CAPÍTULO 26: UNA APROXIMACIÓN INTEGRADA AL ESTUDIO DE LA CONDUCTA

Introducción

El objetivo de la psicobiología es el estudio de la conducta humana considerada como una propiedad biológica que no es ajena a las leyes biológicas que regulan otros rasgos o características del organismo. Para la psicobiología, la conducta es consecuencia de la actividad integrada del sistema neuroendocrino que permite al organismo relacionarse activa y adaptativamente con el medio.

El SN y el Sistema endocrino controlan la expresión de la conducta mediante complejos circuitos formados por una diversidad de núcleos, estructuras nerviosas y glándulas, cuyas células liberan diversas sustancias químicas, entre las que se encuentran los neurotransmisores y las hormonas. Entre estos circuitos neurales se hallan los sistemas responsables de las emociones, de la motivación, del aprendizaje, de la memoria, del pensamiento y del lenguaje.

El SN, el sistema endocrino y el sistema inmune constituyen un único e integrado sistema de defensa, cuyo objetivo es el logro de los fines adaptativos del individuo que garantizan la perpetuación de sus genes. Las respuestas desencadenadas por el sistema inmune en contra de agentes extraños, liberan sustancias químicas, regulan las interacciones entre los elementos que componen el sistema, pueden modular la expresión de la conducta y producir cambios en la actividad nerviosa y hormonal. Además, en el sistema inmune se han encontrado péptidos, hormonas y neurotransmisores. La conducta, a su vez, también puede producir cambios en el funcionamiento del sistema inmune, del SN y del sistema endocrino, por lo que las interacciones entre estos tres sistemas y la conducta tienen carácter bidireccional.

Interacciones entre el Sistema Endocrino y la Conducta

El objeto de estudio de la psicoendocrinología son las interacciones que se producen de forma bidireccional entre el sistema endocrino y la conducta.

Los humanos, como otras especies, muestran diferencias en función del sexo en cuanto a sus características fisiológicas y al tamaño y a la forma de su cuerpo. Estas diferencias también se manifiestan a nivel conductual, por lo que se ha planteado que las **hormonas sexuales** pueden desempeñar un papel en la regulación de diferentes aspectos de la conducta.

Dejando a un lado los factores ambientales, se ha propuesto, que las diferencias conductuales existentes entre ambos sexos podrían deberse a la exposición a diferentes esteroides sexuales (estrógenos-hormona femenina- y andrógenos-hormona masculina-) durante las primeras etapas de desarrollo del individuo. Estas hormonas organizarían de forma diferente las estructuras neurales implicadas en la regulación de las conductas manifestadas por ambos sexos, estableciendo los componentes básicos del SN necesarios para la expresión de las conductas que serán predominantemente masculinas o femeninas. La

exposición a estos diferentes esteroides sexuales en una etapa posterior de la vida del individuo activaría los circuitos neurales previamente establecidos, dando lugar a diferencias en la expresión de la conducta según el sexo.

En lo que se refiere a la **conducta sexual**, los estudios demuestran que, con una adecuada manipulación hormonal en fases tempranas del desarrollo, los machos pueden expresar conductas normalmente manifestadas por hembras y, viceversa.

- La exposición de las hembras a andrógenos produce la masculinización de su conducta
- La exposición de machos a estrógenos provoca su feminización
- TESTOSTERONA: ejerce efecto estimulador en la conducta de los machos, ejemplo: aumenta la conducta sexual en los machos.
- ESTRÓGENOS Y PROGESTERONA: modulan la conducta sexual en hembras.

Los esteroides sexuales ejercen influencias sobre la conducta humana.

Efecto de los andrógenos:

- Niñas, expuestas niveles altos de andrógenos durante la etapa prenatal, disminuión de las conductas mostradas por mujeres.
- Niños, con falta de andrógenos, son identificados y creados como niñas.,

Las hormonas participan en la regulación de la **conducta parental** (paternal y maternal) para la supervivencia de las crías. La más frecuente de las conductas parentales es la maternal, aunque la paternal puede observarse también en machos de algunas especies (aves, roedores, primates, etc.).

En roedores se ha comprobado que en la expresión de la conducta maternal están implicadas entre otras hormonas, los estrógenos y la progesterona. En machos indica un papel regulador la prolactina y en muchos casos testosterona. Pero la expresión de esta conducta no depende únicamente de factores hormonales.

Las bases endocrinas de la conducta parental en la especie humana son difíciles de establecer por la diversidad de actitudes que pueden caracterizar esta conducta en humanos. Los factores hormonales podrían ser importantes en la expresión inicial de la conducta maternal tras el parto, aunque no son imprescindibles.

En la regulación de la conducta parental participan:

- los esteroides sexuales
- la prolactina
- la oxitocina
- la hormona adrenocorticotrópica (ACTH)
- péptidos opioides endógenos como la β – endofirna.

En las **conductas agresivas** también se ha comprobado el papel regulador de las hormonas.

Así, por ejemplo, los cambios en los niveles de estrógenos, progestágenos y prolactina regulan la expresión de la agresión materna en roedores durante el cuidado de las crías.

En humanos, la relación entre hormonas y conducta agresiva es más difícil de estudiar. Sin embargo, se han asociado niveles altos de testosterona con la delincuencia juvenil masculina y con conductas agresivas, violentas y antisociales de sujetos que se encuentran en prisión.

Las **hormonas tiroideas** desempeñan un importante papel en la regulación del metabolismo corporal. Las hormonas tiroideas también son fundamentales para el desarrollo y maduración del SN, por tanto para la adecuada expresión de la conducta.

El déficit de estas hormonas en etapas tempranas del desarrollo produce alteraciones fisiológicas y conductuales.

- fisiológicas :
  - la disminución del número de espinas dendríticas,
  - reducción de sinapsis en esta zona
  - aumento de muerte neuronal
  - retrasos en el proceso de mielinización, etc.
- Conductuales: (roedores)
  - disminución de la actividad general
  - déficit de aprendizaje
  - falta de interés por los estímulos nuevos.
- En humanos, el déficit de hormonas tiroideas da lugar al cretinismo, trastorno que va asociado a retraso mental.
- El hipertiroidismo, también produce alteraciones fisiológicas y conductuales como son, el insomnio y estados de irritabilidad y nerviosismo, además de producir alteraciones de la temperatura corporal, pérdida de peso y aumento del ritmo cardíaco y de la presión sanguínea.

También existe relación entre **las hormonas** y **el estado de ánimo**.

CICLO MESTRUAL: Los cambios producidos en los niveles de los esteroides sexuales han sido asociados con alteraciones conductuales y del estado de ánimo.

TRASTORNOS MENTALES Y AFECTIVOS:

ESTADOS DEPRRESIVOS:

- elevación de los niveles de hormona liberadora de corticotropina (CRH). Recordando, CRH hacer que se libere hormona adrenocortidotrópica ACTH que va a las glándulas suprarrenas donde si leberan mineralocorticoides (aldosterona) y glucocorticoides (cortisol)
- de corticoesteroides (cortisol)
- un déficit de estrógenos
- alteraciones en los niveles de GH – hormona del crecimiento
- prolactina, etc.

ESTADOS MANIACOS: elevados niveles de andrógenos

Todas las especies son capaces de modificar su comportamiento como resultado de la experiencia con el objetivo de lograr una mejor adaptación al entorno. Para ello la información relevante a de ser almacenada, memorizada, para poder recuperarla posteriormente y utilizarla en otras situaciones.

Muchos estudios han puesto de manifiesto el papel regulador que ejercen las hormonas en los procesos de **aprendizaje** y **memoria**; algunas hormonas ejercen un efecto facilitador, mientras que otras ejercen el efecto contrario.

Las siguientes hormonas parecen ejercer factores facilitadores, se usan como marcadores endógenos de acontecimientos importantes:

- las hormonas liberadas en situaciones de estrés, como la ACTH
- la noradrenalina- neurotransmisor de la médula adrenal en el sistema simpático
- corticoesteroides-segregado por la corteza de la glándula adrenal
- Vasopresina-hormona antidiurética

Propiedades amnésicas:

- oxitocina (hormona de la neurohipofisis, involucrada en la función reproductura)
- péptidos opioides endógenos (proteinas del opio sintetizadas por el cerebro)

De todas formas en los efectos sobre el aprendizaje y la memoria también influye la situación en la que se encuentra el sujeto, así como los niveles concretos de hormona. Ej.: las hormonas liberadas en situaciones de estrés tienen efectos amnésicos si los niveles de hormona son excesivamente elevados.

Interacciones entre el Sistema Nervioso y la Conducta

El SN y la conducta se relacionan de manera bidireccional. El SN es el sustrato biológico que hace posible la conducta, y por tanto, ésta es resultado de funcionamiento del SN. La separación entre SN y Sistema Endocrino es difícil de establecer pues el SN controla la comunicación hormonal y las hormonas afectan al funcionamiento del SN, siendo la interacción entre ambos sistemas quien modula la expresión de la conducta.

Muchas hormonas desempeñan el papel de neurotransmisores en regiones del SN implicadas en la modulación de diferentes conductas y los neurotransmisores, a su vez, pueden estimular o inhibir la liberación de diversas hormonas.

El SN controla la expresión de la conducta mediante complejos sistemas formados por una gran diversidad de núcleos y estructuras nerviosas, aunque en una conducta concreta participan determinadas regiones del SN.

Por ejemplo, entre las regiones encefálicas que forman parte de los circuitos neurales que controlan la **conducta sexual**:

- el área preóptica medial del encéfalo anterior (apmea-m)parece ser la región crítica en el control de la conducta sexual masculina,
- el núcleo ventromedial del hipotálamo (nvmh-f) región crítica de la conducta sexual femenina (Fig. 26.4 y 26.5).

En la **conducta maternal** la vía neural crítica es la que va desde el área preóptica medial hasta el área tegmental ventral del mesencéfalo.

Las neuronas que forman parte de estos complejos circuitos neurales secretan diferentes sustancias neuroactivas que participan como mediadores en la regulación de conductas muy diversas.

Los neurotransmisores y neuropéptidos más conocidos participan en la modulación de conductas muy diferentes, aunque no siempre ejercen el mismo efecto, unas veces el papel es estimulador y otras inhibidor.

Entre las **conductas de ingesta de líquidos y de comida** destacan diversos núcleos del hipotálamo:

- paraventricular y supraóptico, para la ingesta de líquidos
- área lateral y núcleo ventromedial, para la comida.

Se ha comprobado que diversos neurotransmisores y neuromoduladores participan en la regulación de estas conductas.

Por ejemplo, el **neuropéptido Y** mediante su acción en el hipotálamo estimula la ingesta de comida, efecto también producido por la **noradrenalina** en el núcleo paraventricular.

La **serotonina**, sin embargo, ejerce una acción inhibitoria.

El conocimiento de la participación de serotonina en la regulación de la ingesta de comida tiene una aplicación clínica en el uso de fármacos estimuladores del apetito, que bloquean la acción de la serotonina, y al contrario, en el uso de fármacos supresores del apetito, que estimulan la liberación de este neurotransmisor (Fig. 26.6)

La serotonina también esta relacionada con los **trastornos depresivos**.

Los síntomas podrían estar originados por una alteración del normal funcionamiento de los circuitos neurales que utilizan este neurotransmisor (no se excluyen otros factores). Los fármacos antidepresivos (serotonina) producen un aumento de los niveles de este neurotransmisor en el SN (bloqueando la función de las proteínas transportadoras del terminal presináptico).

Los fármacos ansiolíticos más utilizados actúan en los circuitos neurales que utilizan el neurotransmisor GABA (potenciando el efecto inhibidor del GABA). Los fármacos antipsicóticos afectan fundamentalmente las vías nerviosas que utilizan el neurotransmisor dopamina.

La **Psicofarmacología** ha proporcionado aportaciones al estudio de las bases neuroquímicas de los trastornos psiquiátricos, contribuyendo a esclarecer interacciones existentes entre el SN y la conducta.

Las **enfermedades neurodegenerativas** entre las que se encuentran el Parkinson, el Alzheimer y la esclerosis múltiple.

Los síntomas más característicos del Parkinson son los trastornos motores, pero también cursa con un deterioro mental progresivo que acaba en demencia (niveles bajos de dopamina en la sustancia negra, el cuerpo estriado y el sistema límbico entre otros).

La enfermedad de Alzheimer tiene como síntomas tempranos la pérdida de memoria, sobre todo de los hechos recientes, posteriormente cursando con un deterioro progresivo de las capacidades mentales que finaliza con demencia (causa desconocida, pero bajos niveles del neurotransmisor acetilcolina en algunos núcleos y estructuras encefálicas).

La esclerosis múltiple se caracteriza por la destrucción de la vaina de la mielina que rodea los axones, fundamental para la transmisión de información en el SN. Es el propio sistema inmune del individuo el que destruye la sustancia. Los síntomas de la enfermedad dependen de la región afectada, siendo los más habituales trastornos visuales y motores. En estos tres casos hay alteraciones en el funcionamiento del SN y por tanto, se puede y se altera nuestra conducta.

-Depresión: serotonina

-ansiedad: GABA
-esquizofrenia: dopamina
-Parkinson: dopamina
-Alzheimer: acetilcolina
-agresividad: adrenalina

Eric Kandel ha demostrado que los procesos como **el aprendizaje y la memoria** podían explicarse por cambios moleculares en los sistemas de comunicación entre neuronas, que pueden dificultar o facilitar el posterior paso de información por estos sistemas. Entre estos cambios se encuentran el aumento de los campos dendríticos de las neuronas de la corteza cerebral, cambios en la magnitud de los potenciales postsinápticos y un aumento de las densidades postsinápticas, lo que parece indicar un reforzamiento de las sinapsis que habían sido previamente utilizadas. En los procesos de aprendizaje y memoria también han sido implicadas diversas regiones encefálicas, como la amígdala, la formación hipocampal y diversas áreas de la corteza cerebral, así como diferentes neurotransmisores y neuromoduladores. La acetilcolina, la serotonina, la dopamina y la adrenalina son otros neurotransmisores también implicados en la regulación de estos procesos. Las hormonas del sistema endocrino también son capaces de modular estos procesos y que muchos otros neurontransmisores y neuropéptidos participen en ellos.

El aprendizaje proporciona el medio externo por el que el individuo puede expresar conductas que le pueden reportar beneficios o consecuencias favorables.

Cuando esto ocurre se activan los **circuitos neurales de refuerzo** (vías nerviosas) – comida, bebida, conducta sexual, drogas.

Cuya función principal es determinar cuáles de nuestras conductas tienen consecuencias favorables, en cuyo caso, se ponen en marcha mecanismos para que halla mas probabilidades de manifestar la conducta.

Entre las estructuras neurales pertenecientes a este circuito se encuentran:

- la corteza prefrontal
- los núcleos caudado y putamen
- el núcleo accumbens
- la amígdala
- la sustancia negra
- el locus coeruleus
- el área tegmental ventral.

La activación de los circuitos del refuerzo es producida por la presencia de estímulos que son reforzantes naturales y que constituyen la base de las conductas motivadas (comida, relaciones sexuales, etc.).

Estos circuitos neurales también son activados por sustancias de abuso (drogas). Ej. La liberación de la dopamina en alguna de las regiones, ha sido relacionada con las propiedades reforzantes del abuso de drogas. En estos efectos también parecen participar otras sustancias neuroactivas como los opioides endógenos y el glutamato. (Fig. 26.8) (Resumen pag 1106)

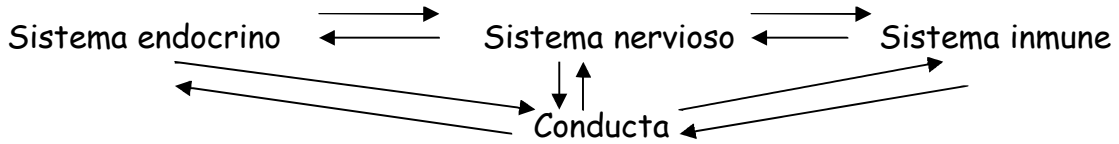
Interacciones entre el Sistema Nervioso, el Sistema Endocrino, el Sistema Inmune y la Conducta: La Psiconeuroinmunología

Hasta la década de los años 50 el estudio del sistema inmune se centraba en las interacciones entre las diferentes células inmunitarias y en la forma en que unas células regulaban la actividad de las demás dentro del propio sistema.

Pero los procesos inmunitarios no pueden ser estudiados de forma aislada como si fueran totalmente independientes y autónomos sin considerar al organismo y el medio externo en que éste se desenvuelve, así como el medio interno en el que estos procesos tienen lugar.

Este cambio de planteamiento desencadenó a finales de los 70 el nacimiento de un nuevo campo de estudio interdisciplinar, la **Psiconeuroinmunología**, cuyo objeto de estudio son las interrelaciones que se establecen entre el SN, el Sistema Inmune, el Sistema Endocrino y la conducta. La principal premisa que asume es que el SN, el sistema endocrino y el sistema inmune constituyen un único e integrado sistema de defensa, cuyo objetivo es el logro de los fines adaptativos del individuo que garantizan su supervivencia y reproducción. Cada uno de los componentes de este sistema integrado desempeña funciones especializadas, y también recibe y responde a la información procedente de los demás componentes del sistema. El sistema inmune podría desempeñar un papel similar al de un receptor sensorial que estaría especializado en el reconocimiento y en la respuesta a los agentes extraños al organismo, información que comunicaría al SN para su conocimiento.

Existe una regulación nerviosa y endocrina de las respuestas del sistema inmune y, viceversa, los acontecimientos que ocurren como parte de las respuestas defensivas del sistema inmune pueden afectar la actividad del SN y del sistema endocrino. Igualmente los factores psicológicos/conductuales pueden afectar a la actividad del sistema inmune, y este, a su vez, es capaz de modular la conducta.



Una Visión General del Sistema Inmune

Los agentes potencialmente nocivos para el individuo proceden del medio ambiente externo y de su propio medio interno. En el constante proceso de renovación celular muchas células envejecen y otras mueren y, en ocasiones, algunas células crecen descontroladamente y se vuelven tumorales.

El organismo dispone de mecanismos de defensa contra estos agentes, que le mantienen a salvo de enfermedades. Las respuestas defensivas contra estos agentes extraños se consideran una parte esencial de la **homeostasis**, pues aseguran la integridad del medio interno ante agentes nocivos como bacterias, hongos, virus y parásitos y ante enemigos internos como las células tumorales.

Es el sistema inmune el encargado de desencadenar las respuestas de defensa ante los agentes extraños, éste se encuentra diseminado por todo el organismo y que permanece en un constante estado de alerta. Comprende una serie de órganos

y tejidos que reciben en nombre de linfoides y que funcionan de forma integrada.
Los **órganos linfoides primarios**:

- el **timo**
- la **médula ósea**:
  - — las células inmunitarias
  - — los glóbulos blancos o leucocitos
  - — el resto de las células sanguíneas. (Cuadro 26.1)

En los **órganos linfoides secundarios** :

- **bazo**
- **sistema linfático** (Fig. 26.2)

Definiciones de las diferentes células sanguíneas:

Glóbulos Rojos: Tipo de célula sanguínea denominada también glóbulo rojo o hematíe que carece de núcleo y que transporta oxígeno y dióxido de carbono entre la sangre y los tejidos corporales.

Plaqueta: Fragmento celular presente en la sangre que no tiene núcleo y que participa en la coagulación sanguínea.

Glóbulos blancos o leucocitos: Linfocitos, Monocitos/Macrófagos, Granulocitos

Leucocitos: Tipo de célula sanguínea conocida también como glóbulo blanco que constituye aproximadamente el 1% del total de células sanguíneas. Los leucocitos son las células inmunitarias e incluyen a los linfocitos, monocitos y granulocitos.

Linfocito: Tipo de leucocito implicado en la respuesta inmune específica y que constituye alrededor del 25% del total de leucocitos. Es el leucocito más pequeño, existiendo dos tipos principales, el linfocito B y el linfocito T. Pertenece al grupo de los leucocitos mononucleares.

Linfocito B: Tipo de linfocito derivado de las célula madre de la médula ósea que en contacto con el antígeno desencadena la respuesta inmune mediada por anticuerpos.

Linfocito T: Tipo de linfocito que adquiere su estructura y función características en el timo y que en contacto con el antígeno desencadena la respuesta inmune mediada por células. Entre los diferentes tipos de linfocitos T se encuentran los linfocitos T citotóxicos, colaboradores y supresores.

Monocito: Tipo de leucocito que representa entre el 3-8% del total de leucocitos que se convierte en macrófago en contacto con un agente extraño. Pertenece al grupo de los leucocitos mononucleares.

Macrófago: Es un tipo de leucocito (monocito) que aumenta de tamaño cuando entra en contacto con un agente extraño al que destruye por fagocitosis, siendo además una célula presentadora de antígeno para los linfocitos T.

Granulocito: Tipo de leucocitos que presentan gránulos en el citoplasma y que se clasifican según sus propiedades de coloración en neutrófilos, eosinófilos y basófilos.

Neutrófilos: Tipo de leucocito que pertenece al grupo de los granulocitos que se tiñe fácilmente con colorantes neutros. Destruye a los agentes extraños por fagocitosis, constituyendo entre el 60-70% del total de leucocitos. Por su núcleo multilobulado se denomina leucocito polimorfonuclear.

Eosinófilos: Tipo de leucocito perteneciente al grupo de los granulocitos que se tiñe fácilmente con el colorante eosina. Constituyen aproximadamente el 2-4% de los leucocitos y están relacionados con las infecciones por parásitos, siendo más numerosos en los sistemas digestivo y respiratorio.

Basófilos: Tipo de leucocito perteneciente al grupo de los granulocitos que constituye aproximadamente el 0.5-1% del total de leucocitos y que está implicado en la respuesta inflamatoria de los tejidos. Reciben ese nombre porque se tiñen fácilmente con colorantes básicos.

Todos los seres vivos son capaces de detectar y rechazar los agentes extraños, para ello se dan diferentes respuestas:

respuesta inespecífica (respuesta general rápida)

respuesta inmune específica o adaptativa. (más lento)

En la **respuesta inespecífica** no existe un reconocimiento específico de cada uno por separado, sino un reconocimiento global de todos los agentes extraños, por lo que tampoco existe una respuesta específica para cada uno sino una

respuesta que es común para todos. Es una respuesta rápida que desempeña un papel fundamental en la fase inicial de defensa y que se desencadena ante la mayor parte de los microorganismos invasores.

En la respuesta inmune específica o adaptativa, existen mecanismos de reconocimiento específicos de un determinado agente y respuestas específicas contra ese agente, esta es la que se llama **respuesta inmune**, se trata de una respuesta que requiere un cierto tiempo para su puesta en funcionamiento, la utilidad de la respuesta inespecífica es evidente, siendo dos estrategias de defensa que se ponen en marcha de forma integrada y en las que participan muchas células inmunitarias que cooperan entre si para contrarrestar al invasor. (Cuadro 26.3):

Las Respuestas de defensa del organismo: la respuesta inespecífica:

1) barreras anátomicas. Constituyen barreras físicas (piel, membrana cutánea, membrana mucosa) que protegen al organismo de la invasión de agentes extraños

2) respuesta inflamatoria si las barreras anatómicas han sido superadas.

3) interferones

4) el sistema de complemento; formado por proteínas que se encuentran en el plasma, y una vez activada, actúan como enzimas formando una cascada de reacciones químicas.

5) células asesinas)

La Respuesta Inmune Específica

La respuesta inmune específica puede ser provocada por la presencia de cualquier molécula que sea reconocida como extraña para el organismo, pudiendo proceder tanto del exterior como del interior del organismo.

Recibe el nombre de **antígeno** cualquier molécula que, dentro del organismo pueda ser reconocida por el sistema inmune y sea capaz de desencadenar una respuesta de éste sistema. Si las respuestas desencadenadas por el sistema inmune no son las adecuadas en cada situación, puede dar lugar a diferentes tipos de trastornos.

Moléculas que no son nocivas para el organismo, en algunas ocasiones, se convierten en antígenos provocando una respuesta del sistema inmune, esto sucede con las **alergias**.

En las **enfermedades autoinmunes**, algunas moléculas propias del organismo son consideradas moléculas extrañas, convirtiéndose en antígenos que el sistema inmune ataca y destruye. Entre estas enfermedades se encuentran la miastenia gris, la diabetes insulina dependiente o tipo I o la esclerosis múltiple. (Tabla 26.1)

La respuesta inmune específica se caracteriza

- **Especifidad**: reconoce de forma particular a un determinado antígeno
- **Eficacia:** se ponen en marcha respuestas específicas contra ese antígeno
- **memoria inmunológica**, ya que la exposición a un determinado antígeno protege al organismo durante años e incluso toda la vida del individuo a exposiciones posteriores a ese agente.

Las principales células inmunitarias mediadoras de la respuesta inmune específica son:

- los **linfocitos B** –células B (respuesta mediada por anticuerpos) médula osea-son proteinas
- los **linfocitos T- células T**. (respuesta mediada por células) timo (Fig. 26.10)

La respuesta mediada por anticuerpos (linfocitos B)

Este tipo de respuesta inmune recibe el nombre de **inmunidad humoral**, pues tiene lugar en los humores o líquidos corporales en los que se encuentra la sangre. Esta respuesta esta mediada por los linfocitos B, estos no atacan directamente sino que producen unas moléculas denominadas **anticuerpos**, que se enfrentan a él y activan diversos mecanismos que desencadenan su destrucción. Los anticuerpos son proteínas que reconocen de forma específica a los antígenos o cuerpos extraños al organismo, los que no son reconocidos como propios (llave-cerradura). Los anticuerpos son particularmente activos contra las bacterias, los virus y las sustancias tóxicas que estos producen.

Las células inmunitarias responsables de la respuesta inmune mediada por los anticuerpos son los linfocitos B. Existe una gran variedad de linfocitos B por el organismo, siendo cada uno de ellos capaz de reconocer un antígeno específico, pues portan en sus membranas celulares diferentes tipos de receptores.

Cuando un linfocito B reconoce un determinado antígeno, es decir, posee un receptor cuya estructura molecular es complementaria a la del antígeno, establece una unión con el que es similar a la que forman los neurotransmisores y sus receptores en el SN.

Esta unión produce la activación de ese linfocito B, que aumenta de tamaño y sufre sucesivas divisiones celulares dando origen a dos tipos de células hijas:

- las **células plasmáticas** (viven unos pocos días) salen de forma masiva
- las **células de memoria.** (permanenecen en los tejidos linfoides, con una vida media más larga = a la vida del organismo)solamente salen cuando vuelver a reconocer un antígeno

Aunque ambos tipos producen anticuerpos, las células plasmáticas son las responsables de la producción masiva de anticuerpos contra el antígeno específico. Los anticuerpos liberados al exterior celular pasan al plasma sanguíneo (anticuerpos circulantes) donde se unen a los antígenos formados por el **complejo antígeno-anticuerpo** que pone en marcha diferentes mecanismos para contrarrestar al invasor.

Las células de memoria no secretan anticuerpos por sí mismas, sino sólo cuando son nuevamente expuestas al mismo antígeno, lo que induce su diferenciación a células plasmáticas productoras de anticuerpos. Las células de memoria son las responsables de desencadenar una respuesta inmune rápida ante una nueva invasión del mismo agente y que esta rápida respuesta es la base de la memoria inmunológica. (Fig. 26.11) (Cuadro 26.4)

Inmunoglobulina A (IgA).	Tipo de anticuerpo asociado a la respuesta inmune en las *membranas mucosas, las lágrimas y la saliva.*
Inmunoglobulina D (IgD).	Tipo de anticuerpo que se encuentra presente principalmente en la membrana celular de los linfocitos B y que desempeña un importante papel en su proliferación y *diferenciación tras el reconocimiento del antígeno.*
Inmunoglobulina E (IgE).	Tipo de anticuerpo implicado en la respuesta inmune contra los antígenos presentes en el *tracto gastrointestinal* y que también interviene en las *reacciones alérgicas.*
Inmunoglobulina G (IgG).	Tipo de anticuerpo que constituye aproximadamente el 75% de los anticuerpos circulantes, siendo el anticuerpo predominante en la respuesta inmune secundaria. Denominada también gammaglobulina.
Inmunoglobulina M (IgM).	Tipo de anticuerpo circulante con una *vida media relativamente corta que es secretado como primera respuesta al antígeno*

La Respuesta mediada por células (malaria –tubercolosis)

Existe otro tipo de respuesta inmune específica que no esta mediada por anticuerpos, sino por <u>células que atacan de una forma más directa al agente extraño</u>. Es un tipo de respuesta complementaria a la desencadenada por los linfocitos B, pues los anticuerpos no son capaces de proteger al organismo contra los agentes extraños en todas las situaciones.

Los microorganismos causantes de algunas enfermedades como la tuberculosis o la malaria, pasan rápidamente al interior celular donde establecen la infección, de forma que no pueden ser detectados por anticuerpos circulantes. El sistema inmune dispone de los **linfocitos T** para detectar estas células infectadas y destruirlas.

Los linfocitos T se encuentran por el organismo y poseen receptores en su superficie celular que están especializados en el reconocimiento de un determinado antígeno, existiendo millones de receptores diferentes. La estructura molecular del antígeno tiene que ser complementaria a la del receptor de un determinado linfocito T. Los receptores de los linfocitos T no son capaces de reconocer antígenos libres, sino que sólo reconocen y se unen a pequeños fragmentos del mismo; esta característica es útil si un virus ha infectado una célula y esta se ésta replicando en su interior, pues durante ese proceso algunos de los fragmentos del virus son exhibidos en la superficie de la célula infectada, pudiendo ser reconocidos por los linfocitos T. Los linfocitos T reconocen los antígenos ocultos en las células, actuando de forma coordinada con los linfocitos B, cuyos anticuerpos reconocen y contrarrestan los antígenos enteros libres. Los linfocitos T necesitan de otras células que les muestren los fragmentos de antígeno para poder reconocerlos, son las **células presentadoras de antígenos**; entre ellas se encuentran muchas células del organismo y células inmunitarias como los macrófagos y los linfocitos B.

El proceso de reconocimiento del antígeno por parte de los linfocitos T requiere que el fragmento del antígeno sea presentado por una **molécula propia** (o proteínas CMH) de estas células presentadoras de antígeno (Cuadro 26.5). Esta molécula propia también es reconocida por receptores específicos en la superficie celular del linfocito T. Así, mediante los distintos receptores que poseen los linfocitos T son capaces de reconocer a un determinado antígeno y a

una célula propia del organismo que, al estar infectada debe ser destruida. Si no ocurre este doble proceso de reconocimiento, el linfocito T no se activa.

La activación de linfocitos T desencadena sucesivas divisiones celulares que dan origen a dos tipos de células hijas:

- las **células activas**
- las **células de memoria**.

Los linfocitos T resultantes de estas divisiones celulares son las células idénticas al linfocito originalmente activado por el antígeno, por lo que destruirán todas las células infectadas por ese antígeno (eficacia y especificad de la respuesta inmune).

En la respuesta mediada por células también se producen células de memoria que pueden permanecer indefinidamente en el organismo y activarse ante la nueva presencia del antígeno (memoria inmunológica). (Fig. 26.12). Entre las células T activadas por la presencia del antígeno se encuentran diferentes tipos de linfocitos, algunos de los cuales desempeñan un papel fundamental en la proliferación y diferenciación de los linfocitos B a células plasmáticas productoras de anticuerpos y a las células de memoria. (Cuadro 26.6)

Linfocito de memoria.	Linfocito que guarda la memoria inmunológica del antígeno tras su primer contacto con él (respuesta primaria) y desencadena una respuesta rápida ante su presencia posterior (respuesta secundaria). Los linfocitos de memoria pueden ser linfocitos B, en cuyo caso desencadenará la producción de anticuerpos y linfocitos T.
Linfocito T citotóxico.	Es el linfocito T más sencillo que actúa destruyendo de forma directa o indirecta las células extrañas, tumorales o infectadas. Se le denomina también linfocito T asesino. Entre los receptores presentes en su membrana celular se encuentra el receptor CD8 que reconoce las proteínas CMH de clase I, fundamental para la activación de este tipo de linfocitos.
Linfocito T colaborador	Tipo de linfocito T que desempeña un papel fundamental en diferentes aspectos de la respuesta inmune como la proliferación y diferenciación de los linfocitos T citotóxicos y de los linfocitos B y, por tanto, en la producción de anticuerpos. Entre los receptores presentes en su membrana celular se encuentra el receptor de reconocimiento del antígeno y el receptor CD4 que reconoce las proteínas CMH de clase II.
Linfocito T supresor.	Tipo de linfocito T implicado en la supresión de la respuesta de los linfocitos B y T una vez controlado el antígeno.

Estos mecanismos se ponen en marcha de forma coordinada constituyendo una respuesta integrada del sistema inmune ante el invasor, en la que participan muchas células inmunitarias (Fig. 26.13) (Resumen Pág. 1125)

Interacciones entre el Sistema Nervioso, el Sistema Endocrino y el Sistema Inmune

El sistema inmune no es un sistema independiente con funcionamiento totalmente autónomo, sino que forma parte de un sistema integrado de defensa, junto con el SN y el sistema endocrino. El SN y el sistema endocrino pueden modular la actividad del sistema inmune y el sistema inmune también puede afectar la actividad de los sistemas mencionados, existiendo diversos mecanismos mediadores de esta interacción bidireccional.

Modulación de la Actividad del Sistema Inmune por Parte del Sistema Nervioso y del Sistema Endocrino

Uno de los primeros enfoques para aclarar la posible relación entre el SN y el Sistema inmune, fue comprobar si las lesiones en diferentes regiones del SN producían alteraciones de la función inmune.

Algunos estudios comprobaron que la lesión en diversas áreas del hipotálamo, en la amígdala y en el hipocampo, alteraban las respuestas del sistema inmune, ello llevo a pensar a la relación entre sistema inmune y sistema endocrino.

También hay que señalar la existencia de interacciones entre el SN autónomo y el sistema inmune; el sistema neuroendocrino es capaz de modular la actividad del sistema inmune mediante mecanismos que implican la liberación de neurotransmisores, hormonas y neuropéptidos. Entre estos mecanismos cabe destacar la liberación de neurotransmisores por parte del **SN autónomo** y la liberación de hormonas por el **sistema endocrino**.

Extres → simpático → infecciones

Existen **fibras nerviosas simpáticas** en los órganos linfoides, una vía de comunicación entre el SN y el sistema inmune a través del SN autónomo. Las inervaciones simpáticas de los tejidos linfoides se forman tempranamente en el curso del desarrollo y parecen disminuir en el otro extremo del ciclo vital. Tanto los órganos linfoides primarios (timo, médula ósea) como los secundarios (bazo, ganglios linfáticos y otros tejidos linfoides) están inervados por fibras nerviosas simpáticas noradrenérgicas que establecen contactos similares a la sinapsis con las células inmunitarias localizadas en estos órganos. Diversas células del sistema inmune poseen receptores noradrenérgicos.

El SN puede modular la actividad del sistema inmune mediante la vía mediada por **las hormonas del sistema endocrino**. Hay actividad inmunomoduladora en las hormonas producidas en el SNC (hipotálamo), así como en distintas glándulas del sistema endocrino. Las neurohormonas y las hormonas liberadas por las diferentes glándulas llegan a través de la sangre a los diferentes tejidos linfoides.

1. En la superficie de las células inmunitarias se han descubierto receptores para diferentes hormonas (la ACTH, las hormonas tiroideas, la GH, la prolactina (PRL), las hormonas esteroideas (sexuales y corticoesteroides), algunas catecolaminas y varios factores de liberación hipotalámicos. La interacción entre las hormonas y sus receptores en las células inmunitarias puede modular la función inmune alterando la actividad celular y la producción de sustancias químicas liberadas por células inmunitarias en el curso de las respuestas del sistema inmune.

Algunas hormonas parecen poseer:

- un efecto positivo produciendo la activación del sistema inmune, como la GH
- como los glucocorticoides, poseen un efecto inmunosupresor.

2. En las interacciones entre el SN y el sistema inmune también se han localizado receptores para **otros neurotransmisores** en las células inmunitarias, entre los que se encuentran la serotonina, la dopamina y la acetilcolina. En las

interacciones entre los neurotransmisores y las células inmunitarias, los neurotransmisores pueden actuar de forma directa sobre ellas y liberando moléculas que actúan de intermediarias entre los terminales nerviosos y las células inmunitarias.

3. El SN pude modular la función inmune mediante la liberación de **neuropéptidos (endorfinas).** Se ha descubierto la presencia de péptidos, de fibras nerviosas que liberan péptidos y de receptores para estas sustancias en algunos órganos linfoides como el timo, el bazo, los ganglios linfáticos y el tejido linfoide del intestino.

Cabe destacar los péptidos opioides endógenos, como las encefalinas y las endorfinas, localizándose receptores para estas sustancias en diferentes componentes del sistema inmune (linfocitos, granulocitos, monocitos y sistema del complemento); éstos parecen modular las respuestas del sistema inmune pudiendo producir una estimulación de la función inmune o lo contrario, la inmunosupresión. Las encefalinas parecen tener un efecto estimulador a dosis bajas y un efecto inmunosupresor a dosis altas.

Los macrófagos, los linfocitos y las células asesinas son muy sensibles a la acción de estas sustancias. La administración de sustancias opiáceas puede afectar las respuestas del sistema inmune desencadenando, mediante su efecto en el SNC, diversos mecanismos inmunosupresores.

Modulación de la Actividad del Sistema Nervioso y del Sistema Endocrino por Parte del Sistema Inmune

La activación del sistema inmune ante la presencia de extraños es comunicada al SN para que éste pueda coordinar las respuestas metabólicas, endocrinas y conductuales necesarias para restaurar la homeostasis que el microorganismo ha puesto en peligro. Se considera que el hipotálamo es el centro encefálico fundamental en la comunicación que establece entre el sistema inmune, el SN y el sistema endocrino, integrando las respuestas emitidas por estos sistemas.

En las respuestas desencadenadas por el sistema inmune, las células inmunitarias liberan diversas sustancias químicas cuya función es regular las interacciones que tienen lugar entre ellas para actuar de forma coordinada.

Estas sustancias se denominan en función de su procedencia;

- **interleucinas**, si son liberadas por leucocitos,
- **linfocinas** si son liberadas por linfocitos
- **monocinas** si son liberadas por monocitos/macrófagos.
- Como estas sustancias también son liberadas por otras células del organismo y como también se encuentran en el SN, se les puso el nombre más genérico de **citocinas**. (Cuadro 26.7)

Las citocinas tienen un papel regulador entre las células del sistema inmune y pueden modular el funcionamiento del SN y del sistema endocrino, produciendo cambios en la actividad nerviosa y hormonal.

Las citocinas son los principales mensajeros químicos liberados por el sistema inmune para transmitir información al SN y al sistema endocrino, siendo capaces de afectar a complejos circuitos neurales implicados en la regulación de

funciones fisiológicas y de diversos aspectos de la conducta. Se han descubierto **receptores de citocinas** en diferentes partes del SN y sistema endocrino Ej.: Interleucina (IL -1), las más estudiadas (Pág. 1130)

En la década de los 80 se descubrió que las células del sistema inmune (principalmente linfocitos y macrófagos) también liberaban **péptidos, hormonas y neurotransmisores**, entre los que se encuentran los péptidos opioides endógenos, la ACTH, la sustancia P, la serotonina, la noradrenalina y la acetilcolina.

Estos péptidos y hormonas liberados desde las células inmunitarias pueden modular la actividad del SNC, del SN autónomo y del sistema endocrino, pudiendo constituir otra vía de comunicación entre el sistema inmune y el SN que utiliza el mismo lenguaje químico y que se sumaría a la vía principal de comunicación mediada por las citocinas. (Fig. 26.14) (Resumen Pág. 1132)

Interacciones entre el Sistema Inmune y la Conducta

Al igual que se dan interacciones entre los otros tres sistemas, se establecen relaciones bidireccionales entre el sistema inmune y la conducta, de forma que los factores conductuales pueden afectar la función inmune y, al contrario, las sustancias químicas liberadas durante las respuestas del sistema inmune son capaces de modular la conducta.

Modulación de la Conducta por parte del Sistema Inmune

La implicación de las citocinas liberadas por el sistema inmune en la regulación de la conducta es un importante foco de atención de la psiconeuroinmunología. Los estudios realizados han puesto de manifiesto que las citocinas pueden modular diversos aspectos de la conducta, produciendo entre otros efectos:

- disminución de la actividad general, de la ingesta de comida, de la actividad exploratoria de su medio ambiente
- una inhibición de la conducta sexual
- empeoramiento del aprendizaje y de la memoria
- síntomas de ansiedad.

Durante el desarrollo de un proceso infeccioso, el individuo enfermo muestra a nivel conductual una serie de alteraciones.

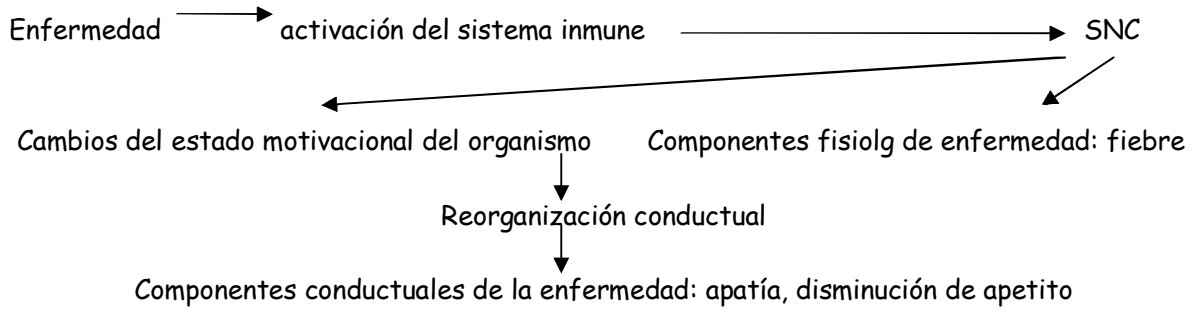
Se sabe que estos síntomas pueden ser inducidos por las citocinas liberadas por las células inmunitarias mediante su efecto en el SNC.

Por ello, se ha planteado que la disminución de las actividades conductuales que se produce en los sujetos enfermos podría ser una estrategia altamente organizada, importante para la supervivencia del organismo, que reflejaría la **reorganización a nivel central del estado motivacional** del sujeto enfermo. (Un estado motivacional compite con otros por su expresión conductual).

La reorganización del estado motivacional del organismo de un sujeto enfermo, le permitiría enfrentarse con mayor eficacia a los agentes extraños al redistribuir sus limitados recursos y relegar determinadas conductas, por el momento, a segundo plano.

Si por ejemplo, la situación cambiara y se produjera un incendio, se alterarían nuevamente las prioridades para permitir al sujeto expresar otro tipo de conductas, como la de huida.

Este cambio de prioridades no podría producirse, si la causa de los cambios conductuales del sujeto enfermo fuera debida a un estado de debilitamiento general (aunque también podría darse). De esta forma, durante la enfermedad, la citocinas actúan como señales endógenas en el encéfalo para activar las estructuras nerviosas implicadas en la regulación, tanto de los componentes fisiológicos de la enfermedad (ej.: fiebre) como de sus componentes subjetivos y conductuales (Fig. 26.15)



El uso clínico de algunas citocinas para el tratamiento de infecciones virales y tumores malignos ha puesto de manifiesto que estas sustancias sobre la conducta ejercen el desarrollo de **desórdenes cognitivos y psiquiátricos**, desde sutiles empeoramientos de la atención y de la memoria, a delirium y psicosis, también síntomas como disforia, apatía, fatiga, etc. Aunque no es fácil delimitar si estos efectos son consecuencia de las citosinas, el hecho de que a la interrupción del tratamiento desaparezcan los síntomas es bastante significativo. Parece que las interleucinas Il -1 están implicadas en los procesos de aprendizaje y en los mecanismos de formación de memoria en el hipocampo.

Las citocinas, al igual que diversos neuropéptidos, hormonas y neurotransmisores, pueden participar en la regulación de las **funciones adaptativas del organismo**, siendo integradas por el sistema límbico y el hipotálamo. Algunas de ellas afectan diferentes aspectos de la conducta, el estado de ánimo e, incluso, las capacidades cognitivas, por lo que su papel no se restringe sólo a aquellas situaciones en las que el sistema inmune ha sido activado. Por lo tanto las citocinas son unas sustancias químicas capaces de modular la conducta, al igual que otras sustancias.

Modulación Conductual de la Actividad del Sistema Inmune

La actividad del sistema inmune puede ser alterada mediante **comportamientos condicionados**.

En los trabajos realizados se utilizo un antígeno para desencadenar una respuesta inmune, que no se producía cuando se presentaba un estímulo neutro en vez de un antígeno. Lo interesante fue comprobar que la simple presentación del estimulo neutro era capaz de desencadenar una respuesta inmune, si ese estímulo neutro era previamente presentado junto con el antígeno. Los estudios demostraron que las respuestas del sistema inmune, como otras respuestas fisiológicas y conductuales, podían ser moduladas por procesos de condicionamiento. Posteriores trabajos utilizaron estímulos neutros, asociados a drogas inmunosupresoras, logrando producir una disminución de la respuesta inmune ante la simple presentación del estímulo neutro.

Estos descubrimientos pusieron de manifiesto que los procesos inmunes podían ser estimulados o inhibidos mediante comportamientos condicionados, planteando la posibilidad de utilizar el condicionamiento de la respuesta inmune como tratamiento de algunas enfermedades causadas por disfunciones inmunológicas, por ejemplo, podría utilizarse la inmunosupresión condicionada para inhibir la actividad del sistema inmune de las enfermedades autoinmunes. En este contexto, diferentes situaciones de condicionamiento podrían generar diferentes patrones de respuestas neurales, autónomas y endocrinas e influir de forma diferente la función inmune.

En algunos **trastornos psicológicos/psiquiátricos** existe alteración de sistema inmune. Algunas enfermedades psiquiátricas han sido relacionadas con estados de inmunosupresión, por tanto, con un mayor riesgo de sufrir enfermedades.

- los trastornos depresivos han sido relacionados con:
  - disminución de algunos parámetros de la función inmune
    - como bajos niveles de linfocitos T y B
    - una disminución de la actividad de las células asesinas.
    - En muchos de estos trastornos se da una activación del eje hipotálamo – hipofisiario – adrenal y la consiguiente elevación de hormonas en las concentraciones sanguíneas, (destaca el cortisol).

El estado inmunosuprimido de pacientes depresivos ayuda a entender más fácilmente el aumento de la incidencia de enfermedades víricas y de tipo tumoral en enfermos deprimidos.

- sujetos esquizofrénicos
  - aumento en la actividad del sistema inmune
    - aumento de la actividad de las células asesinas
    - Aumento del número de linfocitos B y T colaboradores. Hay una hipótesis que se basa en que en los sujetos que muestran una elevada presencia de anticuerpos podrían estimular de forma excesiva los receptores cerebrales de dopamina (DA).

En algunos de estos trastornos se han encontrado también perfiles alterados de citocinas, además de alteraciones en diversos sistemas de neurotransmisores, péptidos y hormonas.

Algunas funciones fisiológicas del organismo que se encuentran bajo el control del SN autónomo, como la presión arterial, pueden ser reguladas por medio de **técnicas con un enfoque conductual** (meditación, biofeedback, etc.) Estas técnicas han demostrado producir cambios en la actividad nerviosa y hormonal, lo que proporciona el medio por el que influyen a la función inmune.

Las **características de la conducta y de la personalidad** de los individuos y los **estados afectivos o emocionales** pueden modular también el estado funcional del sistema inmune. Es bien sabido que algunas personas muestran más facilidad que otras para recuperarse de enfermedades infecciosas, procesos alérgicos, etc. que en mayor o menor medida son consecuencia de alteración de los mecanismos inmunológicos.

Una de las últimas áreas que se esta estudiando es el papel de que los **factores psicológicos y sociales** pueden desempeñar en la progresión o remisión de algunas enfermedades. Algunos estudios indican una mayor tasa de supervivencia de sujetos con melanoma maligno en fase de metástasis y de mujeres con cáncer de mama que habían recibido psicoterapia o formación en técnicas de relajación, etc. los sentimientos de indefensión, desesperanza, ansiedad, fatalismo o aceptación estoica han sido asociados con una progresión más rápida del cáncer.

Diferentes factores psicológicos y sociales pueden afectar el **estado emocional** del individuo, en cuya regulación desempeña un papel importante el **sistema límbico**. El ejemplo más representativo de que los factores psicosociales pueden alterar las respuestas del sistema inmune está constituido por las respuestas que el organismo da ante el estrés. (Resumen Pág. 1137)

Las respuestas del organismo ante el estrés: un ejemplo de las interacciones entre la conducta, el sistema nervioso, el sistema endocrino y el sistema inmune

Las condiciones psicológico – conductuales pueden regular la función inmune. En el estudio de Kiecolt – Glaser y cols. Se comprobó una mayor susceptibilidad a las infecciones en los estudiantes de medicina cuando se encontraban en época de exámenes.

Una gran variedad de **acontecimientos psicosociales**, que son percibidos como **estresantes** por el organismo, pueden producir alteraciones en la función inmune. Una misma situación puede ser estresante para un individuo mientras que para otro no, por lo que el factor determinante es la apreciación que el sujeto haga de esa situación y no la situación en si misma. Son muy diversos los factores psicológicos y sociales que pueden caracterizarse como estresantes. Se ha comprobado que en situaciones de estrés puede darse una activación del sistema inmune, si el estrés es intenso y prolongado, se produce la inmunosupresión. Los efectos inmunosupresores producidos por estrés afectan tanto a la respuesta específica como a la respuesta inespecífica y entre ellos se encuentran, a título ilustrativo, una disminución de la actividad de las células asesinas, de número de linfocitos y de la actividad de los linfocitos T citotóxicos, una disminución de los niveles plasmáticos de las proteínas del sistema de complemento, una disminución de la fagocitosis de macrófagos y una disminución de la producción de anticuerpos.

En las situaciones de estrés, los individuos parecen ser más suscepetibles a diversas infecciones o al cáncer, por lo que se ha planteado que las experiencias de vida estresantes podrían afectar al estado de salud del individuo, al alterar la función inmune.

En las situaciones de estrés se produce la **activación del eje hipotalámico – hipofisiario – adrenal (HHA)** con la consiguiente elevación de los niveles de ciertas hormonas como la CRH, la ACTH y los glucocorticoides, así como una **activación del SN simpático** que libera catecolaminas.

La activación del HHA parece constituir un mecanismo de regulación de la función inmune por parte del SN para evitar que una excesiva activación del sistema inmune pueda poner en peligro la homeostasis.

En situaciones de estrés, la liberación prolongada de estas hormonas puede llegar a producir un estado inmunosuprimido. Se considera que los glucocorticoides constituyen uno de los principales mecanismos mediadores de la inmunosupresión producida por estrés. Algo similar podría decirse con relación a las catecolaminas liberadas por la médula adrenal (Fig. 26.17).

En situaciones de estrés también son liberadas otras hormonas, como las **endorfinas,** las **encefalinas** y la **prolactina**.

Los péptidos opioides endógenos parecen ejercer a dosis altas, efectos inmunosupresores, mientras que el papel de la prolactina podría ser el de restablecer la inmunosupresión producida por las otras hormonas que son liberadas en estas situaciones.

Un factor muy importante es que es la apreciación del sujeto de un estímulo como estresante el que es traducido como tal, los estímulos percibidos como estresantes producen modificaciones en la actividad de sistemas de neurotransmisores, neuropéptidos y hormonas, pudiendo afectar el **estado emocional** del individuo, en cuya regulación desempeña un papel fundamental el **sistema límbico**.

La existencia de esas conexiones nerviosas (en el sistema límbico) proporciona el medio por el que las situaciones percibidas como estresantes pueden producir cambios en la actividad del SN autónomo y del sistema endocrino, que constituyen a su vez, dos importantes vías de comunicación con el sistema inmune. Por lo tanto, los factores psicosociales percibidos como estresantes pueden alterar la función inmune y, por tanto, afectar a la salud del individuo al aumentar la susceptibilidad a las enfermedades.

El SN, el sistema endocrino y el sistema inmune, constituyen un único e integrado sistema de defensa, cuyas células liberan citosinas, hormonas, neuropéptidos y neurotransmisores y en las que se han localizado receptores para todas estas sustancias. El hecho de compartir con estos mediadores químicos hace posible que estos diferentes sistemas puedan comunicarse y responder a las señales procedentes de los demás, de una manera selectiva e integrada, para lograr la adaptación del individuo a su medio ambiente y el equilibrio del medio interno, lo que garantiza su supervivencia y reproducción, y en definitiva, la perpetuación de los genes.