esta forma describió las reacciones del organismo ante estímulos adversos y demostró que dichas reacciones eran las mismas independientemente del agente desencadenante. Por este motivo, denominó a este cuadro síndrome general de adaptación, dado que se trataba de una respuesta no específica

del organismo ante una situación estresante. Selye describió diferentes cambios orgánicos en respuesta al estrés, como aumentos del tamaño de la glándula suprarrenal, involuciones del timo, disminución de la masa de los órganos linfoides o úlceras gastrointestinales. Tal como lo definió Selye, en el síndrome general de adaptación, se pueden distinguir tres fases: (1) Reacción de alarma: cuando el organismo se encuentra ante una situación de peligro, se genera una activación del sistema nervioso simpático y de la médula adrenal, que produce un aumento de la secreción de noradrenalina y adrenalina. Esta fase tiene como objetivo movilizar los recursos energéticos de manera rápida. Si la fuente de estrés continúa, se pasa a la fase siguiente; (2) Resistencia: el organismo debe redistribuir los recursos energéticos evitando actividades que no significan ninguna finalidad inmediata para la supervivencia del sujeto; y (3) Agotamiento: cuando las fuentes de estrés se mantienen y tienen considerable magnitud, el individuo puede perder su capacidad de resistencia y pueden aparecer diferentes patologías que Selye denominó enfermedades de adaptación.

En la actualidad, sabemos que la respuesta de estrés no se agota sino que, si se da la suficiente activación, esta respuesta puede ser perniciosa para el organismo, sobre todo si los agentes estresantes son de índole psicológica y social. Selye, a diferencia de Cannon, se centró, sobre todo, en las respuestas de la corteza de la glándula suprarrenal y de la hipófisis. Así, dividió las hormonas segregadas por la corteza adrenal en dos tipos: (1) aquellas que favorecen los procesos inflamatorios y regulan el metabolismo de los minerales (mineralcorticoides), y (2) aquellas que disminuyen los procesos inflamatorios y regulan el metabolismo de los azúcares (glucocorticoides).

Según Selye, los glucocorticoides estarían implicados en el período de resistencia que sigue a la respuesta inicial y rápida del estrés, cuando la fuente o el estímulo estresante se prolonga o es de elevada intensidad; además, sugirió que la mayoría de los efectos perjudiciales del estrés estarían producidos por la secreción continuada de dichas hormonas. Los trabajos de Selye sirvieron, entre otras cosas, para dar un empuje a la aparición de una nueva disciplina: la psicoendocrinología. Muchos autores trabajaron en el estudio de las hormonas para observar cómo podían influir sobre la conducta. Un aspecto capital que impulsó este tipo de investigaciones fue el descubrimiento de las relaciones entre el sistema endocrino y el nervioso. Selye vio que la actividad del hipotálamo y la del sistema nervioso simpático podían tener una gran influencia en otros sistemas fisiológicos y en el estado de salud general del organismo.

4.1.2 Agentes estresantes y definición de estrés

Antes de comenzar a dilucidar lo que constituye el núcleo del estrés vamos a detenernos en los estímulos que lo pueden producir: los agentes estresantes. Supongamos que un pequeño capibara (*Hydrochoerus hydrochaeris*) pasta en los Llanos de Venezuela. De repente se percata de la presencia de una anaconda verde (*Eunectes murinus*) que se encuentra

por debajo del agua. El capibara se mantiene inmóvil mientras el corazón le late desbocado, bombeando rápidamente la sangre a los músculos y al cerebro del animal. La anaconda para el capibara es un agente estresante de tipo físico que se ha presentado de forma aguda. Ahora pongámonos en la piel de la anaconda. Supongamos que entramos en la época de sequía y los acuíferos de los Llanos de Venezuela empiezan a quedarse secos. La anaconda se desplaza a lo largo de kilómetros buscando agua y finalmente intenta sobrevivir enterrándose en el lodazal. Si las lluvias no llegan, el lodo se secará por completo y la supervivencia de la serpiente se verá comprometida. La sequía para la anaconda es un agente estresante físico que se ha presentado de forma sostenida (crónica). En ambos casos, la respuesta de estrés ayuda a la adaptación a la situación que presenta unas demandas específicas. En el caso del capibara, posibilita que el organismo se encuentre en una disposición fisiológica tal que le permita al roedor evitar el potencial peligro que asoma entre las aguas de los Llanos. En el caso de la anaconda, sus respuestas conductuales y metabólicas se adecuan a la situación de sequía y facilitan que el animal busque entornos más húmedos y economice sus recursos hídricos. Ahora bien, otro tipo de agentes estresantes son aquellos de naturaleza psicológica y social. Volvamos al ejemplo de Óscar. Este representante comercial ha estado sometido durante un tiempo sostenido a agentes estresantes de esta índole, activando las respuestas fisiológicas diseñadas para responder a agentes estresantes de tipo físico, lo cual ha comprometido a la larga su capacidad para hacer frente a la situación afectando a su estado de salud.

Podríamos definir a priori a un agente estresante como el estímulo físico, psicológico o social que es capaz de alterar el equilibrio de un organismo. De esta forma, la respuesta de estrés sería el intento de dicho organismo de restablecerlo. No obstante, la cosa no resulta tan sencilla. En primer lugar, es harto complicado intentar delimitar a los agentes estresantes en las categorías antes mencionadas. Un estímulo puede ser de naturaleza física y provocar alteraciones en la dinámica social en la que se encuentra la persona, o incluso en sentido contrario. Otro aspecto que no recoge esta definición es el tiempo que ha durado la presencia del agente estresante. ¿Se trata de un agente agudo o bien se ha mantenido en el tiempo su presencia, cronicándose? Además, ¿es necesario que esté presente el agente para que se ponga en marcha la respuesta de estrés? ¿Podría dicha respuesta activarse de forma anticipatoria ante la expectativa de la aparición de un estresor? Asimismo, cabría cuestionarse por lo que configura exactamente a una alteración del equilibrio.

Tal como hemos señalado, Cannon sacó a relucir el término de homeostasis para referirse al conjunto de procesos que se ponen en marcha con el fin de mantener estable el medio interno del organismo, ante los estímulos que puedan desequilibrarlo. Este concepto hacía referencia a un estado que puede variar pero que permanece relativamente constante. En 1943, Rosenblueth, Wiener y Bigelow sugirieron la importancia de un proceso de retroalimentación negativa para dar soporte a la homeostasis y permitir que el organismo se aproximara al punto de equilibrio que le llevara a mantener una condición estable. En los años cincuenta del pasado siglo, tal como hemos visto, Selye señaló al eje hipotá-

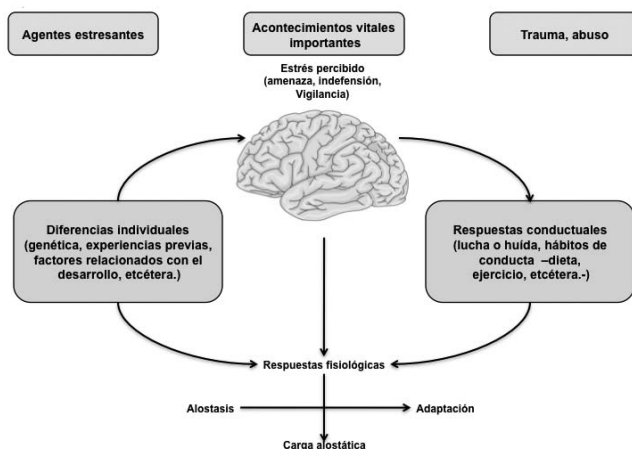


Figura 15. Representación esquemática del modelo de alostasis propuesto por Bruce McEwen. En este modelo, la alostasis es el proceso activo de respuesta a los cambios acaecidos en el cuerpo inducidos por diferentes mediadores de adaptación (hormonas, neurotransmisores, citoquinas, etcétera) que operan en una red dinámica, interactiva y no lineal. La alostasis resulta esencial para el mantenimiento de la homeostasis (proceso donde diferentes parámetros fisiológicos se mantienen en un estrecho rango de valores) con la finalidad de hacer frente a los desafíos y demandas impuestas por cambios en el entorno y en el estado conductual y cognitivo del sujeto que son detectados por el cerebro. La carga alostática es el resultado de una disregulación crónica (sobreactividad o inactividad) de los mediadores de alostasis (Adaptado de McEwen, 1998).

lamo hipofisario adrenal (HPA) como un mediador crítico en la respuesta de homeostasis. Ya a finales de los años ochenta, Sterling y Eyer ampliaron el concepto de homeostasis con el principio de alostasis. Se trata de un proceso mediante el cual el organismo alcanza un nuevo punto de ajuste estable fuera de la posición de equilibrio homeostática normal. Dicho proceso implica la puesta en marcha y la integración de diferentes señales en todo nuestro organismo, con los parámetros de todos los sistemas fisiológicos modificándose para establecer un reajuste en una nueva posición de equilibrio, con el propósito último de promover la supervivencia del individuo. En los noventa, Bruce McEwen integró en el modelo de alostasis otros mediadores como los glucocorticoides y las catecolaminas. Dichas sustancias fluctúan en sangre en un amplio rango en respuesta a cambios en las condiciones ambientales. El eje HPA y el sistema nervioso autónomo participarían en el modelo como dos sistemas interactivos capaces de responder rápidamente y de regresar a sus niveles basales estables una vez el cambio hacia el sistema ha concluido.

El principal problema de la implementación del concepto de homeostasis en el contexto del estrés es que parte del hecho de que algo ha de dejar de funcionar para corregirlo sin dar posibilidad a la anticipación. Con la alostasis podemos hablar de expectativas

del agente estresante y de la aparición de diferentes componentes de la respuesta para restablecer el equilibrio.

El cerebro recibe información del cuerpo y del entorno en el que se encuentra el sujeto. Este órgano procesa esta doble entrada de datos (información de origen interno e información de origen externo) para poder controlar y coordinar las respuestas fisiológicas y conductuales que le permitan ajustar los desequilibrios producidos por cambios acaecidos interna o externamente. Estos ajustes pueden promover la adaptación, por ejemplo, al calibrar el trabajo cardiovascular y la resistencia vascular periférica con el fin de proporcionar un soporte hemodinámico y metabólico correcto a los músculos que lo necesitan para una acción inmediata o anticipada, como es el caso de nuestro gladiador en la arena del Coliseo. Algunos de los principales sistemas biológicos que promueven dicha adaptación son: el sistema endocrino, el sistema nervioso autónomo, el sistema metabólico, el sistema inmunitario, el sistema intestinal y renal, etcétera. Los mediadores de estos sistemas operan en una compleja red funcional interactiva, dinámica y no lineal, en la que se regulan en función de diferentes factores como la concentración que presentan, su localización o los patrones temporales bajo los que están sujetos. Las acciones de estos sistemas se encuentran moduladas por factores genéticos, por la experiencia en períodos críticos del desarrollo, por toda la historia previa de la persona y por el estado psicológico y cognitivo actual. La alostasis es esencial para el mantenimiento de la homeostasis y para poder hacer frente a las demandas internas o externas que son detectadas por el cerebro. No obstante, la adaptación alostática puede tener un precio, pudiendo promover a largo plazo la aparición de secuelas negativas para la persona, como es el caso de Óscar. Los sistemas alostáticos que promueven la adaptación a las experiencias estresantes, por norma general, muestran una acción óptima cuando se movilizan y terminan con rapidez (por ejemplo, lo que sucede en el caso del gladiador). Cuando estos sistemas se prolongan en el tiempo o no cesan en el momento que deberían concluir (como le sucede a nuestro representante comercial), pueden conducir a alteraciones importantes en el estado físico y mental de la persona, al inducir (entre otras cosas) diferentes modificaciones en el sistema nervioso. Tal como veremos en próximos capítulos, el cerebro es un órgano clave en la respuesta de estrés, en tanto que la regula y ésta (a su vez) puede afectar a la morfología y a la función del tejido nervioso.

En definitiva, la respuesta de estrés es el intento del organismo de restablecer el equilibrio alostático y de adaptarse a unas situaciones biológicas y/o psicológicas y/o sociales, que consiste en un conjunto de cambios en el ámbito fisiológico (alteraciones de diferentes sistemas del organismo) y psicológico (alteraciones en las percepciones y cogniciones), donde interactúan los sistemas nervioso, endocrino e inmunitario. La respuesta de estrés puede ponerse en marcha no solo ante una lesión física o psicológica, sino también ante su expectativa y, asimismo, puede repercutir sobre el rendimiento de la persona y su estado general de salud.

La respuesta de estrés puede modularse por todo un conjunto de variables cognitivas y personales del sujeto, así como por una serie de factores de ámbito social. Desde un

punto de vista adaptativo, el estrés permite la movilización inmediata de las reservas energéticas del organismo; además, a más largo plazo, posibilita un ahorro de energía, inhibiendo los sistemas fisiológicos que no poseen la finalidad inmediata de la supervivencia del sujeto.

La respuesta de estrés, por lo tanto, posee un alto valor adaptativo, puesto que genera cambios en el organismo con el propósito de facilitar el enfrentamiento de una situación de amenaza, pero también puede tener consecuencias negativas en casi la totalidad de los sistemas fisiológicos. Ante un estímulo estresante, se genera todo un conjunto de cambios orgánicos con un patrón muy general de respuesta. Dependiendo del tipo de estrés, de la duración y frecuencia del estímulo, así como de su naturaleza, se producirán unas respuestas del cuerpo a corto o a largo plazo, con el fin de adecuar el medio interno del individuo a las demandas del medio externo.

Llegados a este punto, seguramente el lector se podría preguntar el porqué a algunas personas les afecta el estrés de manera sustancial, mientras que a otras personas el impacto que tiene es mucho menor. Clemens Kirschbaum de la universidad de Dresden sugiere que hay diferentes fuentes que explican esta variabilidad. Entre las principales destaca: la personalidad, la sensibilidad del tejido, el género, la predisposición genética, el tipo de exposición al agente estresante, el estilo de vida y los patrones biológicos de respuesta.

4.1.2 *¿Un sistema motivacional de defensa?*

El modelo cognitivo transaccional, o también conocido como modelo interactivo del estrés, fue publicado en los años ochenta del pasado siglo por Richard Lazarus y Susan Folkman. Estos autores sugirieron que el estrés podía considerarse como el resultado de un «desequilibrio entre las demandas y los recursos» o como algo que ocurre cuando «la presión supera a la capacidad percibida de uno mismo para hacer frente a la situación.» En este contexto surgió el término de control y manejo del estrés basándose en la idea de que el estrés no es una respuesta directa a un agente estresante, sino más bien depende de los recursos personales y de la capacidad flexible para hacer frente a una situación para que ésta sea, finalmente, controlable por la persona. En definitiva, este modelo sugiere una definición de estrés centrada en la interacción entre el medio y la persona. En este sentido, resulta necesario que el individuo lleve a cabo un proceso de evaluación del medio y de los recursos de lo que dispone, de manera que el estrés se produciría cuando el resultado de la valoración detectara una discrepancia entre los recursos y las demandas del medio, siendo los primeros insuficientes para hacer frente a la situación. Se trata de una concepción dinámica del estrés, en tanto que éste es resultado de las discrepancias percibidas entre las demandas del entorno y de las herramientas que dispone la persona para hacerles frente. Al tratarse de discrepancias que han de ser percibidas por la persona, el punto cardinal del modelo reside en la valoración cognitiva del agente estresante, de los recursos y de la propia respuesta. No hay que olvidar que existirían,

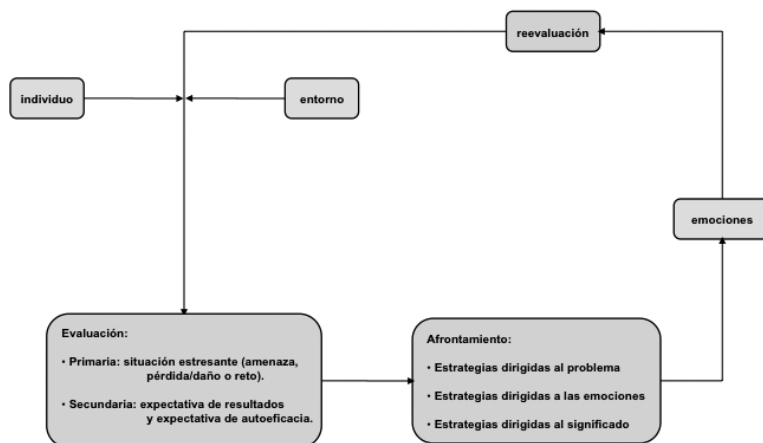


Figura 16. Representación esquemática del modelo cognitivo transaccional del estrés, propuesto por Richard Lazarus y Susan Folkman (1984). Según este modelo, el estrés es un estado resultante de la relación que se establece entre el medio y el organismo, cuando éste llega a la conclusión, después de llevar a cabo una evaluación a varios niveles, de que no dispone de las herramientas y de los recursos necesarios para hacer frente a las demandas del entorno. Tal como se presenta en la imagen, la persona interactúa con un entorno cambiante para llevar a cabo la evaluación de la situación. En dicha evaluación, las metas que tiene establecidas la persona, su escala de valores y sus creencias modulan el resultado del procesamiento cognitivo llevado a cabo. La evaluación se hace a varios niveles, mostrándose claramente diferenciada en dos bloques: evaluación primaria y evaluación secundaria. La primaria evalúa al agente para ver si resulta ser o no estresante. La secundaria se centra en la valoración de las posibilidades que tiene la persona de afrontar y de sobreponerse al agente evaluado como estresante. Autores como Jordi Fernández de la Universidad Autónoma de Barcelona sugieren que en este punto resulta crítico recoger la teoría social-cognitiva de Bandura, en tanto que en la evaluación secundaria cobra especial importancia la expectativa de resultados, o creencia en que una acción puede producir un determinado resultado o efecto (en el caso de resolver la situación estresante), y la expectativa de autoeficacia, es decir, la creencia que tiene una persona sobre su capacidad para llevar a cabo la acción en cuestión. A partir del proceso evaluativo se pondrían en marcha las estrategias de afrontamiento dirigidas a modificar la situación estresante actuando sobre uno mismo o sobre el entorno, dirigidas a las emociones para reducir el malestar emocional provocado por el agente estresante y dirigidas al significado para posibilitar una reinterpretación de la situación (ver el vaso medio lleno en lugar de medio vacío). A medida que se despliega el transcurso de afrontamiento, se pueden ir cambiando las valoraciones del sujeto, haciendo una reevaluación de la situación.

Adaptada de Jordi Fernández (2008)

también, una serie de moduladores (biológicos, psicológicos y sociales) que podrían modificar la respuesta de estrés.

El modelo cognitivo transaccional, por lo tanto, define el estrés como un estado resultante de las discrepancias percibidas por la persona entre las demandas de la situación y los recursos de los que dispone para afrontarlas.

4.2. Fisiología de la respuesta de estrés.

«Cambiaría todos mis premios y galardones por una buena erección.»
Groucho Marx.

Tal como se explicará posteriormente, las hormonas que se liberan durante la respuesta de estrés dificultan la función eréctil en una gran variedad de especies, entre ellas en el ser humano. Como ilustra la cita de Marx, el deseo no está reñido con la dificultad para mantener el pene erecto. En hembras de diferentes especies nos encontramos con alteraciones de los ciclos e incluso con amenorrea (ausencia de menstruación). Asimismo, también se ha descrito una pérdida de deseo sexual relacionada con el estrés. Vamos a centrarnos en la descripción de las principales sustancias que se liberan durante la respuesta de estrés y en cómo ésta se inicia y es regulada. En el sistema nervioso central, existen una serie de redes funcionales encargadas de regular el equilibrio interno del organismo para adaptar al organismo a un medio que fundamentalmente es cambiante y que exige una gran flexibilidad en la puesta en marcha de respuestas fisiológicas y conductuales. Para que esta función se lleve a cabo es necesario contar con la colaboración de otros dos sistemas: el sistema nervioso autónomo y el sistema neuroendocrino.

4.2.1 Macarrones a la boloñesa y perros rabiosos

El sistema nervioso autónomo está implicado en la regulación interna del cuerpo, estableciendo un equilibrio entre la respuesta de los órganos internos, las glándulas y la vasculatura en función de las condiciones en las que se encuentre el organismo. En el sistema nervioso autónomo contamos tanto con proyecciones de neuronas que llevan información aferente (de entrada) hacia el sistema nervioso central, como con neuronas que envían proyecciones eferentes (de salida) hacia la periferia. Por un lado, tenemos las proyecciones aferentes que llevan información al sistema nervioso central sobre cómo se encuentran los diferentes órganos internos y, por otro, aquellas proyecciones eferentes que envían información a las diferentes glándulas, a la musculatura cardíaca, a la musculatura lisa de la piel (musculatura que inerva los folículos pilosos), a la musculatura lisa de los ojos (que regula la acomodación del cristalino y la dilatación y contracción de la pupila), a la musculatura lisa de los vasos sanguíneos y a la musculatura lisa de las paredes de los

órganos internos (el tracto gastrointestinal, el hígado, el páncreas, el sistema respiratorio, los órganos reproductores, la vejiga, etcétera). Estas proyecciones eferentes se organizan en dos sistemas claramente diferenciados: el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático.

El esquema funcional y anatómico de la regulación del sistema nervioso autónomo puede resumirse en un conjunto de interacciones entre los niveles central y periférico. A nivel central existen una serie de estructuras encargadas de la regulación del equilibrio interno. Prácticamente toda la información procedente de estas áreas y núcleos se integra en el hipotálamo. De esta estructura salen conexiones directas e indirectas hacia la médula espinal y el tronco del cerebro. A partir de este nivel, las neuronas cuyo soma se localiza en el sistema nervioso central salen para establecer conexión con los ganglios autónomos.

En el ganglio autónomo se da la conexión (sinapsis) entre la neurona procedente del sistema nervioso central (denominada neurona preganglionar) y la neurona que inervará el tejido diana (neurona postganglionar). En el caso del sistema nervioso simpático, la mayoría de los ganglios se localizan muy cerca de la médula espinal formando la denominada cadena paravertebral. En el sistema nervioso parasimpático los ganglios se pueden localizar muy cerca del tejido diana o incluso dentro del mismo. Este esquema sirve para prácticamente todo el componente eferente autonómico, a excepción de las proyecciones que inervan la glándula adrenal, ya que en este caso se trata de la neurona preganglionar y no de la postganglionar. Neuroquímicamente, las neuronas preganglionares simpáticas y parasimpáticas y las neuronas postganglionares parasimpáticas liberan una sustancia neurotransmisora denominada acetilcolina, mientras que las neuronas postganglionares simpáticas secretan noradrenalina. Las células de la médula de la glándula adrenal inervadas por las neuronas simpáticas liberan en la sangre adrenalina.

Funcionalmente, las dos ramas del sistema nervioso autónomo (simpática y parasimpática) ejercen una regulación antagónica u opuesta de los órganos y tejidos diana. En general, podemos resumir que mientras el sistema nervioso simpático permite la rápida movilización de los recursos energéticos para hacer frente a una posible amenaza para el organismo, una situación estresante o una situación carencial determinada, el sistema nervioso parasimpático se encarga de regular aquellos mecanismos que nos permiten conservar nuestros recursos. Imaginemos dos situaciones bastante diferentes y casi opuestas: en la primera situación supongamos que estamos tumbados en nuestro sillón preferido de casa, después de haber cenado un copioso plato de macarrones a la boloñesa, viendo una comedia que están poniendo en la televisión; en la segunda situación supongamos que salimos tarde de trabajar, hemos perdido el último metro y tenemos que ir andando a casa. Para llegar a nuestro barrio tenemos que atravesar un callejón oscuro que queda en la parte trasera de una manzana de edificios. Al llegar a la mitad del callejón, sale un perro ladrando estrepitosamente de la esquina de una bocacalle. Cuando vemos al animal, rápidamente y sin pensarlo dos veces corremos sin parar hasta llegar al final del callejón. En la primera situación el sistema nervioso parasimpático es el responsable de los procesos

fisiológicos que se están poniendo en marcha con un carácter reparador asociados al estado de reposo, maximizando la conservación de los recursos del organismo. En la segunda situación se han dado unos cambios internos rápidos en respuesta al estrés que supone la aparición inesperada del perro. Estos cambios se producen como consecuencia de la activación del sistema simpático adrenomedular (activación de la médula de la glándula suprarrenal), provocando un aumento del riego sanguíneo en los órganos que necesitan responder con rapidez ante la situación estresante (como el corazón, los músculos o el cerebro) y generando una serie de cambios fisiológicos generales que nos pueden ayudar a poner en marcha respuestas adaptativas para facilitar nuestra propia supervivencia, en este caso para evitarnos un posible mordisco. Ante un estímulo estresante, como la aparición inesperada del estruendoso perro de nuestro ejemplo, la rama simpática del sistema nervioso autónomo aumenta la secreción de noradrenalina y estimula a la médula de la glándula suprarrenal a fin de que segregue adrenalina, movilizándolo y poniendo en marcha diferentes procesos metabólicos que proporcionan energía.

4.2.2 Una glándula maestra

Se podría decir que el cerebro es la verdadera glándula maestra de nuestro cuerpo, dado que es el principal órgano que regula la secreción endocrina. Dentro de éste, el hipotálamo cobra una especial importancia. Esta estructura ubicada en una porción basal en el encéfalo desempeña una gran variedad de funciones fisiológicas y conductuales, y para ello debe estar bien comunicado con diferentes sistemas centrales y periféricos. Tal como hemos señalado en el capítulo anterior, el hipotálamo está constituido por un conjunto de núcleos que tienen un carácter regulador de diferentes procesos fisiológicos del organismo, así como de diferentes mecanismos de puesta en marcha de conductas específicas, sobre todo aquellas que van encaminadas a permitir la supervivencia del propio individuo o a facilitar la perpetuación de la especie. La integración de la información sensorial es un punto clave de la caracterización funcional del hipotálamo, debido a que tiene una gran influencia sobre las eferencias reguladoras de esta estructura. Además, en repetidas ocasiones, el hipotálamo ha de convertir la información sináptica en señales humorales, hecho que le permite influir sobre sistemas ampliamente diferenciados y localizados a distancias relativamente lejanas. El hipotálamo, por medio de sus conexiones con la glándula pituitaria o también denominada hipófisis, ejerce un papel clave en el control de la secreción neuroendocrina.

Las neuronas hipotalámicas que participan en el control endocrino son, fundamentalmente, las neuronas magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular, así como las neuronas parvocelulares de la zona periventricular. El hipotálamo también regula la actividad del sistema nervioso autónomo, a través de complejos circuitos cerebrales. Durante la respuesta de estrés algunas de las conexiones entre el hipotálamo, la hipófisis y otras glándulas periféricas se activan, mientras que otras se inhiben.

4.2.3 La respuesta

En general podemos decir que en la respuesta de estrés tienen lugar cambios a corto plazo (cambios rápidos) y cambios que se sostienen en el tiempo, implicando la actuación coordinada de dos sistemas fundamentales, a saber, el sistema nervioso autónomo y el sistema neuroendocrino.

Los *cambios autonómicos* en respuesta al estrés se producen como consecuencia de la activación del sistema simpático adrenomedular, lo que provocará un aumento del riego sanguíneo en los órganos que necesitan responder con rapidez ante la situación estresante (como el corazón, los músculos o el cerebro) e inducirá una serie de cambios fisiológicos generales. Ante un estímulo estresante, la rama simpática del sistema nervioso autónomo aumenta la secreción de noradrenalina y estimula directamente a la médula de la glándula adrenal a fin de que segregue adrenalina, lo que pone en marcha diferentes procesos metabólicos que proporcionan la energía que se necesita para hacer frente a la situación estresante.

Si el estrés se mantiene durante cierto tiempo, el sistema simpático mantiene una actividad elevada y puede desencadenar varios efectos metabólicos y fisiológicos: aumento de la frecuencia y fuerza del latido cardíaco, contracción del bazo, vasoconstricción esplénica, aumento del número de eritrocitos circulantes, liberación hepática de azúcar almacenada hacia la musculatura, aumento de glucemia, redistribución de la sangre que circula por la piel y vísceras, incremento de la capacidad respiratoria y dilatación bronquial, dilatación de la pupila, aumento de la coagulabilidad de la sangre, aumento de los linfocitos circulantes, inhibición de la secreción de insulina y estimulación de la secreción de glucagón en el páncreas.

¿Qué ocurre a nivel del sistema nervioso central? Diferentes trabajos han encontrado que la exposición a un agente estresante puede aumentar la liberación de noradrenalina en diversas regiones cerebrales, como la parte lateral del prosencéfalo basal, la corteza frontal y el hipotálamo. Hoy sabemos que la secreción de noradrenalina cerebral delante de un agente estresante está controlada por una vía que va del núcleo central de la amígdala al locus coeruleus (la región del tronco del encéfalo que contiene el cuerpo de las neuronas que liberan este neurotransmisor en diferentes regiones cerebrales).

Los *cambios neuroendocrinos* en respuesta al estrés se producen como consecuencia de la activación del eje HPA. La activación de este eje tiene como resultado la producción de hormona liberadora de corticotropina (CRH) y de arginina vasopresina (AVP), en una zona del hipotálamo (la región parvocelular medial del núcleo paraventricular). Los axones de las neuronas parvocelulares de esta región del núcleo paraventricular del hipotálamo proyectan alrededor de los capilares de un sistema vascular especializado (el sistema porta hipotalámico-hipofisario) de la eminencia media, donde liberan CRH, AVP y otros neuropéptidos. Este sistema garantiza que las neurohormonas no se diluyan en la circulación sanguínea general y que estas señales hormonales sean captadas por las células de

la hipófisis anterior (también conocida como adenohipófisis). De esta forma, la CRH actúa sobre las células corticotropas de la adenohipófisis para estimular la producción y secreción de la hormona adrenocorticotrópica o también denominada corticotropina (ACTH). La AVP ejerce una débil estimulación de las células corticotropas, pero potencia de forma acentuada los efectos de la CRH sobre estas células. Las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo reciben proyecciones excitadoras de la amígdala e inhibitorias del hipocampo. Asimismo, estas neuronas también reciben proyecciones noradrenérgicas y otras proyecciones monoaminérgicas de diferentes regiones del tronco del encéfalo. Los efectos de la CRH y de otros péptidos relacionados están mediados por dos tipos de receptores: CRH-R1 y CRH-R2. La AVP tiene tres tipos de receptores: V1a, V1b y V2. En la hipófisis anterior, la CRH se une a receptores de tipo CRH-R1, mientras que la AVP se une a receptores de tipo V1b.

La CRH se libera en situación basal siguiendo una ritmicidad que parece estar controlada, al menos parcialmente, por el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. De esta manera, en los seres humanos la máxima secreción de este péptido ocurre en la mañana cuando se aproxima la hora de despertarse. No obstante, en una situación de estrés las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo liberan CRH, AVP y otros neuropéptidos.

La CRH y la AVP promueven la síntesis de proopiomelanocortina (POMC), que es la proteína precursora que da lugar a la ACTH y a otras moléculas como la β -endorfina y la hormona estimulante de los melanocitos (α -MSH). La ACTH, al actuar sobre el receptor de melanocortina de tipo 2, estimula la síntesis y liberación de glucocorticoides (cortisol en humanos y corticosterona en otras especies de animales como es el caso de la rata) por parte de las células de la capa superficial (zona fasciculata) de la corteza de la glándula adrenal. La liberación máxima de ACTH se observa normalmente entre 5 y 10 minutos después de la aparición del agente estresante, mientras que los niveles máximos de glucocorticoides aparecen a los 20 ó 30 minutos después de la exposición al estresor.

La CRH también actúa como neurotransmisor en diferentes regiones subcorticales y del tronco del encéfalo involucradas en el procesamiento de la información emocional, como el núcleo central de la amígdala, la sustancia gris periacueductal y el locus coeruleus. Algunos de los elementos de la respuesta de estrés parecen deberse a la liberación de CRH en el sistema nervioso central.

Los estímulos que activan la liberación de las hormonas del eje HPA, no solo inducen la liberación de CRH, AVP y otros neuropéptidos en la eminencia media sino que también aumentan la transcripción de sus genes en las neuronas del núcleo paraventricular. Por ejemplo, se ha podido comprobar que cuando los agentes estresantes presentan la suficiente intensidad y la exposición a los mismos es prolongada, se puede detectar en las neuronas del núcleo paraventricular un aumento del ARN mensajero de la CRH entre 2 y 4 horas después de la exposición inicial al agente estresante.

Los glucocorticoides pueden ejercer un efecto de retroalimentación negativa para inhibir la transcripción de la POMC. Estas hormonas pueden entrar fácilmente en el cere-

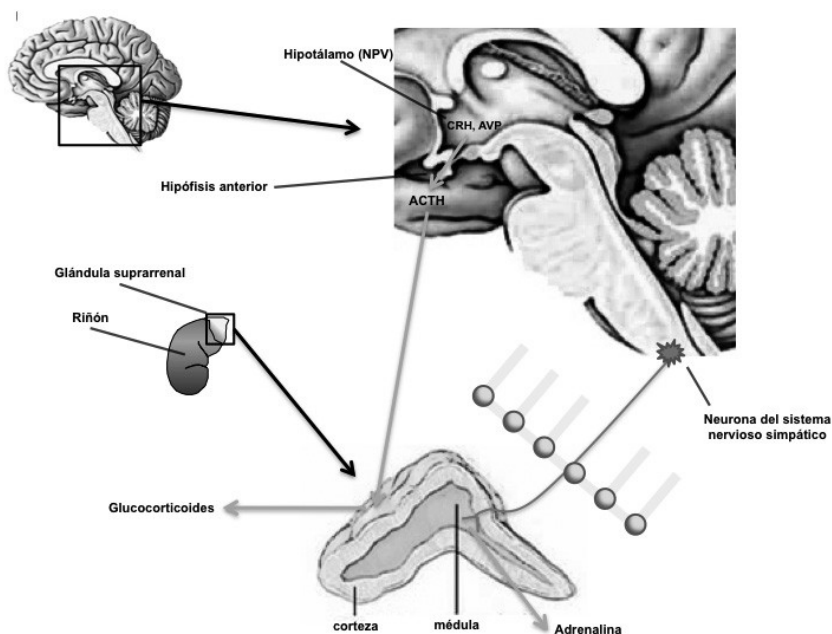


Figura 17. Interacción de los sistemas neuroendocrino (eje hipotálamo–pituitario–adrenal –HPA–) y autónomo en la respuesta al estrés. En respuesta al estrés, las neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular del hipotálamo sintetizan la hormona liberadora de corticotropina (CRH). Esta última es liberada junto con la vasopresina en la sangre (eminencia media), produciendo la secreción en la circulación sanguínea de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) por parte de las células secretoras de la hipófisis anterior. La ACTH activa la captación de glucosa en los músculos y estimula la secreción de glucocorticoides en la corteza de la glándula suprarrenal. Los glucocorticoides facilitan la presencia de glucosa en los tejidos que la requieren para poner en marcha la respuesta más adaptativa. Por otro lado, en relación con el sistema autónomo, la activación del sistema nervioso simpático se inicia cuando la información hipotalámica llega a las células preganglionares simpáticas de la médula espinal, por medio del núcleo paraventricular del hipotálamo o, indirectamente, a través del núcleo del tracto solitario. Esta información llega a la cadena ganglionar simpática paravertebral, donde se localiza la sinapsis con las neuronas postganglionares. Estas últimas liberan noradrenalina en los diferentes órganos que inervan. Asimismo, las neuronas preganglionares simpáticas producen la activación directa de la médula de la glándula suprarrenal, estimulando la liberación de adrenalina al torrente circulatorio. Las sustancias secretadas por la acción del sistema nervioso simpático (noradrenalina y adrenalina) aumentan el flujo sanguíneo a los músculos y provocan que el glucógeno almacenado se convierta con rapidez en glucosa para ser utilizada. Los glucocorticoides liberados en la circulación sanguínea promueven la movilización de la energía almacenada y potencian los numerosos efectos mediados por el sistema nervioso simpático. El sistema nervioso simpático también inerva directamente la corteza de la glándula suprarrenal, participando en la regulación de la liberación de glucocorticoides. En definitiva, el eje HPA y el sistema simpático tienen acciones complementarias en todo el cuerpo, incluyendo la movilización de energía y el mantenimiento de la presión sanguínea durante el estrés.

Adaptada de Jordi Fernández (2008)

bro para unirse a dos tipos de receptores de corticosteroides citosólicos: el receptor de mineralcorticoides (MR) y el receptor de glucocorticoides (GR). El MR se expresa fundamentalmente en tejido renal, en el corazón y en el intestino, aunque también en regiones límbicas como, por ejemplo, el hipocampo. Este receptor está implicado en el mantenimiento de la presión sanguínea y en la regulación de los ritmos biológicos. El MR presenta una alta afinidad para los glucocorticoides endógenos y se ocupa cuando los niveles hormonales son bajos (por ejemplo, durante condiciones fisiológicas normales con los niveles basales de glucocorticoides). El GR se expresa en todos los tejidos del organismo y presenta una baja afinidad para los glucocorticoides endógenos. En condiciones fisiológicas normales, se ocupa mínimamente y necesita de altas concentraciones de glucocorticoides para estar completamente activado (por ejemplo, delante de un agente estresante).

El mecanismo fundamental por el que los receptores MR y GR ejercen sus efectos es a través de la regulación transcripcional de genes sensibles. Debido a su naturaleza, los glucocorticoides pueden entrar fácilmente en las células, pasando libremente a través de las membranas celulares y pueden unirse a los dos tipos de receptores intracelulares (MR y GR). El complejo hormona-receptor actúa uniéndose a secuencias reguladoras de ADN específicas (denominadas *elementos de respuesta hormonal*), adyacentes a genes concretos. El complejo hormona-receptor unido puede facilitar (o inhibir) la transcripción de estos genes y, por lo tanto, la síntesis de las proteínas codificadas por ellos. Las proteínas sintetizadas dan como resultado un cambio funcional de la célula, en las sustancias que en ella se sintetizan o en los receptores que contiene. No obstante, los glucocorticoides también pueden ejercer efectos no genómicos más rápidos actuando a través de receptores acoplados en la membrana celular en diferentes regiones cerebrales.

A nivel basal, los glucocorticoides se liberan en el plasma desde las glándulas adrenales, en pulsos discretos que muestran una ritmicidad circadiana (cada 24 horas, mostrando un pico antes del comienzo del ciclo de actividad de la persona) y ultradiana (cada hora, mostrando un patrón de secreción pulsátil). Además, se pueden liberar en situaciones de estrés de una forma aguda. Las respuestas celulares a los pulsos de glucocorticoides durante los ciclos circadianos o ultradianos y después de la exposición a un agente estresante queda determinada por la interacción dinámica entre los glucocorticoides y los receptores MR y GR, así como por los efectos genómicos y no genómicos de dichos receptores.

¿Cómo sabe el cerebro cuándo tiene que detener la secreción de glucocorticoides? Un control normativo adecuado del eje HPA es vital para la salud y la supervivencia, y se consigue mediante mecanismos de retroalimentación negativa que implican acciones rápidas y genómicas de los glucocorticoides en la hipófisis y en otras zonas del cerebro. Varios de los mecanismos que median en los efectos del estrés sobre el cerebro y el comportamiento implican un papel destacado de los glucocorticoides. De esta forma, la reactividad del eje HPA al estrés queda determinada, en parte, por la capacidad de los propios glucocorticoides para regular la liberación de CRH y de ACTH al unirse sobre los recepto-

res MR y GR. Los bucles de retroalimentación que inactivan al eje y lo devuelven a un punto homeostático se controlan a varios niveles que van desde la glándula suprarrenal hasta el hipotálamo y otras regiones cerebrales como el hipocampo y la corteza prefrontal. Por el contrario, la amígdala activa al eje HPA para potenciar la respuesta endocrina al estrés.

Tal como veíamos anteriormente, los receptores GR muestran diferentes niveles de expresión cerebral. Debido a la baja afinidad del GR por los glucocorticoides, es lógico pensar que estos receptores se expresarán preferencialmente en regiones que tengan un papel importante en el control de este eje endocrino cuando los niveles de glucocorticoides son elevados. De esta forma, las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo y las neuronas hipocampales muestran una alta expresión de este tipo de receptores (recorremos que el hipocampo envía proyecciones inhibitorias sobre las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo). De todas formas, es necesario destacar que las neuronas del hipocampo también presentan receptores de corticosteroides de tipo MR. Asimismo, en algunos núcleos de la amígdala y de la corteza prefrontal también aparecen niveles de GR que van de moderados a altos. Ya veremos en capítulos posteriores cómo estos receptores, en estas tres estructuras cerebrales, desempeñan un papel crítico a la hora de explicar los efectos que tiene la respuesta de estrés sobre los mecanismos de aprendizaje y memoria. En definitiva, podemos concluir que nuestro cerebro es capaz de medir la cantidad de glucocorticoides que hay en nuestra sangre. Asimismo, también puede analizar la velocidad de cambio de nivel. De forma añadida, hemos de tener presente que las respuestas diferenciales del GR dependen del patrón pulsátil de liberación de glucocorticoides.

En condiciones normales, un aspecto relevante del sistema pituitario–adrenal es la conexión de proalimentación positiva y retrasada entre la hipófisis y la glándula suprarrenal y una retroalimentación negativa de los glucocorticoides sobre la liberación de ACTH. En seres humanos, cada episodio de secreción de ACTH es seguido de una respuesta retrasada de cortisol, además del rápido efecto inhibitorio que éste ejerce sobre la secreción de ACTH. Tal como hemos visto, al núcleo paraventricular del hipotálamo le llega información desde diferentes estructuras del sistema nervioso. Estas neuronas reciben conexiones del núcleo supraquiasmático, lo cual puede contribuir a los patrones rítmicos de actividad del eje endocrino, tal como veremos al final del capítulo. Asimismo, el núcleo paraventricular también recibe información de diferentes componentes del sistema límbico relacionados con el procesamiento de la información emocional. El tronco del encéfalo proporciona información crítica sobre el medio interno a esta región hipotalámica. Además, tal como acabamos de ver, los glucocorticoides ejercen una retroalimentación negativa sobre la liberación de CRH y de AVP por parte de las neuronas del núcleo paraventricular. Estas neuronas liberan CRH y AVP al sistema porta, para activar a las células corticotrópicas de la hipófisis anterior a secretar ACTH al torrente sanguíneo. En seres humanos y en otros animales, la principal localización para la retroalimentación negativa de los glucocorticoides circulantes es la hipófisis anterior. Tal como exponíamos anteriormente, existe un

retraso en el efecto de proalimentación de la ACTH sobre la secreción de glucocorticoides. Este efecto resulta de la necesidad para la ACTH de inducir la síntesis de glucocorticoides antes de que se liberen desde las células de la corteza adrenal. Es necesario tener presente que la inervación simpática de la glándula adrenal puede modular la sensibilidad de esta glándula a la ACTH circulante. Esto podría ayudar a explicar, como mínimo parcialmente, la disociación existente entre ACTH y glucocorticoides.

Aproximadamente un 95% de la cantidad total de glucocorticoides circulantes se encuentra unido a proteínas transportadoras que hacen que esta hormona no presente actividad biológica hacia sus células diana. La principal proteína transportadora de estas hormonas es la globulina de unión a los corticosteroides (CBG). Cameron *et al.*, (2010) han mostrado que el efecto de los glucocorticoides sobre sus tejidos diana se encuentra más relacionado con el perfil pulsátil pronunciado de esteroides libres y con actividad biológica que con el nivel total de cortisol medido en el torrente circulatorio. Teniendo presente que la forma libre de glucocorticoides es crucial para la consiguiente respuesta de señalización intracelular, este efecto tienen una importante implicación fisiológica. Además la CBG actúa como un sensor de temperatura, en tanto que muestra una marcada reducción de la afinidad por los glucocorticoides cuando la temperatura corporal aumenta durante los procesos de fiebre.

Los glucocorticoides son secretados tónicamente (con variación en función de los ritmos circadianos, tal como veremos posteriormente) o de forma fásica en respuesta a un agente estresante. En respuesta al estrés, los glucocorticoides refuerzan las acciones del sistema nervioso simpático sobre el sistema circulatorio y contribuyen a mantener los niveles de glucosa en la sangre. Asimismo, facilitan la disponibilidad de grasas como fuente de energía. Por ejemplo, estas hormonas generan una inhibición del almacenamiento de glucosa en los tejidos periféricos (por medio de la inhibición de la secreción de insulina e incrementando la secreción de glucagón), estimulan la formación de glucosa a partir del hígado y provocan un aumento de aminoácidos en la sangre, para generar nueva glucosa y reparar los tejidos dañados. Entre otras acciones, una secreción prolongada de glucocorticoides: 1) inhibe los procesos inflamatorios que ayudan al organismo a reducir el daño en los tejidos en caso de lesiones, 2) reduce la respuesta del sistema inmunitario y, por consiguiente, disminuye la resistencia a la infección, 3) retrasa el crecimiento de nuevo tejido en torno a una herida y 4) suprime la secreción de hormonas sexuales y altera el crecimiento corporal.

Además de estos dos sistemas fundamentales en la respuesta al estrés (el sistema nervioso autónomo y el sistema neuroendocrino), también participan algunos componentes de los sistemas metabólico e inmunitario, por ejemplo, las citocinas inflamatorias y otras hormonas metabólicas. Tanto el sistema nervioso simpático, como algunos componentes de los sistemas metabólico e inmunitario afectan a la actividad del eje HPA, pudiendo modificar su papel funcional. Por este motivo, los cuatro sistemas estarían implicados en los cambios patofisiológicos que ocurren en respuesta al estrés crónico.

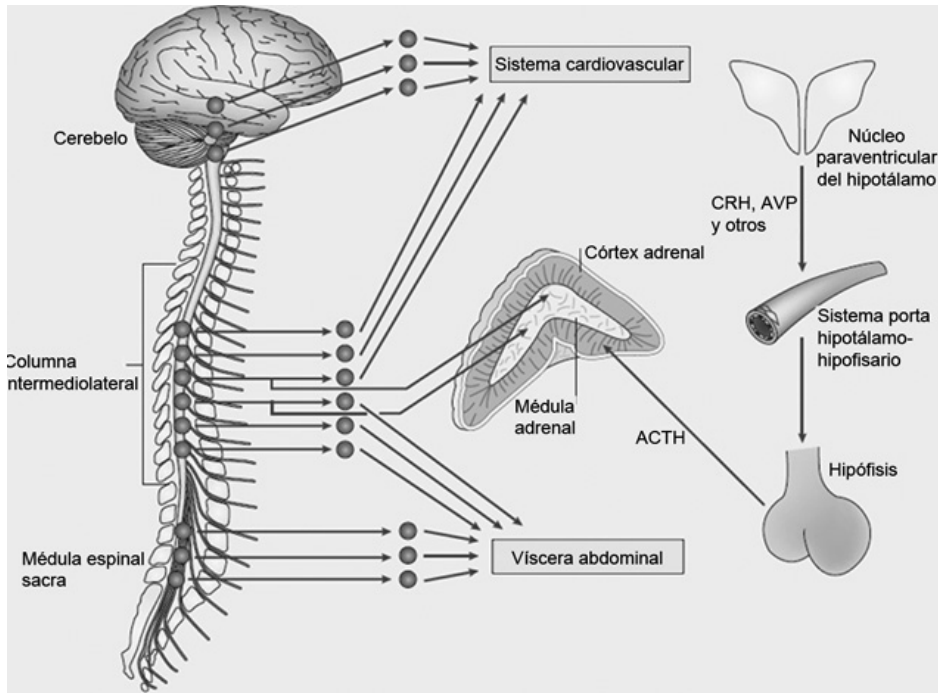


Figura 18. Representación de los ejes simpático–adrenomedular (izquierda de la figura) e hipotálamico–pituitario–adrenal (HPA) (derecha de la figura). Se trata de los sistemas principales para mantener o reincorporar la homeostasis durante el estrés. La exposición a agentes estresantes produce una activación de las neuronas simpáticas preganglionares del núcleo intermediolateral de la médula espinal toracolumbar (T y L respectivamente). Esta activación simpática representa la clásica respuesta de «lucha o huida» que fue calificada por primera vez por Walter Cannon y sus colegas a principios del siglo xx; generalmente aumenta los niveles de circulación de la adrenalina (principalmente de la médula suprarrenal) y noradrenalina (principalmente de los nervios simpáticos), el pulso cardíaco y la fuerza de contracción, la vasoconstricción periférica y la movilización de energía. El tono parasimpático también se puede modular durante el estrés. En el sistema parasimpático, la activación de los núcleos preganglionares craneosacrales activa los núcleos postganglionares situados en o cerca de los órganos finales a los que excita; las acciones parasimpáticas suelen ser opuestas a las del sistema simpático. En el eje HPA, la exposición a factores de estrés activa las neuronas hipofisiotróficas del núcleo paraventricular del hipotálamo que secretan hormonas de liberación, tales como la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y vasopresina arginina (AVP), en el sistema porta hipotálamo–hipofisario. Estas hormonas de liberación actúan sobre la hipófisis anterior para promover la secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), que a su vez actúa sobre la corteza de la glándula suprarrenal (concretamente sobre la zona fasciculada) para iniciar la síntesis y liberar glucocorticoides (por ejemplo, corticosterona en ratas y cortisol en humanos). Los glucocorticoides en circulación promueven entonces la movilización de la energía almacenada y potencian los numerosos efectos mediados por el sistema nervioso simpático, como, por ejemplo, la vasoconstricción periférica. Adaptada de Ulrich–Lai y Herman (2009)

A nivel temporal la adrenalina actúa en cuestión de segundos, mientras que los glucocorticoides pueden extender su actividad durante minutos y horas. Por este motivo, los glucocorticoides pueden participar tanto de la propia respuesta de estrés como de los procesos de recuperación que tienen lugar cuando ha desaparecido el agente estresante.

Autores como Shelley Taylor también han sacado a relucir recientemente otras sustancias que podrían tener un papel importante en relación a la respuesta de estrés en el caso de hembras de diferentes especies como, por ejemplo, una sustancia denominada oxitocina. La oxitocina parece ser crítica para algunas conductas reproductoras y para la socialización.

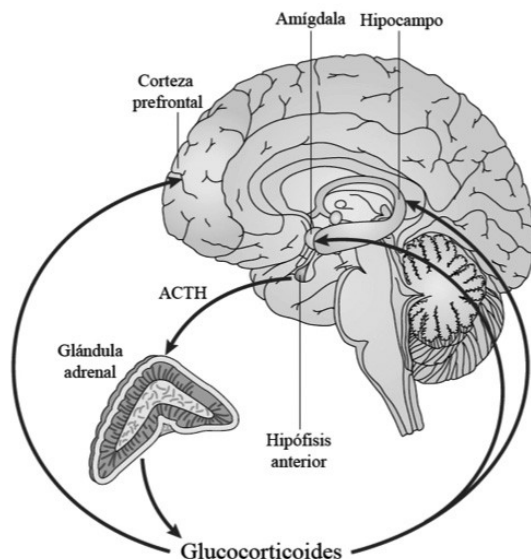


Figura 19. Cuando el cerebro detecta una amenaza, se activa una respuesta fisiológica coordinada que implica componentes del sistema autónomo, neuroendocrino, metabólico e inmunitario. Con relación a la respuesta de estrés a largo plazo, el sistema que se activa es el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA). Las neuronas hipotalámicas de la región parvocelular medial del núcleo paraventricular liberan la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y vasopresina arginina (AVP). Esto activa la secreción subsiguiente de hormona adrenocorticotropa (ACTH) de la hipófisis anterior, lo que conlleva la producción de glucocorticoides por parte de la corteza de la glándula suprarrenal. En la respuesta de estrés a corto plazo, la médula de la glándula suprarrenal libera catecolaminas (adrenalina y noradrenalina). La capacidad de respuesta del eje HPA al estrés viene determinada en parte por la capacidad de los glucocorticoides para regular la liberación de ACTH y CRH al unirse a dos receptores de corticosteroides: el receptor de glucocorticoide (GR) y el receptor de mineralcorticoide (MR). Tras la activación del sistema y una vez apaciguado el factor de estrés percibido se desencadenan bucles de retroalimentación a varios niveles del sistema (es decir, desde la glándula suprarrenal hasta el hipotálamo y otras regiones del cerebro, como, por ejemplo, el hipocampo y la corteza frontal) a fin de ordenar la desconexión del eje HPA y regresar a un punto homeostático. Por el contrario, la amígdala activa el eje HPA para poner en movimiento la respuesta al estrés necesaria para solventar el estímulo amenazante.

Es necesario destacar que no todos los agentes estresantes producen los mismos patrones fisiológicos de respuesta de estrés, dado que la velocidad, magnitud y patrón en la liberación de una hormona puede variar en relación al agente estresante elicitador de la respuesta.

A lo largo de la respuesta de estrés se liberan glucocorticoides, adrenalina, prolactina, péptidos opiáceos y otras sustancias que iremos analizando a lo largo del libro. Estas sustancias, ¿son liberadas independientemente de la intensidad del agente estresante? La respuesta a esta cuestión es negativa. Parece ser que el sistema es muy sensible a la intensidad del agente estresante, lo que denota una relación lineal entre el grado de secreción de adrenalina y los niveles de presión sanguínea, entre los niveles de secreción de glucagón y el nivel de hipoglucemia, etcétera. Nuestro cerebro es capaz de hacer un análisis certero del agente estresante y de llevar a cabo, al mismo tiempo, un cálculo preciso de la magnitud del desequilibrio que genera dicho agente estresante en nuestro organismo y de la velocidad a la que lo hace, para poder contrarrestar sus efectos. Por este motivo, hemos de partir de la concepción de que la respuesta de estrés es enormemente adaptativa. Más adelante analizaremos dónde puede radicar el problema y el porqué puede afectar el estrés a nuestra salud.

¿Qué ocurre a nivel más central? Wang *et al.*, (2005) han mostrado que la corteza prefrontal derecha (que se asocia con la emoción negativa, con la vigilancia y con las conductas dirigidas a metas) se activa en respuesta al estrés inducido por un agente de tipo psicosocial (cálculo aritmético llevado a cabo bajo presión), con la concomitante supresión de la actividad de la corteza orbitofrontal y prefrontal izquierdas (relacionadas con la emoción positiva y con metas de tipo hedónico). También han observado una activación cerebral del sistema límbico (putamen, ínsula y corteza cingulada anterior) al concluir la tarea estresante. ¿Podría esta activación cerebral producida por un agente estresante ser diferencial en función del género?

4.2.4 Un cerebro masculino y femenino para el estrés

Los hombres son generalmente más susceptibles a sufrir enfermedades infecciosas e hipertensión. Asimismo, son más proclives a manifestar conductas agresivas y a mostrar abuso de diferentes drogas. En el caso de las mujeres, éstas presentan mayor propensión a las enfermedades autoinmunes, a sufrir dolor crónico y trastornos del estado del ánimo como la depresión y la ansiedad. Parece ser que algunas de estas diferencias de género emergen durante la época reproductiva de las mujeres y generalmente se ven reducidas a lo largo de la menopausia, sugiriendo un papel importante de las hormonas sexuales en la génesis de esta diferenciación. Diferentes grupos de investigación han propuesto que las diferencias individuales en la reactividad de la respuesta de estrés podrían constituirse como un factor de riesgo importante en los problemas de salud diferenciales en función del género, en conjunción con otros factores genéticos, hormonales y sociales.

Hoy sabemos que el género resulta importante para determinar la vulnerabilidad al estrés de tipo psicosocial. Distintos trabajos han mostrado que, en general, los hombres muestran una mayor respuesta del eje HPA y una mayor reactividad simpática ante agentes estresantes de tipo psicosocial, como hablar en público o llevar a cabo tareas aritméticas. Esta mayor respuesta simpaticoadrenal mostrada por los hombres se ha relacionado con la patogénesis de trastornos cardiovasculares, supresión del sistema inmunitario y una mayor propensión a la puesta en marcha de conductas agresivas. En mujeres, Goldstein *et al.*, (2005) han podido comprobar que los estrógenos pueden mitigar la reactividad del sistema nervioso simpático y del eje HPA.

Recientemente, Wang *et al.*, (2007) han mostrado que la respuesta de estrés en hombres se asocia a un aumento del flujo sanguíneo cerebral en la corteza prefrontal derecha y una reducción del flujo sanguíneo cerebral en la corteza orbitofrontal izquierda. Esta asimetría en la actividad frontal correlaciona con los niveles de cortisol que muestran los sujetos. En mujeres han podido comprobar que la respuesta de estrés se asocia a un aumento de actividad en el sistema límbico, sobre todo en el núcleo accumbens, en el putamen, en la ínsula y en la corteza cingulada. Dicha activación muestra muy poca correlación con los niveles de cortisol.

Desde un punto de vista conductual y neuroendocrino, Taylor *et al.*, (2000) sugieren que ante una amenaza los hombres tienden a mostrar pautas que encajan con la respuesta de **lucha o huida** propuesta por Cannon, mientras que las mujeres tienden a mostrar protección y cuidado hacia su progenie y una búsqueda de cohesión social para su defensa. Aunque la respuesta de estrés implica la activación tanto del sistema nervioso simpático como del eje HPA en ambos sexos, en las mujeres, desde un punto de vista evolutivo, ésta se podría haber agregado a los procesos de cuidado y cariño (especialmente aquellos mediados por la hormona oxitocina y los estrógenos), que son capaces de amortiguar la reactividad del sistema nervioso simpático y del eje HPA. Según estos autores, ante un agente estresante, una respuesta de **lucha o huida** pone en marcha recursos que aumentan la alerta, el centro de atención y la emoción de miedo e inhibe la puesta en marcha de conductas apetitivas para poder sobrellevar de una forma eficiente la situación y sobreponerse a la amenaza o al cambio. Tal como veíamos en el punto anterior, esta hipótesis concuerda con los resultados mostrados por Wang *et al.*, (2007), en tanto que la corteza prefrontal derecha (asociada a emociones negativas y a los sistemas atencionales y de vigilancia) se activa delante de una situación estresante y se inhiben la corteza orbitofrontal y prefrontal izquierdas (asociadas a emociones positivas y a metas de tipo hedónico). El hecho de que estos mismos autores, dos años más tarde, hayan encontrado este patrón de actividad más predominante en hombres, refuerza la idea de que la respuesta de estrés en éstos se caracteriza por una tendencia a la lucha o la huida. En el caso de las mujeres, tal como hemos visto, la respuesta de estrés parece asociarse a un aumento de actividad en el putamen, en la ínsula, en la corteza cingulada y en el estriado ventral. Ésta última estructura subcortical resulta crítica en el sustrato nervioso del placer y presenta recepto-

res para la sustancia neurotransmisora dopamina y para las hormonas oxitocina y vasopresina, entre otras.

Olvidemos por un momento el estrés y centrémonos en el amor. ¿Qué sucede con el amor romántico? Cuando estamos enamorados, nuestro mundo parece cambiar. Somos capaces de pasarnos horas enteras hablando con la persona de la que estamos enamorados, de tal forma que parece que el tiempo y el mundo se detienen a nuestros pies. Todos los demás factores y estímulos parecen perder su interés, y lo único que nos importa es interactuar con nuestro amor. Algo parecido sucede con las drogas. Un adicto a una determinada sustancia (por ejemplo, la heroína) puede llegar a perder el interés por otros factores de su vida (las relaciones sociales, el trabajo, el cuidado del cuerpo y de la salud, etcétera.), centrándose únicamente en todo lo que concierne a la droga. Hoy sabemos que el consumo de sustancias adictivas genera cambios en el cerebro relacionados con los mecanismos de plasticidad. ¿Ocurre lo mismo con el enamoramiento?

Cuando estamos enamorados, cambia incluso nuestra visión del mundo. Pequeñas cosas, nimios estímulos que en circunstancias normales no suscitarían nuestro interés, parecen evaluarse de otra forma. Las interpretaciones que podemos llevar a cabo de una determinada situación o contexto varían enormemente en función del estado en el que nos encontremos. Un enamorado puede obtener connotaciones y prestar atención a detalles que en otro estado sería bastante improbable que manifestara. Por ejemplo, una persona enamorada percibirá el rocío presente en una flor, la puesta de sol en un atardecer o el olor de un determinado estímulo de forma diferente a como lo haría si no estuviera enamorado. ¿Qué sucede en nuestros cerebros que modifica nuestras percepciones de tal forma?

La pasión del amor crea en nosotros sentimientos de euforia y felicidad que suelen ser difíciles de describir. Desde un punto de vista cerebral, las áreas que se activan en respuesta a los sentimientos románticos se encuentran asociadas a las regiones que contienen altas concentraciones de la sustancia neurotransmisora denominada dopamina. La dopamina desempeña un papel crítico en el refuerzo y la adicción. Además de la dopamina, otras dos sustancias que se han relacionado con el amor romántico han sido la oxitocina y la vasopresina. El hipotálamo parece ser una de las regiones cerebrales críticas en la regulación de estas tres sustancias.

La oxitocina y la vasopresina se liberan en sangre durante el orgasmo, tanto en el caso del hombre como en el de la mujer. Las concentraciones de ambas sustancias aumentan durante la fase de apego romántico y durante el emparejamiento. En las mujeres son, asimismo, liberadas durante el parto y cuando alimentan a su bebé mediante la lactancia materna. Parece que estas sustancias también se distribuyen en las regiones del cerebro que se activan durante el amor maternal. En el caso del hombre, la vasopresina se ha relacionado con la conducta social y con la agresión.

El amor en sus estadios iniciales, después de todo, parece como si fuera una obsesión que monopoliza nuestro pensamiento. Se ha podido demostrar que en los estadios iniciales del enamoramiento se da un decremento de los niveles de una sustancia que utilizan

las neuronas para comunicarse: la serotonina. Decrementos parecidos se han mostrado en pacientes con trastornos obsesivos. Asimismo, en estos estadios iniciales también parece haber una correlación entre el enamoramiento y otra sustancia: el factor de crecimiento nervioso. Se ha visto que las personas que se acaban de enamorar presentan niveles más elevados de esta sustancia que las personas que no están enamoradas o aquellas que están en una relación estable duradera. La concentración de esta sustancia parece correlacionarse significativamente con la intensidad de los sentimientos románticos.

Diferentes trabajos han mostrado que el hipotálamo se activa tanto en relación con los sentimientos románticos como en relación con placer y la activación sexual. No obstante, esta estructura no parece activarse con el amor maternal. Asimismo, tanto durante el deseo sexual como durante el enamoramiento tiene lugar un decremento de activación en regiones de la corteza frontal. La pasión que se observa durante el enamoramiento parece relacionarse con una suspensión temporal o con una laxitud de los criterios que utilizamos para evaluar a otras personas. Hoy sabemos que estas funciones dependen de la corteza frontal.

Una cara atractiva, la activación sexual y la experiencia visual de algún estímulo hermoso, como una puesta de sol en primavera, parecen activar la corteza orbitofrontal. Por su parte, la cara de la persona amada y estímulos con alto contenido sexual activan dos regiones corticales: la corteza cingulada anterior y la ínsula. Además, se ha podido comprobar que tanto las caras atractivas como el rostro de la persona amada reducen la actividad de la amígdala y de la corteza prefrontal derecha. Esto sugiere que no solo presentamos un juicio menos severo cuando estamos ante la persona amada, sino también cuando estamos ante personas atractivas. El hecho de que una persona sea atractiva genera un juicio más positivo por parte de los otros, ya que desde un punto de vista neural quedan suspendidos los signos de evaluación de desconfianza a partir del rostro de la persona.

La corteza orbitofrontal se halla conectada con diferentes áreas corticales y subcorticales (por ejemplo, la amígdala, la corteza cingulada anterior, el núcleo caudado, el putamen, etcétera) que se encuentran implicadas en el enamoramiento. En una palabra, cuando estamos enamorados nuestro cerebro presenta unos patrones de activación muy diferentes de cuando no estamos enamorados.

Belleza y amor se encuentran íntimamente relacionados con el deseo erótico. Hemos de tener presente que un amor intenso normalmente implica un alto deseo sexual. ¿Procesamos neuralmente la belleza de igual forma los hombres y las mujeres? Recientemente, un equipo de investigadores compuesto por miembros de la Universidad de las Islas Baleares, la Universidad Complutense de Madrid, la Universidad de California y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, ha mostrado que la capacidad para apreciar la belleza difiere entre hombres y mujeres por lo que se refiere al cerebro. Estos investigadores han puesto de manifiesto que cuando las mujeres evalúan diferentes estímulos en relación con la belleza de los mismos, se activan regiones en el lóbulo parietal de los dos hemisferios cerebrales, mientras que en el caso de los hombres dicha activación

se da preferentemente en el hemisferio derecho. Es decir, los hombres solo utilizan la mitad del cerebro para apreciar la belleza. Los autores sugieren que estas diferencias parecen el resultado de procesos evolutivos con relación a diferencias de género en lo que respecta a los correlatos neurales de coordinación y categorización de las estrategias espaciales utilizadas. Las diferencias encontradas entre mujeres y hombres en relación con la apreciación de la belleza podrían reflejar diferencias en las estrategias asociadas con la división de las labores en los ancestros homínidos: las mujeres estaban básicamente orientadas a la recolección, mientras que los hombres se orientaban a la caza. Un hombre cazador necesitaba interpretar las relaciones espaciales entre los estímulos de una forma determinada. Además, la atención se tenía que centrar en el animal al que se pretendía dar caza. Mientras tanto, la mujer tenía que encargarse de las labores de recolección y del cuidado de la progenie. Las capacidades espaciales y atencionales que ésta debía poner en marcha diferían notablemente de las del cazador.

Después de este paréntesis de belleza y amor volvamos a la respuesta de estrés en las mujeres. Decíamos que la mayor actividad mostrada por éstas en el estriado ventral, en el putamen y en la corteza cingulada, delante de un agente estresante, encaja con la tendencia sugerida por Taylor *et al.*, (2000) a mostrar protección y cuidado hacia su progenie y a buscar de cohesión social para su defensa delante de una amenaza. Esta activación diferencial mostrada por las mujeres en comparación con los hombres, podría indicar un mecanismo neurobiológico intrínseco del cerebro femenino para activar los sistemas de refuerzo bajo una situación de estrés.

Diferentes trabajos electrofisiológicos y de neuroimagen han encontrado una asociación entre emociones positivas y negativas y la activación de la corteza prefrontal izquierda y derecha, respectivamente. Asimismo, niveles altos de actividad diferencial de la corteza prefrontal derecha se han asociado a un estilo afectivo negativo y a una supresión del sistema inmunitario. El hecho de que ante un agente estresante se de una mayor activación en los hombres, en comparación con las mujeres, en la corteza prefrontal derecha y una supresión de la actividad en la corteza orbitofrontal izquierda, podría constituirse como un correlato neural subyacente a las consecuencias negativas que el estrés tiene sobre la salud en los hombres en relación a la hipertensión, la supresión del sistema inmunitario y el abuso de sustancias.

Algunas evidencias parecen sugerir que la corteza prefrontal derecha podría desempeñar una función crítica de control y regulación de las emociones negativas, especialmente moderando e inhibiendo la actividad de la amígdala y de la corteza cingulada anterior dorsal que se asocian a un afecto negativo. En las mujeres, en ausencia de este efecto amortiguador de la corteza prefrontal derecha, la activación persistente en situaciones de estrés de la corteza cingulada anterior dorsal, podría hacerlas más vulnerables a trastornos del estado del ánimo. Teniendo presente el importante papel que desempeña la corteza prefrontal derecha en las funciones ejecutivas, en el control cognitivo, en la regulación emocional y en los procesos atencionales, diferentes autores sugieren que esta región podría

ser un sustrato neural crítico subyacente a las respuestas de adaptación y de afrontamiento ante el estrés.

En definitiva, a la luz de las investigaciones que hemos comentado podría haber una diferenciación cuantitativa y cualitativa en relación al género en las regiones cerebrales que se activan en la respuesta de estrés (sobre todo, cuando el agente es de tipo psicosocial). Además, las variaciones en cortisol se encontrarían asociadas con la actividad prefrontal asimétrica mostrada por los hombres, mientras que la activación de diferentes componentes límbicos (en especial, el estriado ventral) mostraría un menor grado de correlación con el cortisol, en el caso de las mujeres.

4.2.5 Ritmos biológicos y estrés

Trabajos muy recientes sugieren que la actividad pulsátil del eje HPA parece ser crítica para una óptima respuesta de diferentes procesos neurales que son sensibles a los glucocorticoides. Algunos autores sugieren que este eje neuroendocrino está en un continuo estado dinámico que fluctúa con rapidez. En organismos que no están sometidos a agentes estresantes, la actividad del eje HPA presenta una ritmicidad muy marcada. Nuestro organismo, de hecho, está sujeto a diferentes ritmos que siguen una regularidad. ¿Cómo son estos ritmos?

Los períodos que pasamos durmiendo y en vigilia presentan una periodicidad. Si nos paramos a pensar, muchas de las conductas que implementamos en nuestra dinámica diaria presentan cierta regularidad rítmica. Pero, ¿qué es un ritmo circadiano? Un ritmo circadiano es un ciclo rítmico de aproximadamente veinticuatro horas de duración, es decir, un ciclo que ocurre con una periodicidad circadiana.

Desde un punto de vista biológico, existen diferentes tipos de ritmos implicados en la regulación de diversos procesos. Sin ir más lejos, tal como veremos en capítulos posteriores, los diferentes estadios del sueño presentan una periodicidad de aproximadamente noventa minutos de duración (ritmo ultradiano). En diferentes especies animales, las conductas copulatorias se organizan en ciclos estacionales y son elicítadas por diferentes mecanismos endocrinos y ambientales (ritmos infradianos). Un ritmo infradiano es aquel que presenta una periodicidad superior a veintiocho horas. Por este motivo se trata de un ritmo que sucede menos de una vez al día. Los ritmos infradianos se pueden congregarse en función de si dependen o no de determinados factores geofísicos y en función del tiempo que utiliza la clave externa en consumir un ciclo. Desde un punto de vista biológico, el ciclo infradiano que más nos interesa es el estacional o circaanual. Se trata de un ciclo que sigue las variaciones según el movimiento de traslación terrestre. Con vistas a una clasificación funcional en el ser humano, un ciclo infradiano de gran importancia es el ciclo ovárico o menstrual, que se completa en veintiocho días aproximadamente. Por otro lado, un ritmo ultradiano se refiere al ciclo que presenta una periodicidad de veinte horas o menos. La mayoría de estos ritmos suelen ser independientes de factores geofísicos. Este tipo de

ritmos pueden afectar sobre diferentes aspectos conductuales y cognitivos, y su frecuencia suele ser proporcional a la regulación metabólica y contraria a la edad. Un ejemplo de ritmo ultradiano es el ciclo de los estadios del sueño, que dura aproximadamente noventa minutos.

El ciclo de enfriamiento en boas y pitones es una fase preparativa necesaria para lograr con éxito la reproducción de ejemplares boidos, dado que estimula la formación de células reproductoras en los ejemplares macho y hembra maduros, además de facilitar el inicio de los comportamientos de cortejo por parte de los machos y de la receptividad a éstos por parte de las hembras, bien durante el citado ciclo de enfriamiento o bien al término de éste, es decir, cuando las temperaturas vuelven a sus estándares normales. La temperatura se convierte, por lo tanto, en una clave externa que ayudará a los animales a saber en qué momento estacional se encuentran. Ésta debe disminuir de forma gradual. Asimismo, el período de calor diurno debería ir reduciéndose proporcionalmente al fotoperiodo (otra de las claves externas), ya que no solo es importante que baje más la temperatura, sino que también el día se acorte y, por lo tanto, que el tiempo de soleamiento también se acorte. El fotoperiodo es un punto de vital importancia, ya que nos permite simular en condiciones artificiales la modificación de la longitud de las horas del día y la noche, propio del cambio de las estaciones. Si durante el conjunto del año mantenemos un fotoperiodo de doce horas de luz y doce horas de oscuridad, gradualmente durante las primeras semanas antes de la temporada reproductora tendrá que pasarse a un ciclo de ocho a dieciséis horas (que afectará también a la relación entre temperatura diurna y temperatura nocturna). La humedad ambiental sería la tercera de las claves externas que ayudaría a estimular el comportamiento reproductor. Este tipo de clave simula el incremento de lluvias propio del invierno tropical.



Figura 20. A la izquierda, ejemplar hembra de *Boa constrictor constrictor*. A la derecha, ejemplar macho.

Algunos de los ritmos responden de forma pasiva a cambios lumínicos y ambientales diversos. Otros ritmos se encuentran regulados por «relojes internos», que parecen mantenerlos en cierta periodicidad. ¿Qué sucedería si eliminásemos todas las claves que utilizamos para distinguir si es de día o de noche? Las modificaciones acaecidas a lo largo del día en relación con los niveles de iluminación mantienen el reloj interno ajustado a un ciclo aproximado de veinticuatro horas. En este caso, las variaciones en los niveles de luz sincronizan los ritmos endógenos. La luz desempeña el papel de *Zeitgeber*. Este término alemán, que carece de una traducción precisa al español, podría separarse en las palabras *Zeit* («tiempo») y *Geber* («dador»), un «dador de tiempo». El concepto se refiere a cualquier clave exterior capaz de ayudar a sincronizar un determinado ritmo endógeno. Sobre la base de la sincronización, se instituye una correspondencia estable entre el ambiente y el ritmo endógeno, y se asegura la correspondencia del tiempo biológico con el geológico. Uno de los *Zeitgeber* o sincronizadores más firmes en mamíferos es la estimulación lumínica. No obstante, hemos de tener presente que existen muchas otras claves externas que pueden participar en la sincronización de los ritmos biológicos, como la temperatura, la disponibilidad de alimento, las interacciones sociales, etcétera.

Imaginemos por un momento que estamos viviendo en la Edad Media. Por un determinado motivo nos encierran en la zona más recóndita de una oscura mazmorra. Nos encontramos en un contexto carente de claves externas temporales que nos ayuden a saber en qué momento del día o de la noche nos hallamos. Perdemos la noción del tiempo. No muy lejos de esta hipotética situación, en 1965, Aschoff publicó un experimento en el que un grupo de voluntarios permanecieron durante unos días en un período de aclimatación a un contexto en el que disponían de diferentes claves temporales. Durante dicho período, los sujetos mantuvieron un ciclo de sueño-vigilia de aproximadamente veinticuatro horas. Después de este período de aclimatación, se quitaron todas las claves externas que podían informar a los participantes del experimento del momento del día en el que se encontraban. En este contexto, los participantes se levantaron más tarde cada día y su ciclo de sueño-vigilia se fue haciendo más amplio de forma gradual, hasta alcanzar aproximadamente las veintiséis horas en su duración. Después de varios días en una condición de privación de las claves externas temporales, se devolvió a los sujetos a un entorno normal estimular. Una vez que estuvieron presentes las claves temporales externas, rápidamente se restauró el ciclo de veinticuatro horas.

Experimentos llevados a cabo en roedores en los años ochenta demostraron que el período de actividad motora del animal en una rueda de actividad, que normalmente ocurre por la noche al tratarse de animales de actividad nocturna, se cambiaba cuando el período de luz era modificado. De forma añadida, cuando se mantenía a los animales en un estado de constante iluminación, el ciclo de actividad motora seguía un período de aproximadamente veinticinco horas en lugar de las veinticuatro horas de cuando se daba el ciclo de luz-oscuridad.

La conclusión que podemos extraer de estos datos es que tanto el ser humano como otros animales poseemos un reloj interno que opera incluso en ausencia de información

externa sobre la hora del día. Bajo condiciones estimulares externas constantes el ciclo que hay que desarrollar se denomina ciclo de desarrollo libre.

El núcleo supraquiasmático, una pequeña región situada en el hipotálamo, es el reloj interno más importante en el control de la temporización de los ciclos de sueño y vigilia, dado que su lesión en animales de laboratorio suprime el ciclo circadiano de sueño–vigilia, a pesar de que estos animales presentaron la misma cantidad total de sueño que los animales sin lesión. El núcleo supraquiasmático se halla regulado en un ciclo de aproximadamente veinticuatro horas en ajuste a la rotación de la Tierra y a los ciclos de luz–oscuridad. Esta región hipotalámica controla otras funciones que se sincronizan con el ciclo de sueño–vigilia, como por ejemplo la secreción de determinadas hormonas, la temperatura corporal, la producción de orina, la presión sanguínea, etcétera.

En el apartado anterior se ha intentado definir el concepto de homeostasis y de alostasis. En esta perspectiva, una cuestión que nos hemos de plantear es la de si el organismo se encuentra siempre en un equilibrio constante. Asimismo, otra cuestión derivada de ésta y relacionada con el eje HPA, es si la secreción de glucocorticoides ocurre solo cómo un proceso de secreción tónica que varía de amplitud y que se encuentra únicamente relacionado con los ritmos circadianos o con la respuesta fásica a un agente estresante, o bien si la actividad de este eje ocurre de una forma más pulsátil en aras de un equilibrio dinámico continuo. Autores como Stafford Lightman y Becky Conway–Campbell abogan por esta última posibilidad. Según estos autores, el eje HPA funciona de una manera más efectiva cuando fluctúa de forma rápida a lo largo de un rango amplio de valores fisiológicos. Parece haber un patrón de secreción oscilatorio de glucocorticoides bajo una periodicidad ultradiana (cada hora). En el contexto de esta hipótesis, la secreción pulsátil de estas hormonas proporciona las bases para un mecanismo de equilibrio dinámico y continuo, fundamental para los procesos de autorregulación de la homeostasis y la alostasis.

Las personas presentamos una ritmicidad circadiana en el patrón de secreción de glucocorticoides y de ACTH que anticipa la vigilia y el ciclo de actividad. Es decir, las hormonas del estrés en condiciones normales aumentan aproximadamente una hora antes de despertarnos. Parece ser que resulta necesaria esta liberación hormonal para poner fin al sueño. Seguro que al lector le ha pasado alguna vez algo parecido. Imagínese que está acostumbrado a levantarse siempre a las siete de la mañana. Llega el sábado y decidimos poner el despertador a las diez, no obstante cuando llegan las siete ya estamos despabilados. Asimismo, algunas personas no necesitan despertador para levantarse, parecen tener un control de cuando se despertarán. Supongamos que nos vamos de viaje y tenemos que levantarnos a las cinco. Nos ponemos el despertador para no dormirnos, pero resulta que a las cinco menos diez nos despertamos. ¿Cómo es posible que cada día estamos acostumbrados a despertamos a las siete y hoy nos despertamos antes de que la alarma suene a las cinco? Jan Born *et al.* publicaron en 1999 un trabajo en la revista *Nature* y demostraron que la expectación de que el sueño finalizará a una determinada hora induce un marcado aumento en la concentración de ACTH en sangre una hora antes de despertar.

Estos investigadores dijeron a un grupo de sujetos que los despertarían a las seis de la mañana. Resulta que a las cinco los niveles de ACTH aumentaron intensamente. Con este trabajo se ha demostrado que la regulación de la liberación de ACTH durante el sueño refleja un proceso preparatorio en la anticipación de la finalización del sueño.

Durante el invierno, cuando comienza la temporada de esquí, intento buscar tiempo para dejar que mis esquís se deslicen por la nieve andorrana. Para aprovechar al máximo el día y poder estar a primera hora de la mañana en pistas tengo que levantarme a las cuatro y media de la mañana. A pesar de que se que mi despertador funciona a las mil maravillas, la noche de antes compruebo varias veces que la alarma se ha puesto correctamente. Cuando me voy a dormir noto como que el sueño es mucho más ligero y de peor calidad. Tengo sueños de contenido bastante inconexo que me dejan algo ansioso y me levanto varias veces para ir al lavabo. A veces, incluso, me despierto justo antes de que vaya a sonar el despertador. Cuando llego a las pistas me noto muy cansado. Este cansancio podría atribuirse a que he dormido menos horas. No obstante, aunque me vaya a dormir antes y duerma las mismas horas que suelo dormir un día normal, el cansancio sigue ahí. ¿Qué es lo que ocurre? Posiblemente, mi sueño la noche previa al festín de nieve, no está siendo lo reparador que debería ser. Es probable que los niveles de las hormonas del estrés sean más altos durante la noche, en una nerviosa anticipación de no dormirme y de que el despertador realmente suene a las cuatro y media de la mañana. Una respuesta de estrés acacida durante el sueño puede comprometer la calidad de éste. Diferentes trabajos de privación de sueño en seres humanos han mostrado que la falta de sueño no deteriora las capacidades motoras de los individuos. No obstante, sí que parece afectar a las capacidades cognitivas y perceptivas de las personas que han experimentado privación. Estos deterioros suelen ser más frecuentes en tareas cognitivas monótonas, pasivas y simples. Después de la fase de privación, los participantes de los estudios aumentan la cantidad de horas de sueño durante la primera o la segunda noche, pero sin recuperar la cantidad total de sueño perdido por la privación. Además, se da una recuperación diferencial en función de los estadios del sueño: aproximadamente se recupera un 65% del el sueño de ondas lentas (SOL), un 50% del sueño REM y un 10% del sueño de los estadios I y II.

Hoy en día sabemos que la privación de sueño puede considerarse como un agente estresante. También sabemos que los agentes estresantes (sobre todo si son de tipo psicológico y social) pueden deteriorar la cantidad y la calidad de nuestro sueño. Pensemos en Óscar, ¿cuántas noches se habrá quedado en vela preocupado cavilando en cómo afrontará los gastos que se le avecinan este mes? Este efecto parece depender de la CRH, puesto que en diferentes estudios animales se ha podido comprobar que la administración cerebral de esta hormona suprime el sueño. Además, parece decantarse por el SOL, dado que cuando las personas están estresadas durante la vigilia antes del sueño o se les administra glucocorticoides durante éste presentan un SOL menos efectivo.

¿Qué sucede con las hormonas del estrés durante el sueño? Durante SOL se da una disminución de la actividad del sistema nervioso simpático y de los niveles de glucocorticoi-

des. Durante el sueño REM, por el contrario, se da un patrón opuesto. En muchos estudios se ha podido comprobar que la falta de sueño induce un aumento de los niveles tanto de glucocorticoides como de actividad simpática. Sapolsky sugiere que los niveles altos de glucocorticoides generados por la privación de sueño podrían desempeñar un papel en el debilitamiento de algunas formas de energía almacenadas en el cerebro, de forma que esto, junto a muchos de los efectos que tienen los glucocorticoides sobre la memoria, podría ayudar a explicar por qué la memoria se ve tan mermada cuando estamos faltos de sueño.

¿Qué ocurre en las personas que por su trabajo son víctimas de constantes privaciones de sueño, cambios de turnos o experimentan desfases horarios pronunciados? En 2001 Kwangwook Cho publicó en la prestigiosa revista *Nature Neuroscience* un estudio en el que comparaba a los auxiliares de vuelo de dos compañías de aviación que realizaban trayectos transcontinentales. En una de las compañías, los trabajadores disponían de dos semanas de descanso después de un vuelo transcontinental con gran desfase horario. Mientras que en la otra compañía solo disponían de cinco días. Los trabajadores que disponían menos tiempo para recuperarse presentaron unos niveles más altos de cortisol. El estudio demostró que las elevaciones prolongadas de cortisol implicaban un lóbulo temporal (que es donde se encuentra el hipocampo) más pequeño y alteraciones de memoria y de aprendizaje espacial. Además, esos déficit cognitivos resultaban más aparentes después de cinco años de exposición a los altos niveles de este glucocorticoide.

Volvamos a los ritmos y a la liberación endocrina. La ritmicidad circadiana en la liberación de ACTH y glucocorticoides se encuentra coordinada por el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, el cual posibilita la secreción de glucocorticoides necesaria para poner en marcha las actividades que sobrevendrán en el día de la persona.

Trabajos muy recientes en modelos animales y en seres humanos parecen sugerir que bajo esta ritmicidad circadiana se emplaza una actividad ultradiana subyacente al funcionamiento del eje HPA. Esta aparente subida y bajada diaria de la actividad del eje HPA, en realidad parece reflejar cambios en la amplitud de los pulsos, coincidiendo el mayor de estos pulsos con la fase previa al despertar y con el comienzo de la actividad circadiana. Hasta el momento, el origen de esta ritmicidad ultradiana en la actividad del eje HPA es desconocido. Teniendo presente todo lo que hemos comentado previamente en relación al núcleo supraquiasmático del hipotálamo, sería lógico que el generador de los pulsos fuera el propio hipotálamo. No obstante, los trabajos en relación a la liberación episódica de CRH de Mershon *et al.* (1992) en primates no humanos y de Ixart *et al.*, (1991) en ratas, parecen mostrar que la implicación de la actividad hipotalámica no resulta ser tan necesaria. En esta misma línea, a principios de los noventa del siglo pasado, Engler *et al.* mostraron que la desconexión de las neuronas hipotalámicas de la hipófisis no afectaba a la actividad ultradiana pituitaria-adrenal. Lightman y Conway-Campbell (2010) sugieren que la inervación del nervio esplénico y algunos mecanismos de regulación intra-adrenal podrían modular el patrón oscilatorio pituitario-adrenal, modificando la sensibilidad de la glándula suprarrenal a la ACTH.

En definitiva, la ritmicidad circadiana parece determinar la amplitud de los pulsos de glucocorticoides (altos al comienzo de la fase de actividad y bajos en las fases de inactividad y de descanso), mientras que la ritmicidad ultradiana caracteriza la frecuencia de los pulsos de estas hormonas. Walker *et al.* (2010) han propuesto un modelo teórico que analiza la actividad pulsátil del eje HPA. Dicho modelo muestra que la combinación de la conexión de proalimentación positiva y retrasada entre la hipófisis y la glándula suprarrenal (entre ACTH y glucocorticoides) y la retroalimentación negativa de los glucocorticoides sobre la liberación de ACTH, parece ser suficiente para explicar la actividad ultradiana del eje HPA.

Tal como veíamos anteriormente, se puede liberar glucocorticoides tanto tónicamente (en función de los ritmos biológicos), como de forma fásica en respuesta a un agente estresante. Existe una relación muy importante entre la secreción pulsátil de glucocorticoides y la respuesta de estrés. Por ejemplo, a finales de los noventa, Windle *et al.* mostraron que la respuesta de estrés se veía facilitada durante la fase de subida del perfil ultradiano de secreción de glucocorticoides e inhibida durante la fase de caída. Sarabdjitsingh *et al.* (2010) han podido comprobar que incluso cuando se inducen de forma artificial los pulsos de glucocorticoides al administrar una infusión intravenosa de estas hormonas en animales a los que se les ha extirpado previamente las glándulas adrenales, la respuesta de la ACTH al estrés resulta superior en la fase de subida. Esto podría implicar que los cambios en la reactividad del hipotálamo y la hipófisis son un resultado directo de los niveles oscilatorios de la hormona infundida. Además, si la misma dosis de glucocorticoides se administra de forma constante (en lugar de administrarla bajo un patrón pulsátil), la respuesta de la ACTH al estrés se ve marcadamente reducida. De forma añadida, si se administran infusiones de glucocorticoides bajo un patrón pulsátil a los sujetos experimentales, aumenta el componente conductual característico de la respuesta de estrés con la concomitante activación de la amígdala, cuando dicha administración se da en la fase de subida del pulso ultradiano. Estos datos son consistentes con el trabajo llevado a cabo por Haller *et al.*, en el año 2000, en el que demostraron que las ratas machos se mostraban más agresivas con otros machos intrusos durante la fase de subida del pulso de corticosterona.

La amígdala constituye una estructura crítica para la regulación de las respuestas emocionales. Esta estructura subcortical localizada en el interior del lóbulo temporal medial envía proyecciones al hipotálamo y al tronco del encéfalo, influyendo, de esta forma, tanto en la actividad del eje HPA, como en la actividad del sistema nervioso autónomo (dos de los componentes que estudiaremos en relación a la expresión de una emoción). Asimismo, la amígdala responde a cambios rápidos en los niveles circulantes de glucocorticoides, lo cual la emplaza en una posición cardinal para la puesta en marcha de la respuesta de estrés.

Sólo un 5% del cortisol en sangre es biológicamente activo, en tanto que el 95% del restante se encuentra unido a proteínas transportadoras. Llegados a este punto, una cues-

ción importante a plantearse es si estos niveles de cortisol libre también muestran una ritmicidad ultradiana en el cerebro. En esta línea, Droste *et al.*, (2008) han mostrado que pulsos discretos de corticosterona, que pueden ser detectados en el torrente circulatorio, son capaces de acceder rápidamente al hipocampo. Esta estructura del lóbulo temporal medial, expresa ambos tipos de receptores para corticosteroides (GR y MR) de forma abundante y el hipocampo resulta crítico para la consolidación de la memoria. En base a estos resultados, podría pensarse que la ritmicidad ultradiana de los niveles de glucocorticoides podría modular funciones cognitivas, como el aprendizaje y la memoria. De forma añadida, Conway–Campbell *et al.* (2010) han mostrado que la ritmicidad ultradiana de los glucocorticoides dirige la transcripción cíclica del gen *Per1* en el hipocampo. Por otro lado, Joëls y Baram (2009) han encontrado que la disregulación de la ritmicidad ultradiana de la secreción de glucocorticoides modifica las propiedades electrofisiológicas del hipocampo. En un estudio reciente, Spiga y Lightman (2009) han evaluado la relación dosis–respuesta de los glucocorticoides en diferentes regiones cerebrales, como la corteza prefrontal, el hipocampo, la amígdala, el hipotálamo y la hipófisis. Estos autores han encontrado diferencias significativas entre dichas regiones, sugiriendo que, al igual que en los tejidos periféricos, la acción de estas hormonas es específica en función de la región cerebral. Autores como Lightman y Conway–Campbell sugieren que dicha especificidad podría permitir una inducción diferencial de los genes apropiados en diferentes regiones cerebrales bajo condiciones normales. No obstante, delante de un agente estresante ocurriría una respuesta genómica diferente, durante la cual los pulsos basales serían reemplazados por una oleada prolongada de glucocorticoides. Estos autores sugieren que la actividad del eje HPA se encuentra en un estado dinámico y rápidamente fluctuante, cuyo patrón oscilante resulta crítico para mantener la reactividad al estrés y para prevenir una regulación a la baja de los sistemas de señalización de los glucocorticoides. En base a esta hipótesis, los niveles fluctuantes de glucocorticoides en el sistema nervioso central proporcionarían un mecanismo cardinal para el mantenimiento de la reactividad al estrés, por lo que se refiere a la activación neuronal y a la liberación de ACTH.

4.3 Estrés y sistema inmunitario

Se ha podido comprobar que el estrés altera la formación de nuevos linfocitos, así como su secreción en el torrente sanguíneo. Varios estudios han puesto también de manifiesto que la respuesta de estrés disminuye la creación de anticuerpos como respuesta a un agente infeccioso. Asimismo, la comunicación entre los linfocitos por medio de la liberación de mensajeros permanece muy disminuida frente a estímulos estresantes.

Como hemos visto hasta ahora, la respuesta de estrés aumenta el nivel de secreción de glucocorticoides, hormonas que deprimen la actividad del sistema inmunitario. Los glucocorticoides provocan una reducción de la glándula del timo, detienen la formación de

nuevos linfocitos T e inhiben la secreción de interleucinas e interferones. Asimismo, reducen la sensibilidad de los linfocitos a la alarma de infección. Estas hormonas tienen la capacidad de introducirse en los linfocitos para que segreguen una proteína que rompa su ADN. Aunque muchos aspectos de la inmunosupresión ante la respuesta de estrés pueden explicarse por la acción de los glucocorticoides, no todos los efectos dependen de dichas hormonas.

Entre los efectos que las citocinas tienen sobre el sistema neuroendocrino, estas sustancias producen una estimulación del eje HPA, con el resultante incremento de los niveles de CRH, ACTH y glucocorticoides. Dado que estas hormonas presentan un efecto inmunosupresor, algunos autores sugieren que la activación del eje HPA por parte de las citocinas podría constituir un modo de control de la función inmune por parte del sistema nervioso, que reduciría la funcionalidad del sistema inmunitario si ésta pudiera llegar a ser pernicioso y situara al organismo en peligro.

Hoy sabemos que las neuronas de una parte de la amígdala (el núcleo central) proyectan hacia las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo que segregan CRH; por este motivo, es lógico pensar que la respuesta emocional negativa esté muy relacionada con la respuesta de estrés y la inmunosupresión. Varios estudios sugieren que la inmunosupresión que no se debe a la secreción de glucocorticoides podría estar bajo control neural directo, puesto que tanto la glándula del timo como la médula ósea y los nódulos linfáticos reciben *inputs* neurales. El sistema inmune es sensible a muchas sustancias segregadas por el sistema nervioso. Shavit *et al.* observaron que una descarga eléctrica intermitente que fuera inevitable producía una reducción de la sensibilidad al dolor y una supresión de la producción de células NK del sistema inmunitario en los animales experimentales, mediante la liberación de opiáceos endógenos.

Pero, ¿por qué suprimir al sistema inmunitario? Seguramente que el lector que haya leído con detenimiento los primeros capítulos del libro ve muy clara la respuesta a esta cuestión: mantener al sistema inmunitario implica mucho gasto energético y en una situación de estrés es adaptativo minimizar los gastos para movilizar la energía que tenemos disponible y dirigirla a los órganos que han de dar una respuesta en la situación de emergencia en la que nos encontramos. No obstante, volvamos a nuestro gladiador en el Coliseo. Dado que ha sobrevivido a la contienda, la herida que le ha infringido su adversario puede haberse infectado y si su sistema inmunitario no funcionara correctamente no habría muerto por la espada pero probablemente sí que morirá por una infección. En estas circunstancias no sería adaptativo mermar nuestras defensas contra la infección. Resulta que en los primeros momentos de la respuesta de estrés muchos de los componentes del sistema inmunitario se ven reforzados, en especial aquellos que participan en la inmunidad innata. Pensemos por unos momentos, la verdad es que tiene mucho sentido que en situaciones agudas de estrés reforcemos inicialmente a la inmunidad innata dado que se trata de una respuesta muy rápida e inespecífica a la lesión del tejido, mediante la que se incrementa la circulación sanguínea, se produce una respuesta inflamatoria y se inten-

ta destruir a los posibles patógenos. Con esta respuesta podemos frenar su acceso al organismo y erradicarlo o frenar su desarrollo en los tejidos invadidos. En una situación de emergencia aumenta las probabilidades de que suframos una lesión y que con ella los microorganismos penetren nuestras barreras de defensa llegando al interior del organismo. En el caso del gladiador es obvio, pero no en el caso de Óscar y de su preocupación por la hipoteca. Si el estrés se prolonga durante más tiempo se suprime al sistema inmunitario volviendo a unos niveles normales de respuesta, evitando de esta forma que haya un exceso de reactividad de este sistema que pueda llevarnos a una enfermedad autoinmune, es decir que el sistema esté tan reactivo que pueda llegar a atacar a nuestras propias células. Supongamos que unos manifestantes inician una protesta pacífica y se concentran en un determinado lugar. Las autoridades para evitar problemas mayores envían algunas unidades policiales al lugar de la concentración. La marcha transcurre sin problemas y los efectivos de la policía únicamente controlan que no haya ningún tipo de alteración del orden público. Ahora imaginemos que en lugar de enviar algunas unidades, las autoridades deciden enviar múltiples al lugar de los hechos. Estas unidades acordonan y rodean a la multitud encrespando los ánimos de la misma. En esta segunda situación existen más probabilidades para que haya un enfrentamiento e incluso, en los casos más graves, que se de una carga policial contra los manifestantes. Para complicar aún más la situación, supongamos que la policía va fuertemente armada y que sigue unas directrices que le permiten hacer uso de las armas ante cualquier indicio de agresión. El resultado puede alcanzar cotas catastróficas. Con el sistema inmunitario puede suceder algo parecido, si potenciamos la función inmune muy por encima de la línea basal de respuesta nos podemos encontrar con células y diferentes sustancias que en condiciones normales protegerían a las células del organismo de posibles invasores pero que en esta situación ponen en marcha un ataque contra algunos de los componentes del propio cuerpo. Algunos datos recientes parecen apuntar hacia la idea de que si se pone en marcha la respuesta de estrés de forma temporal pero frecuente aumenta el riesgo de que la carga policial irrumpa contra la multitud, es decir de sufrir una autoinmunidad. Subidas y bajadas de la función inmune llevadas a cabo en intervalos temporales contiguos y de forma reiterada facilitan que la reacción del sistema se encuentre por encima del nivel basal normal, facilitando de esta forma que haya mucha policía armada hasta los dientes. Dejando de lado las manifestaciones y las cargas policiales, ahora supongamos que el agente estresante se cronifica. En este caso, mantener *despierto* al sistema inmunitario en condiciones normales de respuesta cuesta mucha energía y no lo podemos costear para asegurar la movilización de los recursos de forma correcta en relación a la respuesta de estrés sostenido y por ello tiene lugar una inmunosupresión que deja a nuestro sistema de defensa por debajo de lo que serían sus niveles basales.

Resumiendo, la aparición aguda de un agente estresante favorece la función inmunitaria. Si este agente perdura en el tiempo, se ponen en marcha mecanismos que deprimen al sistema inmunitario para dejar su funcionalidad a niveles basales y, de esta forma, evi-

tar la autoinmunidad. No obstante, si la aparición del agente estresante se cronifica entonces nuestro sistema inmunitario se deprime, quedándose a unos niveles por debajo de lo que sería su respuesta normal y aumentando el riesgo de enfermar. Varios trabajos han demostrado que una amplia variedad de estímulos estresantes pueden aumentar la susceptibilidad a sufrir ciertos procesos patológicos, como las enfermedades infecciosas (por ejemplo, el resfriado común). Controlando variables como la temperatura, edad, género, etcétera, si analizamos la incidencia de casos de gripe en los estudiantes universitarios en época de exámenes veremos que se dispara al compararla con otros intervalos de tiempo (como, por ejemplo, las vacaciones). Distintas investigaciones han mostrado que algunos virus que están latentes en nuestro organismo durante un tiempo tienen más probabilidad de *despertarse* en situaciones de estrés. Por ejemplo, esto se ha podido demostrar en el caso del virus del herpes. Este virus tiene la capacidad de migrar a los ganglios de las raíces dorsales quedando latente durante tiempo. Asimismo, el virus del herpes es sensible a los niveles de glucocorticoides, de manera que cuando éstos aumentan hasta un determinado nivel *besan a la bella durmiente para que despierte de su largo letargo*. Se trata de una estrategia muy astuta: permanecer dormido y callado en un rincón hasta estar seguro de que el sistema inmunitario está por los suelos y entonces aflorar y actuar, por ejemplo, contra nuestro tejido nervioso. En el caso del sida, diferentes trabajos ponen de manifiesto que el estrés puede alterar el curso de esta enfermedad. En este proceso infeccioso parece ser más importante la actividad del sistema nervioso simpático que la actividad del eje HPA. Recientemente, Burchell *et al.* (2010) han mostrado que el estrés de tipo psicosocial aumenta el riesgo a sufrir una infección por el virus VIH y que este efecto parece estar mediado por conductas de riesgo sexuales. De hecho, el estilo de vida parece ser uno de los mediadores importantes en la relación entre el estrés y la función inmunitaria (tal como también sucede en el caso del cáncer). Por ejemplo, en 2009 Nakimuli-Mpungu *et al.* mostraron que el estrés psicosocial constituye un factor de riesgo importante para disminuir la adherencia terapéutica a la terapia anti-retroviral.

¿Qué sucede en el caso del cáncer? Los procesos tumorales requieren mucha energía para su desarrollo. Podríamos pensar, de entrada, que la respuesta de estrés al facilitar la disponibilidad de glucosa en sangre, podría influir en el ritmo de crecimiento de un tumor. Otro aspecto a tener en cuenta es que el estrés puede afectar a la efectividad de los linfocitos citolíticos naturales. Teniendo presente que este tipo de células ayudan a evitar que los tumores se desarrollen, podríamos pensar que el estrés podría tener un papel importante en la extensión de un proceso tumoral. En modelos animales se ha encontrado que el estrés puede acelerar el crecimiento tumoral. No obstante, hasta el momento no existen evidencias sólidas en seres humanos que aseguren una relación directa entre cáncer y estrés, ni en relación a la incidencia, ni a la recaída o al curso de la enfermedad. Autores como Robert M. Sapolsky creen que existen múltiples razones para creer que el estilo de vida desempeña un papel clave en la conexión entre estrés y el curso del cáncer.

Llegados a este punto, seguramente que el lector se preguntará si hay algo que puede hacer para mejorar su sistema de defensa y evitar, por ejemplo, que el estrés que tiende a cronificarse en nuestro estilo de vida sea un factor de riesgo importante que facilite que enfermemos. Los medios de comunicación continuamente nos bombardean con publicidad de diferentes productos probióticos que supuestamente «ayudan a nuestras defensas». Las bacterias productoras de ácido láctico pertenecen a una comunidad microbiana presente en el intestino de muchos animales. Estas bacterias desempeñan un papel importante en el ser humano y en otras especies de animales como moduladoras del sistema inmunitario. Algunas de estas bacterias (por ejemplo, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, etcétera) son grandes conocidas para el público, dado que la industria láctea las ha utilizado ampliamente en la elaboración de alimentos lácteos probióticos. Se trata de bacterias que han mostrado eficacia en el tratamiento y en la prevención de algunos trastornos y en la mejora de la digestión y la absorción de nutrientes si se ingieren en cantidades adecuadas. En los últimos años, se han utilizado estas bacterias vivas para elicitar una respuesta inmunitaria o para transportar diferentes componentes como vacunas orales. Recientemente, Dong *et al.* (2010) han mostrado que el *Lactobacillus casei* es capaz de promover la actividad de los linfocitos citotóxicos y de inducir la producción de algunas citocinas potenciando tanto la respuesta inmunitaria innata como la adaptativa para facilitar la destrucción de las células infectadas en el organismo. Asimismo, también es capaz de modular los procesos inflamatorios. En este mismo año, Baldwin *et al.* han evaluado el efecto del *Lactobacillus acidophilus* y del *Lactobacillus casei* sobre el cáncer colon-rectal. Estos autores han mostrado que estas bacterias pueden aumentar la muerte programada en las células tumorales sugiriendo que podrían constituirse como un tratamiento adyuvante a la quimioterapia para el cáncer. Parece ser, por lo tanto, que beber estos preparados lácteos en las proporciones adecuadas puede ayudar a nuestro sistema inmunitario. No obstante, hoy por hoy, faltan evidencias sólidas que indiquen a ciencia cierta que podemos utilizar estos preparados para minimizar los efectos que el estrés crónico tiene sobre nuestro sistema inmunitario. Quizás en algunos años alguna de las casas comerciales pueda anunciar en su producto que puede ayudarnos no solo a aumentar nuestras defensas sino también a minimizar los efectos del estrés sobre la salud.

5. Sistema inmunitario y elección de la pareja

Uno de los aspectos en los que la plasticidad puede desempeñar un papel importante es en la conducta sexual y en sentimientos complejos como el amor. Desde un punto de vista antropológico, sabemos que el ser humano durante mucho tiempo desconocía que el acto sexual tenía como finalidad la reproducción. Esta separación del propósito origi-

nario de esta conducta puede constituirse como un rasgo característico de la plasticidad. Cuando elegimos una pareja ¿En qué nos fijamos?, ¿Es amor lo que sentimos?, ¿Nos fijamos en el físico, en la forma de ser, en la personalidad?

Diferentes trabajos han mostrado que el ser humano presenta preferencias claras a la hora de elegir la pareja con la que realizar el acto sexual y poner en marcha un programa reproductivo. Estas preferencias parecen estar relacionadas con diferentes rasgos morfológicos, como la razón existente entre la cintura y la cadera en el caso de las mujeres, y la altura y el índice de masa corporal en el caso de los hombres. Asimismo, parece existir una relación muy estrecha con el sistema inmunitario.

5.1. Olor y complejo principal de histocompatibilidad

En el año 2005, Pawlowski y Jasienska pusieron de manifiesto que las preferencias sexuales de las mujeres parecían depender de la fase del ciclo en la que se encontraban durante la investigación y de la duración esperada en la relación. En este estudio se mostró que las mujeres tendían a preferir a los hombres más altos, cuando se encontraban en la fase folicular de su ciclo menstrual (fase en la que son muy fértiles) y cuando las parejas se elegían para relaciones a corto plazo. De esta forma, estos resultados apuntan a que las mujeres que se encuentran en una fase potencialmente fértil de su ciclo menstrual y eligen a una pareja con la que podría ser menos probable embarcarse en la aventura de tener hijos, seleccionan los genes de hombres más altos. Otros trabajos han mostrado la existencia de una tendencia biológica a la elección de la pareja en función de la simetría corporal. Parece ser que a las personas más simétricas se les considera más atractivas. Es cierto que una mayor simetría es un indicador de fertilidad y de menor probabilidad de errores genéticos.

¿Elegimos a la pareja libremente? ¿En qué grado nos limita y determina la biología? Por ejemplo, históricamente hay evidencias de que en la época isabelina algunas mujeres se colocaban un trozo de manzana pelada debajo de la axila para que se fuera impregnando de su olor y después se la entregaban a su amante como muestra de su amor. Algunos estudios han mostrado que el olor corporal puede ser un factor importante para la elección de la pareja, ya que el olor corporal puede proporcionar claves sobre la calidad genética de la pareja sexual, su estatus reproductivo e incluso su salud. En animales, un rasgo clave en la elección de las hembras de su compañero en las relaciones sexuales es la dominancia mostrada por el macho. Recientemente, Havlicek y colaboradores han mostrado que las mujeres que se encuentran en la fase fértil de su ciclo menstrual prefieren el olor corporal de hombres que son más dominantes. Esta preferencia varía con relación a la situación en la que se encuentra la mujer, de tal forma que es mucho más fuerte en mujeres fértiles con relaciones estables que en mujeres fértiles solteras.

Cada vez son más las evidencias que sugieren una correlación entre la elección de la pareja, la preferencia por un olor determinado y la similitud genética en el **complejo principal de histocompatibilidad**.

Tal como hemos descrito anteriormente, a grandes rasgos podemos decir que el complejo principal de histocompatibilidad queda establecido por un conjunto de genes que desempeña un importante papel en el reconocimiento inmunitario de los tejidos propios y de los tejidos ajenos. Por eso su descubrimiento fue un gran paso en el tema de los trasplantes de órganos. Parece ser que sus productos constituyen una variedad de sustancias que, en conjunto, contribuyen a generar el olor corporal. Todos tenemos un olor corporal determinado. Seguro que hemos oído alguna vez las siguientes expresiones: “Esa colonia no huele bien en su piel”, “Me encanta el olor de su cuerpo desnudo”, “El olor de la piel de bebé resulta muy tierno”, etcétera. Diferentes evidencias experimentales sugieren que muchas especies animales utilizan el olor corporal como una guía para identificar posibles parejas con un complejo principal de histocompatibilidad determinado. La preferencia por una pareja con un complejo principal de histocompatibilidad diferente al del propio genotipo aumenta la heterocigosis de la progenie. Las posibles ventajas adaptativas son claras: se trata de un mecanismo que nos ayuda a evitar la endogamia, además de posibilitar que la progenie se muestre heterocigota para el complejo principal de histocompatibilidad, lo cual le confiere una mayor inmunocompetencia, es decir, una mejor capacidad del organismo para responder inmunológicamente a la presencia de virus, bacterias y otros microorganismos.

El complejo principal de histocompatibilidad parece influir tanto en el reconocimiento de uno mismo como en las preferencias por la elección de la pareja. Este último efecto se ha demostrado en roedores, en peces, en pájaros, en reptiles e incluso en el ser humano. Muchos mamíferos utilizan el olor corporal para proporcionar y obtener gran variedad de información con relación al sexo, al tipo de especie, a la edad, a la colonia o familia de procedencia, al estatus reproductivo y social, al estado maternal, etcétera.

Según algunos apuntes históricos, parece ser que en la Edad Media los olores constituían un mecanismo de habitual implementación para el reconocimiento de individuos de las mismas familias y clanes. En algunas ocasiones, se ha sugerido que si despertáramos de repente en la plaza de una de las urbes del Medioevo, podríamos sufrir un fuerte shock por culpa de la amalgama de los penetrantes olores reinantes. Recordemos la novela del escritor alemán Patrick Süskind, *El perfume: historia de un asesino*. La novela se publicó en 1985 con el título original de *Das Parfum, die Geschichte eines Mörders* y fue un gran éxito literario en poco tiempo. En ella, Patrick Süskind nos describe la historia de Jean-Baptiste Grenouille en la Francia del siglo XVIII. El protagonista de la obra es una persona con una capacidad extremadamente desarrollada del sentido del olfato. En la novela se muestra cómo Grenouille es capaz de guiarse en el entorno a través del mundo del olfato. Para Grenouille todo son los olores: se mueve a partir de ellos, vive para ellos, disfruta y sufre por ellos. Desde su infancia,

Grenouille descubre que, a pesar de poder distinguir por el olor hasta la más ínfima criatura, él carece de olor propio. Los vocablos sólo tienen sentido para Grenouille si designan objetos mediante el olor, por ello el objetivo de su vida se centrará en intentar mantener el olor más puro, la esencia en sí misma. En la acertada adaptación cinematográfica del libro, realizada por Tom Tykwer y protagonizada por un camaleónico Ben Whishaw, la historia empieza el 17 de julio de 1738, en la ubicación parisina donde tiene lugar la combinación más pútrida de olores de la capital de Francia. En ese contexto de hediondez y pestilencia es donde nace Jean-Baptiste Grenouille, entre el hedor de los bagazos de alimentos y desperdicios de pescado. Es ahí donde su madre lo pare y esconde debajo de la mugrienta mesa en la que desuela y escama los pescados, determinada y dispuesta a dejar perecer a su hijo, como a otros tantos que ha parido en las mismas condiciones. No obstante, el llanto de Grenouille delata el intento de infanticidio y condena a muerte a su madre. Sus primeros llantos en el mundo terminan con la vida de su propia madre. La película nos muestra esta escena de un modo que el espectador parece olerla. Tom Tykwer, con una soberbia combinación de imágenes, nos evoca el mundo de los olores: casi se puede llegar a oler con los ojos, sin necesidad de acudir a la plasticidad cerebral.

En ratones, se ha mostrado que los genes del complejo principal de histocompatibilidad parecen estar implicados en el reconocimiento de los miembros de una misma familia y con el altruismo que los individuos muestran hacia los sujetos pertenecientes a su misma estirpe. En seres humanos, se ha mostrado que las mujeres tienden a preferir el olor corporal de las personas que presentan un genotipo HLA diferente.

Antígenos leucocitarios humanos

Los antígenos leucocitarios humanos (HLA, sigla en inglés de *human leukocyte antigen*) son moléculas que se hallan en la superficie de casi todas las células de un individuo. Nótese que HLA es el nombre dado al complejo principal de histocompatibilidad en humanos.

En muchas especies se da una preferencia por la selección de la pareja sexual según el complejo principal de histocompatibilidad. Algunos autores sugieren que esto podría tener dos ventajas adaptativas claras, tal como hemos especificado anteriormente: proporcionar un mecanismo de selección sexual, en el cual un sexo elige al otro para el beneficio de la progenie con relación a la diversidad de genotipos parentales (una progenie con heterocigosis para el complejo principal de histocompatibilidad) que proporcionaría un aumento de la inmunocompetencia y una mayor resistencia a diferentes patógenos y, en segundo lugar, un mecanismo de selección sexual para evitar la endogamia. De todas formas, trabajos recientes parecen sugerir que la clave no se encuentra en potenciar al máximo la heterocigosis para el complejo principal de histocompatibilidad, sino en optimizarla.

En este sentido, en el año 2002, Jacob y colaboradores observaron que las mujeres muestran una tendencia a preferir el olor de los hombres que presentan un número interme-

dio de coincidencias en el HLA con el de ellas, más que el olor de los hombres que presentan un HLA demasiado similar o demasiado diferente al de ellas. Para llevar a cabo las pruebas olfatorias, estos investigadores seleccionaron a cuarenta y cinco mujeres solteras que nunca habían estado embarazadas. Para la obtención de los olores corporales, los hombres debían llevar la misma camiseta interior durante dos noches consecutivas. Para llevar a cabo la elección de las camisetas, las mujeres, que desconocían la procedencia de las mismas, tenían que olerlas. Recientemente, Sandro y colaboradores han encontrado que, cuando las mujeres evalúan el olor del sudor de hombres, el nivel de dificultad para decidir si el sudor es agradable o desagradable aumenta a medida que el HLA resulta más similar entre hombre y mujer. Nótese las repercusiones sociales que pueden tener estos resultados. En muchas ocasiones pensamos que elegimos a la pareja en función de su personalidad, apariencia, aficiones comunes, etcétera. Seguramente nunca nos hemos planteado que el olor corporal pudiera desempeñar un papel en la elección y que esto pudiera tener ciertas implicaciones adaptativas. De todas formas, hemos de partir de la idea de que la conducta sexual humana es extremadamente compleja y que responde a múltiples factores de diferente índole: educativos, sociales, biológicos, culturales, religiosos, etcétera. Por ejemplo, en el África oriental los *masai* son un pueblo de unos novecientos mil individuos, que habitan en Tanzania septentrional y en Kenia meridional. Para comunicarse utilizan un lenguaje nilótico denominado *maa*, aunque algunos hablan en suajili e incluso en inglés. Lo curioso del asunto con relación al tema que estamos tratando es que utilizan la orina de las vacas para untársela en el pelo. En esta cultura se da mucha importancia a las vacas, hasta el punto de impregnarse con su olor para potenciar así el atractivo. En nuestra cultura utilizamos perfumes caros que compramos en tiendas especializadas del ramo como complemento de la imagen que queremos dar de nosotros mismos y con la potencial intención de aumentar nuestro atractivo personal. Muchas de las preferencias que se consideran naturales son, en realidad, aprendidas, debido a los mecanismos de plasticidad de que disponemos. El amor y la selección de la pareja no son excepciones.

Hemos de tener presente que la conducta sexual humana es muy compleja y que en su génesis hay múltiples factores (sociales, biológicos, etcétera) implicados.