



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**“EL SISTEMA INMUNOLÓGICO Y SU INTERRELACIÓN CON LOS SISTEMAS
NEUROLÓGICO Y ENDOCRINO. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**

TESINA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACOBIOLOGA

PRESENTA:

DIANA ARACELI ARMENTA PÉREZ

ASESOR DE TESINA:

M.C. MARÍA REBECA TINOCO MARTÍNEZ

MORELIA, MICHOACÁN., JUNIO DE 2013.



DEDICATORIA

A DIOS:

Por su infinita bondad y amor para conmigo.

A MIS PADRES:

Por apoyarme en todo momento, por sus consejos, sus valores, por su grandes esfuerzos y porque en gran parte gracias a ustedes, hoy puedo ver alcanzada mi meta, ya que siempre estuvieron impulsándome en los momentos más difíciles de mi carrera, y porque el orgullo que sienten por mí, fue lo que me hizo ir hasta el final, pero más que nada, por su amor.

A MIS HERMANOS:

Porque siempre me han apoyado, por sus consejos, su paciencia, su alegría y su cariño.

A MI ASESORA DE TESIS:

Agradezco de manera muy especial y sincera a la M.C. María Rebeca Tinoco Martínez, por aceptarme para realizar esta tesina bajo su asesoría. Porque en cada momento conté con su apoyo, su disponibilidad y amabilidad. Estrecho mi profunda admiración como profesionista y como el gran ser humano que es usted.

A MIS PROFESORES REVISORES DE TESINA:

Quiero externar mis más sinceros agradecimientos al D.C. Daniel Godínez Hernández, a la E.B.C. Virginia Campos Cabrera, a la Q.F.B. Patricia Yazmín Figueroa Chávez, a la Q.F.B. Judith Ayala García y a la Q.F.B. Rosa Elena Torres Ruíz, por aceptar ser mis revisores de tesina y por su gran amabilidad y disponibilidad para colaborar en todo momento conmigo.

A MIS PROFESORES:

A todos y cada uno de ustedes porque me han acompañado durante esta etapa de mi vida, brindándome siempre su orientación con profesionalismo ético en la adquisición de conocimientos y afianzando mi formación como profesionista.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	8
MARCO TEÓRICO	10
CAPÍTULO I.....	10
SISTEMA INMUNOLÓGICO	10
1.1. INMUNIDAD INNATA Y ESPECÍFICA (ADAPTATIVA)	12
1.1.1. Inmunidad innata (natural o nativa).....	12
1.1.2. Inmunidad específica (adaptativa).....	12
1.1.2.1. Tipos de respuesta inmunitaria específica	15
1.1.2.1.1. Inmunidad activa	15
1.1.2.1.2. Inmunidad pasiva.....	16
1.1.2.1.3. Inmunidad humoral	17
1.1.2.1.4. Inmunidad mediada por células.....	17
1.2. FASES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA.....	19
1.2.1. Fase de reconocimiento.....	20
1.2.2. Fase de activación	20
1.2.3. Fase efectora	21
1.3. CÉLULAS Y TEJIDOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO	22
1.3.1. Linfocitos.....	24
1.3.1.1. Respuestas linfocitarias a los antígenos: cambios morfológicos y destino de los linfocitos activados.....	27
1.3.2. Fagocitos mononucleares	31
1.3.2.1. Desarrollo	32
1.3.2.2. Activación y función	32
1.3.3. Células dendríticas	35
1.3.4. Granulocitos.....	36
1.4. ANATOMÍA FUNCIONAL DE LOS TEJIDOS LINFOIDES.....	37
1.4.1. Médula ósea	38
1.4.2. El timo	40
1.4.3. Ganglios linfáticos	41
1.4.4. El bazo	43

1.4.5. Otros tejidos linfoides periféricos	45
1.5. CITOCINAS (MEDIADORES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA)	45
CAPÍTULO II	47
SISTEMA NEUROLÓGICO (SISTEMA NERVIOSO)	47
2.1. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	47
2.1.1. Encéfalo.....	48
2.1.2. Médula espinal.....	51
2.1.3. Meninges	52
2.1.4. Líquido cefalorraquídeo o cerebrospinal (LCR)	52
2.2. SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO.....	53
2.2.1. Componentes funcionales de los nervios	53
2.2.2. Nervios craneales	54
2.2.3. Nervios raquídeos.....	57
2.2.4. Distribución de los nervios raquídeos y periféricos.....	57
2.2.5. Características de los nervios periféricos	59
2.3. SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO.....	60
2.3.1. Sistema simpático.....	61
2.3.2. Sistema parasimpático.....	62
2.3.3. Fibras adrenérgicas y colinérgicas	62
2.4. HISTOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO	63
2.4.1. Función de las neuronas.....	65
2.4.2. Terminaciones nerviosas	66
2.5. NEUROGLIA.....	69
2.6. DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO	70
CAPÍTULO III	71
SISTEMA ENDOCRINO.....	71
3.1. EVOLUCIÓN DEL SISTEMA ENDOCRINO	72
3.1.1. Evolución de hormonas y receptores.....	72
3.2. HORMONAS: ACCIONES ENDOCRINAS, PARACRINAS Y AUTOCRINAS.....	72
3.3. COMPOSICIÓN QUÍMICA DE LAS HORMONAS.....	74
3.4. RELACIONES ENTRE HORMONAS Y OTRAS MOLÉCULAS DE SEÑALIZACIÓN	74
3.4.1. Neurotransmisores y hormonas	74

3.4.2. Vitaminas y hormonas.....	75
3.4.3. Sistema inmunitario y hormonas	75
3.5. EICOSANOIDES: PROSTAGLANDINAS Y COMPUESTOS RELACIONADOS.....	76
3.6. MECANISMOS DE ACCIÓN HORMONAL.....	77
3.6.1. Receptores hormonales.....	77
3.6.2. Efectos de las hormonas sobre la actividad de los receptores.....	78
3.7. MODULACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE HORMONAS.....	79
3.7.1. Síntesis hormonal.....	79
3.7.2. Regulación de la producción hormonal	80
3.7.3. Transporte de hormonas en la circulación.....	80
3.7.4. Transporte de hormonas a través de la membrana.....	81
3.7.5. Metabolismo y eliminación de hormonas.....	82
3.8. ACCIONES DE LAS HORMONAS	83
3.8.1. Liberación hormonal	83
3.8.2. Crecimiento celular	83
3.8.3. Efectos hormonales sobre el sistema inmunitario	84
3.8.4. Efectos de las hormonas sobre el SNC.....	85
3.8.5. Efectos de las hormonas sobre el metabolismo intermediario.....	86
3.8.6. Efectos hormonales sobre el metabolismo de minerales y agua	87
3.8.7. Efectos hormonales sobre la función cardiovascular y renal	87
3.8.8. Efectos de las hormonas sobre la función esquelética.....	88
3.8.9. Efectos de las hormonas sobre la función reproductiva	88
3.9. GLÁNDULAS ENDOCRINAS; ÓRGANOS ENDOCRINOS Y PRINCIPALES HORMONAS PRODUCIDAS	89
3.9.1. Hormonas producidas en el sistema nervioso central (SNC).....	90
3.9.2. Hormonas que se producen en el sistema digestivo	92
3.9.3. Hormonas producidas en el sistema reproductivo.....	94
CAPÍTULO IV.....	96
INTERRELACIÓN ENTRE EL SISTEMA INMUNOLÓGICO, EL SISTEMA NEUROLÓGICO Ó NERVIOSO Y EL SISTEMA ENDOCRINO	96
4.1. DEFINICIÓN DE ESTRÉS	97
4.2. CLASIFICACIÓN DEL ESTRÉS EN FUNCIÓN DEL TIEMPO Y CAUSA	98
4.2.1. En función del tiempo	98
4.2.2. En función de la causa.....	99

4.3. FACTORES Y/O CAUSAS DESENCADENANTES DEL ESTRÉS.....	100
4.4. MECANISMOS Y/O PROCESOS INMUNO-NEURO-ENDOCRINOS (INE) QUE SE LLEVAN A CABO EN EL ESTRÉS	101
4.4.1. El estrés y el sistema inmunológico – sistema nervioso.....	101
4.4.2. El estrés y el sistema endocrino - sistema nervioso.....	102
4.4.3. Participación de las citocinas en la red inmuno-neuro-endocrinológica (INE)	103
4.4.3.1. Las citocinas en el cerebro.....	103
4.4.4. Eje hipotálamo-hipófisis-adrenales (HHA)	105
4.4.5. Fenómeno de sensibilización.....	108
4.5. EL ESTRÉS Y SUS MANIFESTACIONES.....	109
4.6. CONSECUENCIAS DEL ESTRÉS.....	110
4.7. ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO PARA EL ESTRÉS.....	111
4.7.1. Farmacológico	111
4.7.2. Fitoterapia.....	112
4.7.3. Medicina alternativa	113
4.7.4. Técnicas secundarias para tratar el estrés.....	114
4.7.5. Sugerencias importantes en el tratamiento del estrés	115
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	116
JUSTIFICACIÓN.....	118
OBJETIVOS	119
METODOLOGÍA.....	120
FLUJOGRAMA	122
RESULTADOS	123
ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	125
CONCLUSIONES.....	126
ANEXOS.....	128
GLOSARIO DE TÉRMINOS	134
REFERENCIAS	137

RESUMEN

La presente tesina tiene como objetivo analizar la interrelación que mantiene el sistema inmunológico, el sistema neurológico y el sistema endocrino en nuestro organismo durante el estrés; a través de un estudio de tipo metaanálisis se conocerá cómo es que se comunican dichos sistemas; dado que no trabajan de forma aislada, sino que lo hacen manteniendo interrelaciones, tal como lo hacen en el estrés. Si bien, es cierto que el estrés es un tema complejo, igual de cierto es que es un claro ejemplo de este tipo de comunicación. El estrés es definido como un síndrome o conjunto de reacciones fisiológicas no específicas del organismo a diferentes agentes nocivos del ambiente de naturaleza física o química. Los factores y/o causas desencadenantes del estrés están presentes en nuestro diario vivir, de ahí que nuestro organismo lleva a cabo mecanismos en los que participan citocinas, hormonas y el eje hipotálamo-hipófisis-adrenales (HHA), además de los neurotransmisores; para con ello hacer frente al estrés y tratar de restablecer la homeostasis, aunque esto no siempre se consigue, por lo que se presentan manifestaciones clínicas y/o conductuales que minan nuestra salud y que si no son tratadas a tiempo pueden llegar incluso a un desenlace fatal. Afortunadamente hoy en día existen diversas alternativas para tratar de contrarrestar lo que certeramente ha sido llamado “la epidemia del siglo XXI”: el estrés; ya que cada vez es mayor el número de personas que sufren de estrés en nuestro país. Considerando todo lo anterior se obtuvieron resultados satisfactorios ya que se conocieron las principales características del estrés tales como; sus desencadenantes, mecanismos, sus manifestaciones y las diversas opciones de tratamiento para un paciente que sufra de estrés.

ABSTRACT

Our body systems do not work in isolation, but do so by maintaining relationships, as in the case of the immune system, neurological system and the endocrine system in stress. If it is true that stress is a complex issue, it is equally true that it is a clear example of this type of communication. Stress is defined as a syndrome or set of nonspecific physiological reactions of the organism to various environmental agents harmful physical or chemical in nature. The factors and / or causes of stress triggers are present in our daily lives, which is why our body carries out mechanisms involving cytokines, hormones and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) in addition to neurotransmitters, to thus dealing with stress and try to restore homeostasis, although this is not always achieved, so that presented clinical and / or behavior that undermine our health and if not treated in time may even fatal . Fortunately today there are several avenues to try to counter what has been aptly called "the epidemic of the century": stress, since an increasing number of people suffering from stress in our country.

INTRODUCCIÓN

Un hecho que merece la pena destacar es que el sistema inmunitario no trabaja aisladamente, sino que lo hace en conexión con los otros sistemas reguladores del organismo: el sistema nervioso y el sistema endocrino. La comunicación entre estos sistemas reguladores se confirmó científicamente en los años setenta con los trabajos de Besedovsky y sus colaboradores, al observar como los niveles de glucocorticoides se elevaban durante la respuesta inmunitaria produciendo un efecto supresor sobre la misma. Posteriormente, éstos y otros investigadores confirmaron esa conexión. De este modo se estableció que el sistema inmunológico representa un sistema de recepción de información de estímulos no cognocitivos que aparecen en el organismo (infecciones, células malignizadas o extrañas) y respuesta a los mismos, comunicando dicha información (a través de las citoquinas que produce) al sistema neuroendocrino con el que así se conecta. Por su parte las interacciones neuro-endocrinas son responsables de los estímulos cognocitivos (luz, sonido, situación de estrés, etc.) a los que responden, y sus mediadores (neurotransmisores y hormonas) llegan al sistema inmunológico informándole de la situación. De este modo, existen interacciones neuro-endocrino-inmunológicas (NEI), dichas interacciones permiten el mantenimiento de la homeostasis corporal, y por tanto de la salud de los individuos. La demostración científica de ésta comunicación, ha permitido comprender, que en situaciones de depresión, estrés emocional o ansiedad, provocadas por ejemplo por la pérdida de trabajo o de un ser querido, entre otras, se acompañan de una mayor propensión a padecer desde procesos infecciosos hasta cánceres o enfermedades autoinmunes, lo que supone que el sistema inmunológico se encuentra deteriorado y consecuentemente conlleva a un deterioro de la salud y menor longevidad. Por el contrario, situaciones agradables o una "visión optimista" de la vida nos ayuda a superar enfermedades que tienen una base inmunitaria y, en general, a tener mejor salud. Hoy se sabe que las células de los tres sistemas comparten receptores para los mediadores típicos de los otros. Así, cualquier incidencia que podamos ejercer en el sistema inmunitario repercutirá en los sistemas nervioso y endocrino, y a la inversa.

MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO I SISTEMA INMUNOLÓGICO

El término inmunidad deriva de la palabra latina “*immunitas*” que hace referencia a la exención de diversas obligaciones civiles y procesamientos legales ofrecidos a los senadores romanos durante el desempeño de sus cargos. Desde el punto de vista histórico, *inmunidad* significa protección frente a la enfermedad y, más específicamente, frente a la enfermedad infecciosa. Las células y moléculas responsables de la inmunidad constituyen el *sistema inmunológico* y la respuesta global y coordinada tras la introducción de sustancias extrañas es la *respuesta inmunológica* (Abbas, 2002). Hoy en día sabemos que muchos de los mecanismos de resistencia a las infecciones también participan en la respuesta individual a sustancias extrañas no infecciosas. Además, los mecanismos que normalmente protegen a los individuos de las infecciones y eliminan las sustancias extrañas son capaces por sí mismos, en ciertas circunstancias, de producir una lesión y enfermedad tisulares. Por lo tanto, una definición más completa y moderna considera la *inmunidad* como una reacción a las sustancias extrañas, incluyendo a los microorganismos así como a macromoléculas tales como proteínas y polisacáridos, sin que dicha reacción tenga una repercusión fisiológica o patológica (Abbas, 2008).

La *INMUNOLOGÍA* es el estudio de la inmunidad en su sentido más amplio y de los acontecimientos celulares y moleculares que tienen lugar una vez que el organismo entra en contacto con los microorganismos y otras moléculas extrañas (Arnaiz, 2001).

Los historiadores reconocen generalmente a Tucídides, que vivió en Atenas durante el siglo V a. C., como el primero en hacer mención expresa del vocablo inmunidad frente a una infección que denominó “peste” (si bien no se trataba probablemente de la peste bubónica tal como actualmente se conoce). Es posible que el concepto de inmunidad

existido mucho antes, tal como sugiere la antigua costumbre china de hacer que los niños inhalasen polvos elaborados a partir de las costras procedentes de lesiones cutáneas de enfermos que habían tenido viruela (Abbas, 2002).

En su expresión moderna, la inmunología es una ciencia experimental en la que las explicaciones de los fenómenos inmunológicos se basan en las observaciones experimentales y las conclusiones se extraen a partir de ellas (Montoya, 2004).

La evolución de la inmunología como una disciplina experimental ha dependido de nuestra capacidad para manipular la función del sistema inmunitario bajo condiciones controladas. Prueba de ello fue el primer ejemplo palmario en la historia y el que perdura como el más espectacular jamás relatado, la primera vacunación con éxito contra la viruela de Edward Jenner, un médico inglés, quién observó que las ordeñadoras que se habían curado de la viruela quedaban protegidas para siempre de esta enfermedad. Basándose en esta observación, inyectó material procedente de una úlcera de viruela en el brazo de un niño de 8 años. Cuando este niño fue inoculado después intencionadamente con la viruela vacuna, no se desarrolló la enfermedad. El tratado de Jenner sobre *vacunación* (del latín “*vaccinus*”, de origen vacuno) publicado en 1798 constituyó un hito. Hizo posible la aceptación y difusión de este método para conferir inmunidad antiinfecciosa. Un testimonio elocuente de la importancia y el progreso de la inmunología fue el anuncio en 1980 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de que la viruela era la primera enfermedad infecciosa que había sido erradicada en el mundo a través de un programa de vacunación (Abbas, 2002).

Durante los últimos 30 años, se produjo una notable transformación en nuestra comprensión del sistema inmunológico y sus funciones. Gracias a los avances de las técnicas del cultivo celular, la metodología del ADN recombinante y la bioquímica de proteínas, la inmunología ha experimentado un cambio pasando de ser una ciencia muy descriptiva a relacionar los distintos fenómenos inmunitarios de una manera coherente y a explicarlos en términos estructurales y bioquímicos exactos (Regueiro, 2010).

1.1. INMUNIDAD INNATA Y ESPECÍFICA (ADAPTATIVA)

1.1.1. Inmunidad innata (natural o nativa)

Los individuos sanos se encuentran protegidos contra los microorganismos por medio de diferentes mecanismos (Anexo 1). Algunos de estos mecanismos de protección incluyen la *inmunidad innata* (también llamada *natural* o *nativa*). Las características de la inmunidad innata se limitan a la capacidad para discriminar un microorganismo de otro y a su naturaleza moderadamente estereotípica, siendo su función muy parecida frente a la mayoría de los agentes infecciosos (Abbas 2000).

Los elementos esenciales de la inmunidad innata son:

- 1) Barreras físicas y químicas, como epitelios y sustancias antimicrobianas producidas por la superficie epitelial.
- 2) Proteínas sanguíneas, entre las que se incluyen miembros del sistema de complemento y otros mediadores de la inflamación.
- 3) Células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos) y otros leucocitos como las células citocidas naturales (NK, del inglés, *natural killer*).

La inmunidad innata representa la primera línea defensiva contra los microorganismos. La patogenicidad de los microorganismos está relacionada en parte con su capacidad para resistir a los mecanismos de la inmunidad innata (Abbas, 2000).

1.1.2. Inmunidad específica (adaptativa)

A diferencia de la inmunidad innata, existen mecanismos de defensa mucho más evolucionados que son estimulados tras la exposición a agentes infecciosos, y cuya intensidad y capacidad defensiva aumenta después de la ulterior exposición a un determinado microorganismo. Puesto que esta forma de inmunidad se desarrolla como una respuesta a la infección, se le denomina *inmunidad adaptativa* (Abbas, 2000).

Las características de la inmunidad adaptativa son:

- 1) Especificidad alta para moléculas diferentes.
- 2) Especialización, que las capacita para responder de forma singular a distintos tipos de microorganismos
- 3) Capacidad para “recordar” y responder con más fuerza tras exposiciones repetidas al mismo microorganismo.

Debido a esta capacidad para discriminar entre diferentes microorganismos, la inmunidad adaptativa se denomina también *inmunidad específica* (Abbas, 2002).

Los componentes de la inmunidad específica se hallan presentes antes de la exposición a los microorganismos, frente a los cuales son muy respondedores y rápidamente estimulados por ellos. Los componentes de la inmunidad específica son los *linfocitos* y sus productos entre ellos los *anticuerpos*. Las sustancias extrañas que inducen respuestas inmunológicas específicas o son dianas de tales respuestas se denominan antígenos (Barrett, 1993).

Convencionalmente, la inmunología es el estudio de la inmunidad específica y la “respuesta inmunitaria” hace relación a las respuestas que son específicas a distintos antígenos, que pueden ser antígenos microbianos o sustancias no infecciosas (Rabinovich, 2004).

Los mecanismos de las respuestas inmunitarias innata (natural) y específica (adaptativa) forman un sistema integrado de defensa en el huésped en el que existe una cooperación funcional de numerosas células y moléculas. *La inmunidad innata no proporciona sólo una primera defensa contra los microorganismos, sino que también desempeña diversas funciones importantes en la inducción de respuestas inmunitarias específicas.* Por ejemplo, la inflamación que se asocia a muchas infecciones proporciona una señal de “alarma” que dispara respuestas inmunitarias específicas. Un mecanismo por el que esto ocurre es la respuesta de los macrófagos al estímulo infla-

matorio, lo que conduce a la secreción de hormonas proteicas, llamadas citoquinas, que favorecen la activación de linfocitos específicos frente a antígenos microbianos.

Junto a todo esto, la naturaleza de la respuesta innata temprana condiciona el tipo de respuesta inmunitaria específica que con posterioridad se va a desarrollar. Por ejemplo, los macrófagos que han fagocitado microorganismos, habitualmente secretan una citoquina determinada que, a su vez, estimula el desarrollo de linfocitos T, que son activadores muy eficaces de los macrófagos. Por consiguiente, las interacciones entre inmunidad innata y específica son bidireccionales (Fainboim & Geffner, 2005).

El sistema inmunitario específico ha conservado muchos de los mecanismos efectores de la inmunidad innata que sirven para eliminar invasores extraños, añadiéndole tres nuevas e importantes propiedades:

- En primer lugar, *la respuesta inmunitaria específica estimula los mecanismos protectores de la inmunidad innata, y de este modo los capacita mejor para eliminar a los antígenos extraños.* De ahí que las respuestas inmunitarias específicas puedan combatir a los microorganismos que han evolucionado haciéndose resistentes a la inmunidad innata. Por ejemplo, el sistema del complemento, un conjunto de proteínas del plasma, es activado por algunas bacterias y participa en el aclaramiento fagocítico y la lisis de estas bacterias, una forma de inmunidad innata. La fijación de anticuerpos (un componente de la inmunidad específica) a las bacterias es un potente estímulo para la activación del complemento, que se sigue de la eliminación bacteriana incluso cuando la propia bacteria no activa el complemento. Otro ejemplo, los macrófagos fagocitan y destruyen muchos microorganismos, pero algunas bacterias han aprendido a hacerse resistentes a este tipo de inmunidad innata. Los linfocitos T activados por las bacterias como parte de la respuesta inmunitaria específica estimulan las actividades microbicidas de los macrófagos y eliminan las bacterias.
- En segundo lugar, el sistema inmunitario específico se ha superpuesto sobre los mecanismos relativamente estereotipados de la inmunidad innata un alto grado de

especialización. Mientras que la inmunidad innata funciona de modo parecido contra la mayor parte de los microorganismos, la naturaleza de la respuesta inmunitaria específica varía según el tipo de microorganismo, y está concebida para eliminar del modo más eficaz un microorganismo concreto. Por ejemplo, el sistema inmunitario específico responde a los microorganismos presentes en la sangre produciendo anticuerpos cuyo objetivo es eliminar las partículas circulantes. Por el contrario, en la respuesta específica a los microorganismos fagocitados intervienen los linfocitos T que estimulan las funciones de los fagocitos.

- En tercer lugar, *el sistema inmunitario específico “recuerda” todos los encuentros con un microorganismo o antígeno extraño, de tal suerte que los encuentros posteriores estimulan mecanismos de defensa cada vez más eficaces*. Esta propiedad se denomina *memoria inmunológica*, y constituye el fundamento de la vacunación protectora frente a las enfermedades infecciosas (Regueiro, 2003).

El concepto por el que respuestas inmunitarias específicas estimulan y “mejoran” la inmunidad innata se refleja también en la filogenia de los mecanismos de defensa. En los vertebrados, el huésped se defiende de los invasores extraños principalmente a través de los mecanismos de la inmunidad innata, que comprenden a fagocitos y moléculas circulantes que recuerdan a las proteínas del sistema del complemento. La inmunidad específica que engloba a linfocitos y anticuerpos apareció en los vertebrados y a lo largo de la evolución alcanzó un grado creciente de especialización (Fainboim & Geffner, 2005).

1.1.2.1. Tipos de respuesta inmunitaria específica

1.1.2.1.1. Inmunidad activa

La generación de respuestas inmunitarias específicas se produce habitualmente tras la exposición de un individuo a un antígeno extraño. El tipo de inmunidad inducida por es-

te proceso de inmunización es denominada *inmunidad activa* porque el individuo inmunizado desempeña un papel activo en la respuesta al antígeno (Abbas, 2002).

1.1.2.1.2. Inmunidad pasiva

La inmunidad específica también puede ser conferida a un individuo transfiriéndole células o suero de un individuo previamente inmunizado. El receptor de esta *transferencia adoptiva* se vuelve inmune frente a ese antígeno en particular sin haber estado expuesto nunca a él, o sin haber respondido nunca a ese antígeno. Por lo tanto, esta forma de inmunidad se le llamó *inmunidad pasiva*. La inmunización pasiva es un método útil para transmitir rápidamente resistencia sin tener que esperar a que se ponga en marcha una respuesta inmunitaria activa. Por ejemplo, la inmunización pasiva frente a veneno de serpiente gracias a la administración de anticuerpos de individuos inmunizados es un tratamiento que puede salvar la vida en casos de mordeduras de serpiente potencialmente letales. La técnica de la transferencia adoptiva también ha ayudado a definir los diferentes tipos de células y moléculas que son los mediadores responsables de la inmunidad específica (Abbas, 2002).

Desde el punto de vista clínico, la inmunidad no puede ser medida por las células o anticuerpos que son transferidos, ni comprobando la resistencia de un individuo a la infección. Por lo tanto, la inmunidad realmente se comprueba determinando si los individuos que han estado previamente expuestos a una sustancia extraña manifiestan una reacción detectable cuando se exponen de nuevo o son estimulados con esa sustancia. Esa clase de reacción es indicativa de “sensibilidad” al estímulo y, los individuos que han estado expuestos a esa sustancia extraña se dice que están “sensibilizados”. A las enfermedades causadas por reacciones inmunitarias anormales o excesivas se les llamó *enfermedades por hipersensibilidad* (Weir & Stewart, 1999).

Las respuestas inmunitarias específicas se clasifican en dos tipos, según el componente del sistema inmunológico que participa en la respuesta:

1.1.2.1.3. Inmunidad humoral

En este tipo de inmunidad participan moléculas de la sangre que son las responsables de reconocer y eliminar a los antígenos; estas moléculas se llaman *anticuerpos*.

Los anticuerpos pueden ser transferidos a individuos no estimulados (también llamados “naive”, “vírgenes”) a través de productos sanguíneos libres de células (es decir, plasma o suero) (Abbas, 2002).

1.1.2.1.4. Inmunidad mediada por células

Esta inmunidad también es llamada *inmunidad celular*, participan células llamadas *linfocitos T*. Este tipo de inmunidad puede ser transferida de individuos inmunizados a individuos no inmunizados a través de los linfocitos T, pero no con plasma o suero (Abbas, 2002).

La primera demostración experimental definitiva de inmunidad humoral fue llevada a cabo por Emil Von Behring y Shibasaburo Kitasato en 1890. Demostraron que sí se transfería suero de animales que habían pasado la difteria a animales no inmunizados, éstos se volvían resistentes a la infección por difteria. A los componentes activos del suero se les llamó antitoxinas porque neutralizaban los efectos patológicos de las toxinas bacterianas. A principios de 1900, Karl Landsteiner y otros investigadores demostraron que no sólo las toxinas, sino que también otros productos no microbianos, podrían inducir inmunidad humoral. De estos estudios surgió el término más general de *anticuerpos* para las proteínas del suero que participan en la inmunidad humoral. A las sustancias que se unían a los anticuerpos y que generaban la producción de anticuerpos se les llamó *antígenos*. En 1900, Paul Ehrlich elaboró una hipótesis de trabajo para explicar la especificidad de las reacciones antígeno-anticuerpo, la prueba experimental en la que se basaron los siguientes 50 años desde los trabajos de Landsteiner y otros usando agentes químicos como antígenos. Las teorías de Ehrlich

sobre la complementariedad fisicoquímica de los antígenos y anticuerpos eran extraordinarias para su nivel científico. Este énfasis sobre los anticuerpos dio como resultado la aceptación general de la *teoría humoral de la inmunidad*, según la cual la inmunidad está mediada por sustancias presentes en los fluidos corporales (humores) (Barrett, 1993).

La *teoría celular de la inmunidad*, que afirmaba que las células del huésped eran los principales mediadores de la inmunidad, fue inicialmente defendida por Elie Metchnikoff. La demostración de fagocitos rodeando una espina clavada en una larva translúcida de estrella de mar, publicado en 1893, fue quizás la primera evidencia experimental de que las células respondían a los cuerpos extraños. Las observaciones de Sir Almroth Wright, al inicio de 1900, de que factores presentes en un suero inmune mejoraban la fagocitosis de las bacterias, proceso conocido como *opsonización*, apoyó la creencia de que los anticuerpos preparaban a los microorganismos para ser ingeridos por los fagocitos. Estos “celularistas” fueron incapaces de demostrar que la inmunidad que proporciona protección específica podía estar mediada por células. En 1942, Landsteiner y Merrill Chase publicaron que se podían transmitir reacciones cutáneas debidas a diferentes agentes químicos (un tipo de hipersensibilidad) a animales no inmunes con células de animales específicamente inmunizados, pero no con suero. La teoría celular de la inmunidad estableció firmemente en los años 1950 cuando George Mackaness mostró que la resistencia a una bacteria intracelular, *Listeria monocytogenes*, podía ser transferida con células pero no con suero. Ahora sabemos que la especificidad de la inmunidad celular se debe a los linfocitos, que a menudo actúan conjuntamente con otras células como los fagocitos para controlar o eliminar a los microorganismos (Roitt, 2002).

La transferencia adoptiva de la inmunidad específica es una de las principales técnicas en el análisis de las respuestas inmunitarias. Ahora puede ser complementada por expertos *in vitro* en los que las células del sistema inmunológico pueden ser estimuladas por antígenos concretos y se puede evaluar la puesta en marcha de respu-

estas inmunitarias específicas. Esta clase de estudios han demostrado que *la inmunidad humoral y la inmunidad celular están mediadas por respuestas a distintos tipos de linfocitos*. Las células de la inmunidad humoral son los *linfocitos B*, los cuales responden a la presencia de antígenos extraños transformándose en células productoras de anticuerpos, mientras que los *linfocitos T* son los mediadores de la inmunidad celular. La inmunidad humoral es el principal mecanismo de defensa contra los microorganismos extracelulares y sus toxinas, ya que los anticuerpos se pueden unir a éstos y ayudar en su eliminación. Por el contrario, los microorganismos intracelulares, como los virus y algunas bacterias, sobreviven y proliferan dentro de los fagocitos y otras células del huésped donde son inaccesibles a los anticuerpos circulantes. La defensa frente a este tipo de infecciones corre a cargo de la inmunidad mediada por células, que funciona favoreciendo la destrucción de los microorganismos que se encuentran en los fagocitos, o favoreciendo la muerte de las células infectadas (Fainboim & Geffner, 2005).

1.2. FASES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA

Todas las respuestas inmunitarias se inician cuando se reconocen los antígenos extraños. Esto da como resultado la activación de los linfocitos que reconocen específicamente al antígeno y termina en el desarrollo de mecanismos que median la función fisiológica de la respuesta, es decir, a eliminación del antígeno. Así, la respuesta inmunitaria específica puede dividirse en:

- 1) Fase de reconocimiento.
- 2) Fase de activación.
- 3) Fase efectora.

1.2.1. Fase de reconocimiento

La fase de reconocimiento de la respuesta inmunitaria consiste en la unión de antígenos extraños a receptores de los linfocitos maduros, que están presentes antes de la exposición al antígeno. Los *linfocitos B*, células de la inmunidad humoral, expresa en su superficie moléculas de anticuerpos que pueden unirse a proteínas extrañas, polisacáridos lípidos, y otras sustancias extracelulares o unidas a células. Los *linfocitos T*, responsables de la inmunidad mediada por células, expresan receptores que reconocen únicamente pequeñas secuencias peptídicas de antígenos proteicos. Además, los LT tienen la propiedad única de reconocer y responder sólo a antígenos peptídicos que se encuentran sobre la superficie de otras células (Roitt, 2002).

1.2.2. Fase de activación

La fase de activación de la respuesta inmunitaria es la secuencia de acontecimientos inducidos en los linfocitos como consecuencia del reconocimiento de un antígeno específico. Todos los linfocitos sufren dos cambios principales como respuesta a los antígenos. Primero, *prolifera*n, lo que provoca la expansión de clones específicos de linfocitos y la amplificación de la respuesta protectora. Segundo, la progenie de los linfocitos estimulados por el antígeno se *diferencia*n bien en las células efectoras que eliminan el antígeno, o bien en células de memoria que recirculan preparadas para responder a una nueva exposición al antígeno (algunos linfocitos de la progenie estimulada por el antígeno mueren y se pierden a partir del reservorio de respuesta). Los diversos tipos de linfocitos se diferencian en distintas células efectoras. Tras la estimulación por el antígeno específico, los linfocitos B se diferencian en células secretoras de anticuerpos, y el anticuerpo secretado se une al antígeno y dispara los mecanismos que lo eliminan. Algunos linfocitos T se diferencian en células que activan fagocitos para matar microorganismos intracelulares, y otros lisan directamente las células que están produciendo los antígenos extraños, por ejemplo, proteínas virales.

La capacidad de las células T para reconocer antígenos asociados a células hace posible que la inmunidad mediada por células sea efectiva contra microorganismos intracelulares. Una característica general de la activación de linfocitos es que habitualmente requiere dos tipos de señales: la primera la proporciona el antígeno, y la segunda otras células que pueden ser *células colaboradoras* o *células accesorias* (Roitt, 2002).

Hay dos aspectos importantes de la activación de los linfocitos que permiten que el pequeño número de células que responde frente a un antígeno pueda realizar la gran cantidad de funciones que llevan a la eliminación del antígeno. En primer lugar, la inmunización y reconocimiento del antígeno disparan numerosos mecanismos de amplificación que aumentan rápidamente el número de células que responde frente al antígeno. En segundo lugar, los linfocitos se dirigen eficientemente hacia los lugares de entrada de los antígenos y allí permanecen (Barrett, 1993).

1.2.3. Fase efectora

La fase efectora de la respuesta inmunitaria es el estadio en el que los linfocitos que han sido activados por los antígenos desarrollan las funciones que conducen a la eliminación de éstos. Los linfocitos que actúan en la fase efectora de la respuesta inmunitaria reciben el nombre de *células efectoras*. Muchas de las funciones efectoras requieren la participación de otras células no linfoides (a menudo llamadas también “células efectoras”) y de mecanismos de defensa que son igualmente mediadores de la inmunidad innata. Por ejemplo, los anticuerpos se unen a antígenos extraños y favorecen su fagocitosis por los neutrófilos y fagocitos mononucleares. Los anticuerpos también activan un sistema de proteínas plasmáticas llamado complemento, que participa en la lisis y fagocitosis de microorganismos. Los linfocitos T activados secretan unas hormonas proteicas llamadas *citoquinas*, que aumentan la actividad de los fagocitos y estimulan la respuesta inflamatoria. Los fagocitos, el complemento, los mas-

cidos, las citoquinas y los leucocitos que median la inflamación son todos componentes de la inmunidad innata, ya que no reconocen específicamente ni distinguen entre diferentes antígenos extraños y todos están implicados en la defensa contra microorganismos, incluso sin respuesta inmunitaria específica. Por consiguiente, *la respuesta inmunitaria específica sirve para amplificar y focalizar en los antígenos extraños varios mecanismos efectores que son también funcionales en ausencia de activación linfocitaria* (Roitt, 2002).

1.3. CÉLULAS Y TEJIDOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Las células del sistema inmunológico en condiciones normales están presentes como células circulantes en la sangre y linfa, formando grupos definidos anatómicamente en los órganos linfoides, y como células dispersas en casi todos los tejidos exceptuando el sistema nervioso central. La organización anatómica de estas células y su capacidad para circular e intercambiarse entre la sangre, la linfa y los tejidos son características muy relevantes para la generación de respuestas inmunitarias. El sistema inmunológico tiene que ser capaz de responder a un gran número de antígenos extraños que pueden introducirse en el organismo por cualquier sitio, teniendo en cuenta que sólo un pequeño número de linfocitos reconoce y responde específicamente frente a cualquier antígeno. Estos linfocitos no sólo deben localizar antígenos extraños, sino que también tienen que activar diferentes mecanismos efectores necesarios para eliminar a estos antígenos. La capacidad del sistema inmunológico para llevar a cabo sus funciones protectoras de forma óptima depende de varias propiedades de sus células y tejidos. Éstas incluyen las siguientes:

1. El sistema inmunológico ha desarrollado tejidos especializados, llamados órganos linfoides periféricos, que concentran eficazmente los antígenos introducidos a través de puertas de entrada comunes (piel y tractos gastrointestinal y respiratorio). Los mismos tejidos atraen linfocitos y otras células necesarias para iniciar respuestas inmunitarias específicas.

2. Para asegurar que la inmunidad es sistémica (es decir, que los mecanismos protectores puedan actuar en cualquier parte del cuerpo), los linfocitos efectores y de memoria son capaces de circular y asentarse en los sitios de entrada del antígeno donde son retenidos eficazmente.
3. Las interacciones bidireccionales entre linfocitos específicos de antígeno y otras células que están implicadas en las fases efectora y de activación de las respuestas inmunitarias sirven para mejorar estas respuestas.
4. Los bucles de amplificación múltiple potencian los efectos de la estimulación de unos pocos linfocitos que son específicos para cualquier antígeno) (Stites, 1996).

A continuación se describirá la morfología de las células y tejidos del sistema inmunológicos, poniendo énfasis en las vías a través de las cuales sus características estructurales reflejan o contribuyen a sus funciones.

Los linfocitos son las células que específicamente reconocen y responden a los antígenos extraños (Barrett, 1993). Sin embargo, las fases de reconocimiento y activación de las respuestas inmunitarias específicas dependen de células no linfoides, llamadas *células accesorias*, las cuales no son específicas para antígenos diferentes. Los fagocitos mononucleares, las células dendríticas y otras poblaciones celulares funcionan como células accesorias en la inducción de respuestas inmunitarias. Los linfocitos y células accesorias están organizados en órganos linfoides, donde interactúan entre sí para iniciar y amplificar respuestas inmunitarias. La activación de los linfocitos da como resultado la generación de numerosos mecanismos efectores. Muchos de estos mecanismos efectores requieren la participación de células efectoras como los linfocitos T activados, fagocitos mononucleares y otros leucocitos. Los linfocitos y las células efectoras también están presentes en la sangre, desde donde pueden migrar hacia sitios periféricos de exposición al antígeno y eliminarlos (Weir & Stewart, 1999).

1.3.1. Linfocitos

Las respuestas inmunitarias específicas están mediadas por linfocitos, que son las únicas células en el organismo capaces de reconocer específicamente y distinguir diferentes determinantes antigénicos. Esto se ha establecido a partir de varias pruebas:

1. La inmunidad frente a los microorganismos puede ser transferida de individuos inmunizados a individuos no inmunizados sólo por linfocitos o por sus productos secretados.
2. Algunas inmunodeficiencias congénitas y adquiridas están asociadas con la reducción de linfocitos en la circulación periférica y en los tejidos linfoides. Además, la depleción selectiva de linfocitos con fármacos, irradiación, o anticuerpos específicos anticélula da como resultado la alteración de las respuestas inmunitarias.
3. Los linfocitos a menudo se encuentran en un número elevado en los lugares de inmunización y/o en los tejidos linfoides que drenan estos sitios.
4. Lo que es más importante, los receptores específicos de alta afinidad por los antígenos son producidos por linfocitos y no por otras células (Nemirovsky, 2003).

El linfocito tiene de 8 a 12 micras (μm) de diámetro y posee un gran núcleo con una heterocromatina densa. Hay un delgado anillo de citoplasma que contiene unas pocas mitocondrias, ribosomas y lisosomas, pero no organelas especializadas. Este patrón morfológico no ofrece pistas sobre las extraordinarias capacidades funcionales de los linfocitos. Como todas las células sanguíneas, los linfocitos se originan en la médula ósea. Esto se demostró por primera vez gracias a los experimentos con quimeras de médula ósea inducidas por radiación. En las fases iniciales de su desarrollo, los linfocitos no producen receptores de superficie para los antígenos y, por lo tanto, no responden frente a los antígenos. A medida que maduran, comienzan a expresar los receptores para los antígenos, responden a la estimulación antigénica y evolucionan hacia diferentes clases funcionales (Mackenzie, 2000).

Los linfocitos constan de diferentes subgrupos que difieren en sus funciones y productos proteicos, aunque todos ellos parecen morfológicamente similares. Una clase de linfocitos son los *linfocitos B*, así llamados porque se observó en las aves que maduraban en un órgano denominado bolsa de Fabricio. En los mamíferos, no hay equivalente anatómico de la bolsa, y las primeras fases de maduración de la célula B tienen lugar en la médula ósea. Así, el término linfocito “B” se refiere al derivado de la bolsa o de la médula ósea. *Los linfocitos B son las únicas células capaces de producir anticuerpos*. Los receptores para los antígenos en los linfocitos B son formas de anticuerpos unidos a la membrana. La interacción de los antígenos con estos anticuerpos de membrana inicia la secuencia de activación de la célula B, que termina en el desarrollo de células efectoras que secretan activamente anticuerpos (Mackenzie, 2000).

La segunda clase principal de linfocitos son los *linfocitos T*, cuyos precursores provienen de la médula ósea y después migran y maduran en el timo (el nombre de linfocitos “T” se refiere a que derivan del timo). Los linfocitos T se subdividen en poblaciones funcionalmente distintas, siendo las mejor definidas las *células T colaboradoras* y las *células T citolíticas (o citotóxicas)*. *Las principales funciones de los linfocitos T son regular todas las respuestas inmunitarias frente a antígenos proteicos y ayudar en su calidad de células efectoras en la eliminación de microorganismos intracelulares*. Las células T no producen anticuerpos. Sus receptores para antígenos son moléculas de membrana diferentes pero estructuralmente relacionadas con los anticuerpos. Los linfocitos T colaboradores y citolíticos muestran una especificidad poco común por los antígenos: reconocen sólo antígenos peptídicos unidos a proteínas que están codificadas por genes del complejo principal de histocompatibilidad y que se expresan sobre la superficie de otras células. Como resultado, estas células T reconocen y responden a antígenos asociados a la superficie celular pero no a los anticuerpos solubles. En respuesta a la estimulación antigénica, las células T colaboradoras secretan hormonas proteicas llamadas *citoquinas*, cuya función es promover la proliferación y diferenciación de las células T así como de otras células, en-

tre ellas las células B y los macrófagos. Las citoquinas también atraen y activan a los leucocitos inflamatorios, incluyendo macrófagos y granulocitos, proporcionando importantes conexiones entre la inmunidad específica de las células T y los mecanismos efectores de la inmunidad natural. Los linfocitos T citolíticos (CTL) lisan las células que producen antígenos extraños, como las células infectadas por virus y otros microorganismos intracelulares. Además de realizar las funciones colaboradora y citolítica, las células T también pueden inhibir las respuestas inmunitarias. En el momento actual existe una gran controversia sobre la naturaleza y funciones fisiológicas de las también llamadas “células T supresoras”. De hecho, no está claro si la supresión de las respuestas inmunitarias está mediada por una subpoblación diferente de células T o por células que, en diferentes situaciones, pueden funcionar igualmente como células colaboradoras o citolíticas (Mackenzie, 2000)

Un importante avance en la identificación y análisis de estas subpoblaciones de células T ha sido el descubrimiento de que *las poblaciones funcionalmente diferentes expresan distintas proteínas de membrana*. Estas proteínas sirven como marcadores fenotípicos de las diferentes poblaciones linfocitarias. Por ejemplo, la mayoría de las células T colaboradoras expresan una proteína de superficie llamada CD4, y la mayoría de los CTL expresan un marcador diferente llamado CD8. Los anticuerpos contra estos marcadores pueden, por lo tanto, ser utilizados para identificar y aislar diferentes poblaciones linfocitarias. Muchas de las proteínas de superficie que fueron inicialmente reconocidas como marcadores fenotípicos de diferentes subpoblaciones linfocitarias resultó que, tras análisis posteriores, desempeñaban importantes misiones en la activación y funciones de estas células. Marcadores linfocitarios (CD) significa “grupos de diferenciación” (del inglés *cluster of differentiation*) y se refiere a las moléculas reconocidas por un “grupo” de anticuerpos monoclonales que pueden utilizarse para identificar la estirpe o estadio de diferenciación de los linfocitos, y así distinguir una clase de linfocitos de otra. Las moléculas CD reconocidas por anticuerpos específicos sirven ahora como marcadores de linfocitos y de otros leucocitos que participan en las respuestas inmunitaria e inflamatoria (Fainboim & Geffner, 2005).

La tercera clase relevante de linfocitos no expresa marcadores de células T o B y, por lo tanto, se la llamó inicialmente población de células nulas. Ahora parece que la mayoría de las células nulas son linfocitos grandes con numerosos gránulos citoplasmáticos capaces de lisar diferentes células tumorales e infectadas por virus sin una estimulación antigénica clara. Como resultado, a estos linfocitos se les denomina *linfocitos grandes granulares o células citocidas naturales* (del inglés *natural killer cells, células NK*) (Mackenzie, 2000).

1.3.1.1. Respuestas linfocitarias a los antígenos: cambios morfológicos y destino de los linfocitos activados

Los linfocitos, cuando se activan, experimentan un patrón de cambios bien definido. En el pasado, era técnicamente difícil estudiar las respuestas de los linfocitos a los antígenos porque sólo una fracción muy pequeña del total de la población es específica para un antígeno. Los inmunólogos han solucionado este problema utilizando *activadores policlonales* (p. ej., anticuerpos contra los receptores del antígeno) que estimulan muchos linfocitos B o T independientemente de su especificidad para el antígeno (Arnáiz, 2001; Abbas, 2002).

◆ Transformación y proliferación blásticas

Antes de la estimulación antigénica o policlonal, los linfocitos pequeños que se encuentran en fase de reposo, o en fase G₀ del ciclo celular. Se cree que si los linfocitos no estimulados no se encuentran con el antígeno, probablemente mueran, y la población se mantiene en un nivel estable por el desarrollo de nuevas células a partir de precursores de la médula ósea. La vida de los linfocitos no estimulados (“vírgenes”) no está definitivamente establecida y puede ser de meses o incluso años en el hombre. En respuesta a la estimulación antigénica (o policlonal), los linfocitos pequeños en reposo entran en la fase G₁ del ciclo celular. Aumentan de tamaño y se llaman linfocitos grandes o *linfoblastos*. Estas células tienen un diámetro de 10 a 12 μm y poseen un ani-

llo más ancho de citoplasma, más organelos y mayores cantidades de ácido ribonucleico (ARN) citoplasmático comparados con los linfocitos pequeños no estimulados. La progresión a la fase S del ciclo celular continúa y los linfocitos grandes activados se dividen. A esta secuencia de acontecimientos se le denomina *transformación blástica*. La división mitótica es la responsable de la proliferación de los clones de linfocitos que responden frente al antígeno (Abbas, 2002).

◆ **Diferenciación hacia células efectoras**

Algunos de los linfocitos estimulados se diferencian a partir de las células cognitivas, que son las que reconocen al antígeno, hacia células efectoras cuya función es la de eliminar al antígeno. Las células T colaboradoras diferenciadas tienen esencialmente el mismo aspecto morfológico que los linfocitos pequeños o grandes. Los CTL diferenciados pueden albergar un mayor número de gránulos citoplasmáticos que contienen proteínas que lisan a las células diana. Las células B productoras de anticuerpos con frecuencia se diferencian hacia formas evolucionadas llamadas células plasmáticas. Las *células plasmáticas* se encuentran sólo en los órganos linfoides y en los sitios donde se produce la respuesta inmunitaria, y normalmente no circulan por la sangre ni por la linfa. Tienen una morfología característica con un núcleo excéntrico, abundante citoplasma y un halo perinuclear visible. Con microscopía electrónica puede verse en el citoplasma un retículo endoplasmático rugoso denso, que es el lugar donde se sintetizan los anticuerpos (y otras proteínas secretadas y de membrana). También tiene un gran complejo de Golgi, que es el responsable del halo perinuclear; los anticuerpos se convierten en su forma final y se agrupan para su secreción en esta organelo. Se cree que las células plasmáticas son células diferenciadas con una capacidad de división mitótica pequeña o nula, y son, en esencia, fábricas para la síntesis y secreción de anticuerpos. Se calcula que la mitad o más del ARN mensajero de las células plasmáticas codifica anticuerpos (Abbas, 2002).

◆ Diferenciación hacia células de memoria

Algunos de los linfocitos T y B estimulados por un antígeno no se diferencian hacia células efectoras. En lugar de ello, evolucionan a *linfocitos de memoria*, que son capaces de sobrevivir durante largos periodos de tiempo, quizás 20 años o más, aparentemente sin estimulación antigénica. Todavía no está bien establecido si las células de memoria realmente sobreviven sin ninguna estimulación, o si son mantenidas por una estimulación de baja intensidad de forma crónica por antígenos persistentes o ambientales que presentan reacción cruzada con el antígeno que inició la respuesta. Las células de memoria son funcionalmente inactivas (es decir, no producen moléculas efectoras a no ser que sean estimuladas por los antígenos). No se conocen cuáles son los factores que determinan si la progenie de un linfocito T o B activado llegará a ser célula efectora o célula de memoria. El desarrollo de las células de memoria es vital para el éxito de la vacunación como método que confiere una inmunidad duradera contra las infecciones. Se cree que las células de memoria son morfológicamente similares a los linfocitos pequeños. Sin embargo, no se conocen bien las características de las células de memoria porque estas células se definen por su supervivencia, y apenas existen marcadores fenotípicos para distinguirlas definitivamente de los linfocitos no estimulados y de los linfocitos efectores o activados. En los seres humanos, la mayor parte de las células T no estimuladas expresan una isoforma de 200 kD de una molécula de superficie llamada CD45 que contiene un segmento codificado por un exón llamado "A". Esta isoforma CD45 puede ser reconocida por anticuerpos específicos para el segmento codificado por A y, por lo tanto, se llama CD45RA (de "restringido por A"). La mayoría de las células T de memoria también expresan niveles bajos del receptor de asentamiento (del inglés *homing*, migración hacia el destino) en los ganglios linfáticos periféricos, pero expresan niveles altos de otras moléculas de adhesión en comparación con las células T no estimuladas (Abbas, 2002).

◆ Muerte celular programada

Algunas de las células de la progenie de linfocitos estimulados por un antígeno proli-

liferan, pero, en lugar de diferenciarse hacia células efectoras o células de memoria, mueren mediante un proceso conocido como *apoptosis*. La apoptosis es una forma de muerte celular fisiológica regulada, en la que el núcleo sufre condensación y fragmentación, la membrana plasmática muestra gemación y vesiculación, y la célula muerta es rápidamente fagocitada sin que se libere su contenido (esto contrasta con la necrosis, en la que las membranas nuclear y plasmática se rompen y sale el contenido celular, siendo responsable de una reacción inflamatoria local). En muchas situaciones fisiológicas donde la muerte celular mantiene la homeostasis, la muerte ocurre por apoptosis. Por ejemplo, la eliminación de células indeseables durante la embriogénesis, y la atrofia e involución de células como resultado de la depleción hormonal son debidas a la apoptosis. Estos son ejemplos de *muerte celular programada*, expresión que hace referencia al concepto de que varios tipos de células están “programadas” para morir si no son salvadas por factores de crecimiento y/o supervivencia específicos (aunque los términos “apoptosis” y “muerte celular programada” se usan algunas veces indistintamente, el primero se refiere al patrón morfológico de la muerte celular y el último mecanismo). La muerte celular programada representa un importante mecanismo homeostático en el sistema inmunológico, cuya principal función es mantener más o menos constante la cantidad de linfocitos a lo largo de toda la vida (Abbas, 2002).

Es responsable de:

- 1) La eliminación de los linfocitos precursores que no expresan receptores funcionales para los antígenos y que no son seleccionados para sobrevivir en los órganos linfoides;
- 2) La muerte de los linfocitos no estimulados (vírgenes) que no encuentran a su antígeno;
- 3) La muerte de una parte de los linfocitos activados que no se hallan expuestos continuamente al antígeno o a una suficiente concentración de factores de crecimiento.

No se sabe con certeza qué parte de los linfocitos estimulados por un antígeno muere

mediante muerte celular programada in vivo, pero se ha propuesto que éste puede ser el destino de la mayoría de los clones de células estimuladas por un antígeno. Los linfocitos estimulados por un antígeno sufren apoptosis probablemente porque están limitadas las concentraciones locales de antígeno y/o factores de crecimiento, y las células carecen de estímulos esenciales para la supervivencia. El sistema inmunológico utiliza otra vía de apoptosis, que se pone en marcha no por una deficiente estimulación, sino por una activación repetida. Ésta se llama muerte celular inducida por activación. Esta vía es particularmente decisiva para el mantenimiento de la autotolerancia inmunológica (Abbas, 2002).

1.3.2. Fagocitos mononucleares

El *sistema fagocítico mononuclear* constituye la segunda población celular en importancia del sistema inmunológico, y consta de células que tiene una estirpe común y cuya función principal es la fagocitosis. A principios del siglo XX, los morfólogos observaron que ciertas células captaban pigmentos inyectados por vía intravenosa (llamados “pigmentos vitales”, ya que teñían células vivas). Aschoff identificó a estas células como macrófagos en el tejido conectivo, microglia en el sistema nervioso central, células endoteliales en los sinusoides vasculares, y células reticulares en los órganos linfoides. Sugirió que estos tipos celulares participaban en la defensa del huésped fagocitado a los invasores extraños como los microorganismos, y agrupó a todos ellos dentro del sistema reticuloendotelial. Ahora se sabe que las células endoteliales y reticulares son capaces de realizar la pinocitosis, que es básicamente diferente de la fagocitosis activa de los macrófagos. Es, por lo tanto, más apropiado clasificar a *monocitos* y *macrófagos* como miembros del sistema fagocítico mononuclear (Mackenzie, 2000).

1.3.2.1. Desarrollo

Todas las células del sistema fagocítico mononuclear se originan en la médula ósea y, tras su maduración y posterior activación, pueden adquirir diferentes tipos morfológicos. El primer tipo de célula que entra en la sangre periférica después de dejar la médula ósea no está completamente diferenciado y se le denomina *monocito*. Los monocitos tienen un diámetro de 10 a 15 μm , y poseen un núcleo en forma de media luna y un citoplasma finamente granular que contiene lisosomas, vacuolas fagocíticas y filamentos citoesqueléticos. Una vez que colonizan los tejidos, estas células maduran y se convierten en *macrófagos*, también llamados “histiocitos”. Los macrófagos pueden activarse por una gran variedad de estímulos y pueden adquirir formas diferentes. Los macrófagos son capaces de fusionarse para formar células gigantes multinucleadas. Los macrófagos se encuentran en todos los órganos y tejidos conectivos y reciben nombres especiales para designar localizaciones específicas. Por ejemplo, en el sistema nervioso central son las “células de la microglia”; las que revisten los capilares sinusoidales del hígado se llaman “células de Kupffer”; en las vías aéreas pulmonares son los “macrófagos alveolares”; y los fagocitos multinucleados del hueso se denominan “osteoclastos”. Algunos fagocitos mononucleares pueden diferenciarse en otra clase celular llamada *célula dendrítica* (Mackenzie, 2000).

1.3.2.2. Activación y función

Los fagocitos mononucleares intervienen de forma importante en las interacciones bidireccionales entre la inmunidad innata y la específica. Los macrófagos que responden a microorganismos como una reacción de inmunidad innata también sirven para disparar la respuesta de linfocitos específicos frente a un microorganismo. Por el contrario, productos de los linfocitos efectores estimulan las funciones antimicrobianas de los macrófagos. Estas respuestas ilustran algunos de los conceptos, especialmente el que la inmunidad innata participa en la iniciación y la regulación de la inmunidad es-

pecífica y que la respuesta inmunitaria específica estimula los mecanismos de defensa de la inmunidad innata (Stites, 1993).

Las funciones principales de los fagocitos mononucleares en la inmunidad innata son las siguientes:

1. Los macrófagos fagocitan partículas extrañas como microorganismos, macromoléculas, entre ellas antígenos, e incluso tejidos propios que están dañados o muertos, por ejemplo, los eritrocitos viejos. En el reconocimiento de sustancias extrañas y tejidos dañados por parte de los macrófagos probablemente intervienen receptores de fosfolípidos y azúcares, por ejemplo, la manosa, pero no se conoce el mecanismo preciso. Los macrófagos, también fagocitan activamente partículas recubiertas por proteínas del complemento, las cuales pueden ser producidas tanto en la respuesta inmunitaria innata como en la específica. Las sustancias fagocitadas son degradadas dentro de los macrófagos por las enzimas lisosomales. Los macrófagos funcionan como las principales “células barredoras” del cuerpo. Además, las células secretan enzimas, reactivos de oxígeno y óxido nítrico, que en conjunto sirven para matar microorganismos y controlar la diseminación de infecciones, e incluso pueden dañar los tejidos normales de la vecindad inmediata.
2. Los macrófagos producen citocinas que reclutan a otras células inflamatorias, especialmente neutrófilos, y son responsables de muchos de los efectos sistémicos de la inflamación, por ejemplo, la fiebre. Uno de los inductores más potentes de esta respuesta de los macrófagos es un componente de la pared bacteriana llamado endotoxina (o lipopolisacárido), el cual se unen a una molécula de la superficie de los macrófagos llamada CD14. Los macrófagos también producen factores de crecimiento para los fibroblastos y el endotelio vascular, lo que promueve la reparación de los tejidos dañados (Stites, 1996).

Los fagocitos mononucleares desempeñan las siguientes funciones en las fases de reconocimiento, activación y efectora de la inmunidad específica:

1. Los macrófagos muestran en su superficie antígenos extraños de forma que puedan ser reconocidos por linfocitos T antígeno-específicos. Los macrófagos también producen proteínas solubles (citocinas) que estimulan la proliferación y diferenciación de los linfocitos T. Una de estas citocinas, llamada interleucina -12 (IL-12), es especialmente importante para el desarrollo de la inmunidad mediada por células. Además, los macrófagos activados expresan unas proteínas de superficie llamadas coestimuladoras que incrementan la respuesta de las células T en el lugar de la infección y la inflamación. Por tanto, *los macrófagos actúan como células accesorias en la activación de los linfocitos.*
2. En la fase efectora de algunas respuestas inmunitarias mediadas por células, los linfocitos T estimulados por el antígeno secretan citoquinas que activan los macrófagos. Estos macrófagos activados son más eficientes en la realización de sus funciones microbidas que las células no estimuladas y son, por tanto, capaces de destruir mejor los microorganismos fagocitados. Así, *los macrófagos se encuentran entre las principales células efectoras de la inmunidad mediada por células.*
3. En la fase efectora de la respuesta inmunitaria humoral, los antígenos extraños, como los microorganismos, son recubiertos u opsonizados por moléculas de anticuerpos y proteínas del complemento. Puesto que los macrófagos expresan en su superficie receptores para anticuerpos y ciertas proteínas del complemento, fijan y fagocitan estas partículas opsonizadas más ávidamente que las partículas no recubiertas. Por tanto, *los macrófagos participan en la eliminación de antígenos extraños mediante la respuesta inmunitaria humoral.*

La capacidad de los macrófagos y linfocitos para estimular respectivamente sus funciones proporciona un importante mecanismo de amplificación de la inmunidad específica (Stites, 1993).

1.3.3. Células dendríticas

Las células dendríticas son células accesorias que juegan un importante papel en la inducción de la respuesta inmunitaria (Mackenzie, 2000). Estas células se identifican morfológicamente por tener proyecciones membranosas y espinosas. Existen dos tipos de células dendríticas con propiedades y funciones diferentes:

- ◆ El primer tipo de células dendríticas son las *células dendríticas interdigitantes*, a las que habitualmente se denominan simplemente “células dendríticas”, están presentes en el intersticio de la mayoría de los órganos, son muy abundantes en las zonas ricas en células T de los ganglios linfáticos y el bazo, y se encuentran dispersas por toda la epidermis de la piel, en donde reciben el nombre de *células de Langerhans*. Las células de Langerhans contienen un organelo citoplasmático especial llamado gránulo de Birbeck, cuya función es desconocida. Se cree que estas células dendríticas interdigitantes se originan a partir de precursores de la médula ósea y están relacionadas con la estirpe de los fagocitos mononucleares. Son muy eficientes en la presentación de antígenos proteicos a los linfocitos T CD4+ colaboradores, y es posible que sean las principales células presentadoras de antígenos (APC; del inglés *antigen-presenting cell*) para activar células T inmaduras (en el inicio de la respuesta de células T). Las células de Langerhans son capaces de captar antígenos que entran a través de la piel y transportarlos hacia los ganglios linfáticos de drenaje, en donde se pone en marcha la respuesta inmunitaria. De hecho, es posible que muchas de las células dendríticas de los órganos linfoides y tejidos intersticiales procedan de células de Langerhans que migran desde la piel hacia los tejidos después de haber captado un antígeno (Arnáiz, 2001).
- ◆ El segundo tipo de células dendríticas se llaman células dendríticas foliculares porque están presentes en los centros germinales de los folículos linfoides de los ganglios linfáticos, bazo y tejido linfoide asociado a mucosas. La mayoría de las células dendríticas foliculares no derivan de precursores de la médula ósea y no es-

tán emparentadas con las células dendríticas interdigitantes. Las células dendríticas foliculares atrapan antígenos unidos a anticuerpos o productos del complejo y los expresan en su superficie para que sean reconocidos por los linfocitos B (Arnáiz, 2001).

1.3.4. Granulocitos

Además de los linfocitos y fagocitos mononucleares, otros leucocitos sanguíneos, llamados *granulocitos* porque contienen abundantes gránulos citoplasmáticos, participan en la fase efectora de la respuesta inmunitaria específica. Muchas veces nos referimos a estos leucocitos como *células inflamatorias* porque juegan un papel importante en la inflamación y en la inmunidad innata, y actúan eliminando microorganismos y tejidos muertos. Sin embargo, al igual que los macrófagos, los granulocitos son estimulados por citoquinas producidas por los linfocitos T y fagocitan partículas opsonizadas, de forma que estas células también desempeñan importantes funciones efectoras en la respuesta inmunitaria específica (Rojas- Espinoza, 1996).

La sangre periférica contiene tres tipos de granulocitos, que se clasifican según las características de tinción de sus gránulos predominantes (Mackenzie, 2000)

Los *neutrófilos*, también son llamados *leucocitos polimorfonucleares* por su núcleo multilobulado y de variada morfología, son los más numerosos. Responden rápidamente a los estímulos quimiotácticos; fagocitan y destruyen partículas extrañas, como microorganismos; pueden ser activados por citoquinas producidas sobre todo por macrófagos y células endoteliales; y son la población celular principal en la respuesta inflamatoria aguda (Mackenzie, 2000). Los neutrófilos también poseen receptores para un tipo de anticuerpo llamado inmunoglobulina (Ig) G (IgG) y para proteínas del complemento, los cuales migran acumulándose en lugares donde se activa el complemento. Por lo tanto, fagocitan partículas opsonizadas y actúan como células efectoras de la inmunidad humoral (Rojas- Espinoza, 1996).

Se cree que los *eosinófilos* actúan principalmente en la defensa contra determinados tipos de agentes infecciosos. Los eosinófilos expresan receptores para una clase de anticuerpo llamado IgE y son capaces de fijar con avidéz partículas recubiertas por él. Son particularmente eficaces destruyendo agentes infecciosos que estimulan la producción de IgE, como los helmintos. De hecho, los helmintos pueden ser relativamente resistentes a las enzimas lisosomales de los neutrófilos y macrófagos, pero con frecuencia son destruidos por las proteínas de los gránulos especializados de los eosinófilos. Estas células también son muy abundantes en los lugares en que se producen reacciones de hipersensibilidad (alergia) inmediata; en esta localización, los eosinófilos contribuyen al daño tisular y la inflamación. El crecimiento y diferenciación de los eosinófilos es estimulado por una citoquina producida por los linfocitos T colaboradores llamada interleuquina-5, y la activación de los linfocitos T contribuye a la acumulación de los eosinófilos en los lugares con infestación parasitaria y reacciones alérgicas (Ravinovich, 2004).

Los *basófilos* son células circulantes con una función muy similar a la de los *mastocitos* tisulares. Tanto basófilos como mastocitos expresan receptores de alta afinidad por la IgE y, por tanto, se une con avidéz a los anticuerpos IgE libres. La interacción posterior de los anticuerpos con estas moléculas de IgE unidas a células, estimula a los basófilos y mastocitos a secretar las sustancias contenidas en sus gránulos, que son los mediadores químicos de la hipersensibilidad inmediata. De este modo, estos granulocitos son células efectoras de la hipersensibilidad inmediata mediada por IgE (Mackenzie, 2000; Roitt, 2002;).

1.4. ANATOMÍA FUNCIONAL DE LOS TEJIDOS LINFOIDES

Con el fin optimizar las interacciones celulares necesarias para las fases de reconocimiento y activación de la respuesta inmunitaria específica, la mayoría de los linfocitos, fagocitos mononucleares y otras células accesorias se localizan y concentran

en órganos o tejidos anatómicamente definidos, que son también los lugares donde se transportan y concentran los antígenos extraños. Esta compartimentalización anatómica no es fija porque, muchos linfocitos recirculan y se intercambian constantemente entre la circulación y los tejidos (Regueiro, 2003).

Los tejidos linfoides se pueden clasificar en dos grupos:

- 1) *Los órganos generadores*, también llamados tejidos linfoides primarios, son los tejidos en los que los linfocitos expresan por primera vez los receptores antigénicos y alcanzan la madurez fenotípica y funcional (Regueiro, 2003).
- 2) *Los órganos periféricos*, también llamados tejidos linfoides secundarios, son los lugares donde se inicia y desarrolla la respuesta de los linfocitos a los antígenos extraños (Regueiro, 2003).

Dentro de los órganos linfoides generadores de los mamíferos se incluyen la médula ósea, de donde proceden todos los linfocitos, y el timo, donde las células T maduran y alcanzan el estado de competencia funcional. En las aves, otro órgano generador es la bolsa de Fabricio, lugar donde maduran los linfocitos B; el equivalente a la bolsa en los mamíferos es la propia médula ósea. Los tejidos linfoides periféricos comprenden los ganglios linfáticos, el bazo, el tejido linfático asociado a mucosas y el sistema inmunitario de la piel. Además, se encuentran agregados mal definidos de linfocitos en los tejidos conectivos y en casi todos los órganos, excepto en el sistema nervioso central (Regueiro, 2003; Montoya, 2004).

1.4.1. Médula ósea

Durante la vida fetal, la generación de todas las células sanguíneas, llamada hematopoyesis, tiene lugar inicialmente en islotes sanguíneos y después en el hígado y el bazo. Esta función es asumida gradualmente por la médula ósea y, progresivamente, por la médula de los huesos planos, de tal manera que en la pubertad la hematopoyesis

ocurre principalmente en el esternón, las vértebras, los huesos ilíacos y las costillas. La médula roja que se encuentra en estos huesos consta de un armazón reticular esponjoso situado entre largas trabéculas. Los espacios de este armazón están llenos de células adiposas y precursores de células sanguíneas que maduran y salen a través de una densa red de senos vasculares, para acabar formando parte del sistema circulatorio (Mackenzie, 2000; Gardner, 2000)

Todas las células sanguíneas se originan a partir de una célula madre común que, posteriormente, se diferencia en elementos comprometidos hacia estirpes celulares específicas (eritroide, megacariocítica, granulocítica, monocítica y linfocítica). La proliferación y maduración en la médula ósea de las células precursoras es estimulada por citocinas. Muchas de estas citocinas reciben también el nombre de “factores estimuladores de colonias” por su capacidad para estimular el crecimiento y desarrollo de varias colonias leucocitarias a partir de células medulares. Las citocinas hematopoyéticas son producidas por las células del estroma y los macrófagos de la médula ósea, que de este modo proporcionan el ambiente local para la hematopoyesis, y por los linfocitos T estimulados por el antígeno, proporcionando así un mecanismo de reposición de los leucocitos que se consumen en las reacciones inmunitarias. Distintas citocinas promueven la proliferación y maduración de las diferentes líneas de células precursoras de la médula ósea (Abbas, 2002).

Se sabe poco sobre la naturaleza de la célula madre pluripotencial y autorregenerativa, o de los mecanismos que regulan su compromiso hacia líneas celulares específicas (Mackenzie, 2000).

La médula contiene linfocitos B maduros que se han desarrollado a partir de células progenitoras. Hay también numerosas células plasmáticas secretoras de anticuerpos que se desarrollan en tejidos linfoides periféricos como consecuencia de la estimulación antigénica de las células B y que luego migran a la médula. La maduración de los linfocitos T no tiene lugar en la médula ósea, sino en el timo (Rojas- Espinoza, 1996; Mackenzie, 2000).

1.4.2. El timo

El timo es un órgano bilobulado situado en el mediastino anterior. Cada lóbulo se divide en múltiples lobulillos mediante unos septos fibrosos, y cada lobulillo consta de una corteza periférica y una médula central. La corteza contiene una densa colección de linfocitos T, y la médula, que se tiñe más débilmente, está escasamente poblada de linfocitos. Dispersas por todo el timo existen células epiteliales no linfoides con citoplasma abundante, así como células dendríticas y macrófagos procedentes de la médula ósea. En la médula hay unas estructuras llamadas corpúsculos de Hassall, compuestos por espirales compactas de células epiteliales que parecen ser restos de células degeneradas (Margni, 1996; Weir & Stewart, 1999).

Los linfocitos del timo, también llamados *timocitos*, son linfocitos T en distintos estadios de maduración. Los precursores comprometidos hacia la línea de células T entran en la corteza tímica a través de los vasos sanguíneos. Es posible que otros progenitores linfocíticos penetren también en el timo pero no sobreviven. Los timocitos más inmaduros no expresan los receptores para antígenos o marcadores de superficie, incluyendo CD4 y CD8, característicos del fenotipo maduro. Estas células inmaduras migran desde la corteza hacia la médula y se ponen en contacto con las células epiteliales, macrófagos y células dendríticas. En su camino hacia la médula, los timocitos empiezan a expresar los receptores para antígenos y marcadores de superficie presentes en los linfocitos T periféricos maduros. Así, la médula contiene principalmente linfocitos T maduros y sólo salen del timo las células T maduras, CD4 ó CD8, comprometidas hacia funciones colaboradoras o citotóxicas, y entran en la sangre y en los ganglios linfáticos periféricos (Montoya, 2004).

Del gran número de células precursoras de linfocitos T que entran en el timo, una gran mayoría mueren en él, y sólo las células capaces de reconocer y responder a antígenos extraños son seleccionadas para sobrevivir, proliferar y madurar (Roitt, 2002).

1.4.3. Ganglios linfáticos

Los ganglios linfáticos son pequeños agregados nodulares de tejido linfoide situados a lo largo de los canales linfáticos repartidos por todo el cuerpo. Los epitelios, como la piel y la mucosa de los tractos respiratorio y gastrointestinal, al igual que los tejidos conectivos y la mayoría de los órganos, tienen drenaje linfático. Los vasos linfáticos recogen fluidos y células de los espacios intersticiales y devuelven este fluido, ahora llamado *linfa*, a la sangre a través de los ganglios linfáticos. Los antígenos que penetran a través de la piel y los tractos respiratorio y gastrointestinal, terminan en los vasos linfáticos, profusamente tapizados con células accesorias, y son transportados a los ganglios. De esta forma, el sistema linfático proporciona un mecanismo de recolección de antígenos, y los ganglios linfáticos, estratégicamente colocados a lo largo de los vasos linfáticos, “prueban” la linfa buscando la presencia de antígenos extraños (Arnáiz, 2001; Jacob, 2002).

Cada ganglio linfático se halla rodeado de una cápsula fibrosa perforada por numerosos linfáticos aferentes, los cuales vacían la linfa en un seno subcapsular. El ganglio consta de una corteza externa en la que hay agregados de células constituyendo los *folículos*. Algunos folículos contienen unas áreas centrales, llamadas *centros germinales*, que se tiñen débilmente con las tinciones histológicas habituales. La médula interna contiene, de forma menos densa, linfocitos y fagocitos mononucleares esparcidos entre sinusoides linfáticos y capilares. Los linfocitos y las células accesorias se encuentran a menudo muy próximas, pero no existen uniones intercelulares, lo que es importante para mantener la capacidad de los linfocitos para migrar y recircular entre la linfa, la sangre y los tejidos. La linfa que entra en el seno subcapsular se filtra a través de la corteza y la médula y sale a través de un único linfático eferente localizado en el hilo del ganglio. Además, todos los ganglios poseen un aporte vascular con vasos aferentes y eferentes a nivel del hilo (Arnaiz, 2001; Jacob, 2002).

Las diferentes clases de linfocitos y de células accesorias no linfoides son secuestradas en zonas especiales del ganglio. Los folículos son las áreas de los ganglios linfáticos ricas en células B. Los folículos primarios contienen principalmente linfocitos B maduros vírgenes que no han sido estimulados previamente por antígenos. Los centros germinales se desarrollan en respuesta a la estimulación antigénica; son lugares de importante proliferación de células B, selección de células B productoras de anticuerpos de alta afinidad y generación de células B de memoria. Las células dendríticas foliculares que residen en los centros germinales muestran los antígenos en su superficie y activan selectivamente a las células B que se unen con alta afinidad a esos antígenos. Las células plasmáticas plenamente diferenciadas se desarrollan fuera de los centros germinales y pueden migrar desde los ganglios linfáticos hacia otros tejidos (Barrett, 1993).

Los linfocitos T se localizan predominantemente entre los folículos y en la corteza profunda, zonas llamadas áreas parafoliculares. La mayoría son células T CD4⁺ colaboradoras mezcladas con escasas células CD8⁺. Los linfocitos T “vírgenes” que no han sido estimulados por antígenos extraños específicos, llegan a los ganglios bien a través de la linfa, o bien a través de vénulas especializadas tapizadas por un endotelio cuboidal, llamadas *vénulas endoteliales altas*, que contienen muchas zonas ricas en células T. En este lugar, las células T se encuentran con los antígenos extraños que han sido transportados a los ganglios a través de la linfa. Las células dendríticas interdigitantes que son muy abundantes en las áreas de células T, al igual que otras células accesorias, se localizan a lo largo del tejido conectivo estructural del ganglio y presentan los antígenos a las células T colaboradoras inmaduras. Por tanto, los *ganglios linfáticos son los lugares donde se inicia la respuesta de las células T a antígenos proteicos procedentes de la linfa* (Abbas, 2000). La médula contiene linfocitos diseminados, gran número de macrófagos y células dendríticas y, en los ganglios que drenan los lugares de inmunización, numerosas células plasmáticas, todas ellas intercaladas entre los canales linfáticos (Mackenzie, 2000).

No se conocen los mecanismos responsables del secuestro anatómico de las distintas clases de linfocitos en las diferentes áreas del ganglio. Una posibilidad es que se mantenga la compartimentalización en virtud de la adhesión específica de los diferentes linfocitos a las células del estroma o a proteínas de la matriz extracelular (Stites, 1996).

La organización anatómica de los ganglios linfáticos proporciona múltiples sitios de interacción entre las células accesorias y los linfocitos, y entre las diferentes clases de linfocitos. Las células dendríticas localizadas en las zonas ricas en células T presentan los antígenos a los linfocitos T CD4⁺ colaboradores (Montoya, 2004).

Las células dendríticas foliculares de los centros germinales presentan los antígenos a las células B activadas. Los linfocitos B que entran en los ganglios desde la sangre deben atravesar las zonas ricas en linfocitos T colaboradores en su periplo hacia los folículos y, de esta manera, se optimizan las oportunidades de interacciones cooperativas entre células T y células B (Fainboim & Geffner, 2005).

La estructura de los ganglios linfáticos no es fija, sino que cambia con la exposición al antígeno: los centros germinales se desarrollan alrededor de una semana después de la inmunización, y gradualmente regresan después de que se elimina el estímulo antigénico (Montoya, 2004).

1.4.4. El bazo

El bazo es un órgano que pesa aproximadamente 150 gramos en los adultos y está situado en el cuadrante superior izquierdo del abdomen. Está irrigado por una única arteria esplénica que perfora la cápsula a nivel del hilio y se divide progresivamente en ramas más pequeñas que permanecen rodeadas por una trabécula fibrosa que sirve de soporte y protección. Las pequeñas arteriolas se hallan envueltas por un manguito de linfocitos denominado *vaina linfoide periarteriolar*, en la que se encuentran folículos linfoides, algunos de ellos con centros germinales. Las vainas linfoides periarteriolas y

los folículos están rodeados por un borde de linfocitos y macrófagos llamado la *zona marginal*. Estos tejidos linfoides densos constituyen la *pulpa blanca* del bazo. Las arteriolas terminan en capilares sinusoidales entre los cuales se hallan esparcidas grandes cantidades de eritrocitos, macrófagos, células dendríticas, escasos linfocitos y células plasmáticas; éstos forman la *pulpa roja*. Los sinusoides terminan en vénulas que drenan en la vena esplénica que lleva la sangre desde el bazo hacia la circulación portal (Netter & Hansen, 2007).

Los linfocitos y las células accesorias están anatómicamente separadas en el bazo al igual que en los ganglios. Las vainas periarteriales contienen principalmente linfocitos T, de los cuales las dos terceras partes son de fenotipo CD4⁺ colaborador y una tercera parte CD8⁺. Los folículos y los centros germinales contienen predominantemente linfocitos B y presentan las mismas características anatómicas y funciones que los ganglios linfáticos. Las zonas marginales albergan macrófagos, linfocitos B y células T CD4⁺ colaboradoras. Los antígenos y los linfocitos entran en el bazo a través de los sinusoides capilares; el bazo carece de vénulas endoteliales altas. La activación de las células B se inicia en las zonas marginales adyacentes a los linfocitos T colaboradores de las vainas periarteriolas. Las células B activadas migran hacia los centros germinales, o hacia la pulpa roja (Arnáiz, 2001).

En principio, la función del bazo y su respuesta a los antígenos es muy parecida a la de los ganglios linfáticos; la diferencia esencial es que *el bazo es el lugar principal de la respuesta inmunitaria para a antígenos procedentes de la sangre, mientras que los ganglios linfáticos están implicados en la respuesta a antígenos procedentes de la linfa*. El bazo es también un importante “filtro” para la sangre; los macrófagos de la pulpa roja limpian la sangre de sustancias extrañas indeseables y de eritrocitos viejos, incluso en ausencia de inmunidad específica (Rojas-Espinoza, 1996).

1.4.5. Otros tejidos linfoides periféricos

Además de los ganglios linfáticos y el bazo, los linfocitos se encuentran en muchos tejidos, bien diseminados o en forma de agregados. Algunos de estos grupos están anatómicamente bien organizados y poseen propiedades singulares. Situados bajo la mucosa de los tractos respiratorio y gastrointestinal, hay agregados de linfocitos y células accesorias que se asemejan a los ganglios linfáticos en cuanto a estructura y función. Entre estos agregados se incluyen las placas de Peyer en la lámina propia del intestino delgado, las amígdalas de la faringe y los folículos linfoides en la submucosa del apéndice y en toda la extensión de las vías aéreas superiores. El tejido linfoide de estas zonas constituye el *sistema inmunitario de las mucosas*. El *sistema inmunitario cutáneo* consta de linfocitos y células accesorias que se encuentran en la epidermis y la dermis (Nemirovsky, 2003).

Además de estos órganos linfoides normales, en los lugares de intensa respuesta inmunitaria pueden desarrollarse *tejidos linfoides ectópicos*. Un buen ejemplo de ello es la artritis reumatoide en la que la respuesta inmunitaria es sinovial conduce finalmente a la destrucción del cartílago y el hueso en las articulaciones. En casos graves, los tejidos sinoviales contienen folículos linfoides bien desarrollados con centros germinales prominentes (Nemirovsky, 2003).

1.5. CITOCINAS (MEDIADORES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA)

Las citocinas constituyen un grupo de proteínas, redundantes en su origen y pleiotrópicas en sus efectos (Anexo 2). Las citocinas son entonces un grupo de mediadores solubles producidos por células linfoides y no linfoides que tienen diferentes efectos sobre diversos tipos de células (Rojas-Espinoza, 2006).

Las fuentes celulares de las citocinas incluyen a los monocitos/macrófagos, y a las células dendríticas, además de las células T, B, fibroblastos, neutrófilos, células endote-

liales, células cebadas y otras. Los blancos celulares de las diversas citocinas incluyen entre otros, monocitos y macrófagos, células T, células B, neutrófilos, células hematopoyéticas de las series linfoides y mieloide, fibroblastos, células cebadas y eosinófilos (Rojas-Espinoza, 2006).

Los efectos de las citocinas incluyen la diferenciación, proliferación y activación de las “células blanco”, la expresión de receptores celulares para un sinnúmero de ligandos, y la inducción y secreción de una gran diversidad de otros mediadores que incluyen prostaglandinas, citocinas (factores de crecimiento y de diferenciación, factores estimulantes de la formación de colonias), inmunoglobulinas y otros, así como la liberación de los mismos receptores solubles. En conjunto, las citocinas participan en la inducción, expresión y modulación de las respuestas inmunitarias y en el desarrollo y regulación de las respuestas inflamatorias. Algunas citocinas se agrupan en función de su actividad predominante, aunque muchas de ellas pueden tener más de una función. Además cada día hay más evidencias de su participación en las funciones de los sistemas nervioso y endocrino (Anexo 3) (Rojas-Espinoza, 2006).

CAPÍTULO II

SISTEMA NEUROLÓGICO

El sistema neurológico o también conocido como sistema nervioso puede considerarse dividido en central, formado por el encéfalo y la médula espinal (fig. 2-1); y en periférico, que se encuentra constituido por los nervios craneales, raquídeos y periféricos, junto con sus terminaciones motoras y sensitivas. El término deriva del latín *nervus* y del griego *neûron*, que significa estructura de tipo fibroso y abarca también los tendones y las aponeurosis (Gardner, 2000).

2.1. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El encéfalo y la médula espinal están compuestos de varios millones de células denominadas neuronas, las cuales se hallan unidas formando vías de conducción dentro de una armazón constituida por células no conductoras, llamadas en conjunto neuroglia (Micheli, 2002).

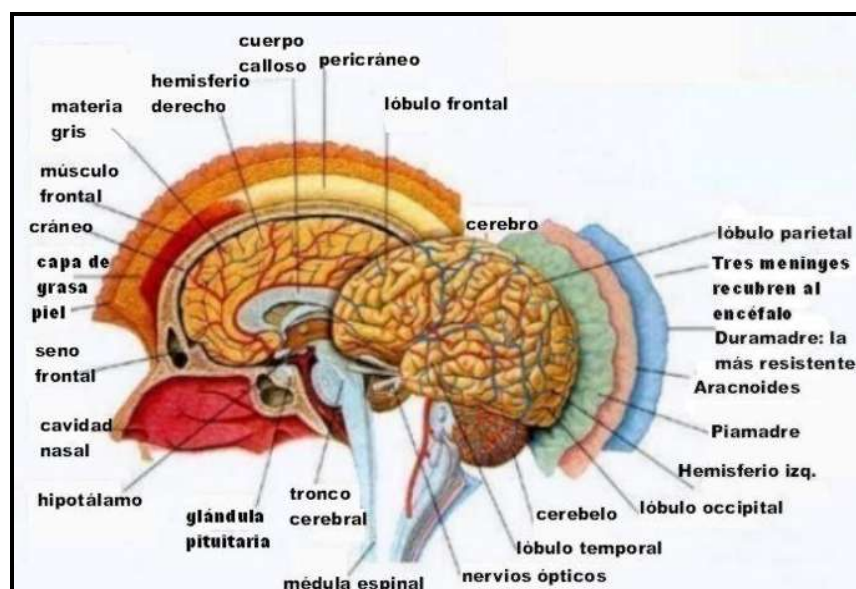


FIGURA 2-1. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Fuente: <http://www.profesorenlinea.cl/Ciencias/sistemaEndocrino.htm>. (2013)

2.1.1. Encéfalo

El encéfalo es una gran masa de tejido nervioso con circunvoluciones en gran parte de su superficie. El término *cerebro* (del latín *cerebrum*) ha sido empleado en varios sentidos. Generalmente se refiere al conjunto encefálico, pero también se emplea para indicar específicamente el proencéfalo y el mesencéfalo. De él deriva el adjetivo *cerebral*. En cambio *encéfalo* deriva del griego *egképhalon* (Gardner, 2000).

El **cerebro** está principalmente formado por dos hemisferios derivados del telencéfalo embrionario. El diencefalo, impar, se sitúa entre los dos hemisferios y constituye la parte superior de lo que generalmente se llama *istmo del encéfalo*, tallo que desciende desde la base cerebral. El istmo del encéfalo consta de diencefalo, mesencéfalo, protuberancia y mielencéfalo o médula oblongada. Esta última se continúa con la médula espinal en el agujero occipital o magno. El *cerebelo* es una masa nerviosa gris que ocupa la fosa craneal posterior y que está unida al istmo del encéfalo por tres partes de pedúnculos. Doce pares de nervios craneales emergen de la base del cerebro y del istmo encefálico (Solms & Turnbull, 2005).

ESTRUCTURA. La corteza, que es la cubierta externa de los hemisferios, tiene solamente pocos milímetros de espesor y se compone de sustancia gris, que contrasta con el interior de los hemisferios, compuesto parcialmente de sustancia blanca. La sustancia gris está formada en su mayor parte de cuerpos de neuronas, mientras que la sustancia blanca, se compone principalmente de las fibras nerviosas de aquéllas (Gardner, 2000).

El interior de los hemisferios cerebrales, incluido el diencefalo, contiene no solamente sustancia blanca, sino masas de sustancia gris bien delimitadas y conocidas en conjunto como ganglios de la base. Las más importantes de ellas son el núcleo caudado, el núcleo lenticular y el tálamo óptico (Solms & Turnbull, 2005).

La corteza del cerebelo, como la de los hemisferios cerebrales, está formada por sustancia gris. El interior del cerebelo se compone principalmente de sustancia blanca, pero también contiene núcleos de sustancia gris (Gardner, 2000).

El istmo del encéfalo encierra en su interior núcleos y masas difusas de sustancia gris. Una característica es la mezcla difusa de sustancia gris y blanca llamada formación reticular, la cual se extiende longitudinalmente a lo largo del istmo encefálico (Gardner, 2000).

En el interior del encéfalo existen unas cavidades llamadas ventrículos, ocupadas por líquido cefalorraquídeo.

Los *Hemisferios cerebrales* forman la mayor parte del encéfalo y están separados por una misma cisura sagital profunda en la línea media: la cisura longitudinal del cerebro. La cisura contiene un pliegue de la duramadre y las arterias cerebrales anteriores. En la profundidad de la cisura, una gran comisura: el cuerpo calloso, conecta los dos hemisferios a través de la línea media (Vargas, 2002).

Para aumentar el área de la superficie de la corteza cerebral al máximo, la superficie de cada hemisferio cerebral forma pliegues o circunvoluciones que están separadas por surcos o cisuras. Para facilitar la descripción se acostumbra a dividir cada hemisferio en lóbulos que se denominan de acuerdo a los huesos craneanos debajo de los cuales se ubican (Alcaraz, 2000).

El lóbulo frontal ocupa el área anterior al surco central y superior al surco lateral. El lóbulo parietal se ubica por detrás del surco central y por arriba del surco lateral. El lóbulo occipital se ubica por debajo del surco parietoccipital. Por debajo del surco lateral se ubica el lóbulo temporal. Los extremos de cada hemisferio se denominan a menudo polos frontal, occipital y temporal (Alcaraz, 2000; Netter & Hansen, 2007).

FUNCIONES. Las actividades características del hombre, conciencia y conducta, son función de los hemisferios cerebrales, en particular de la corteza cerebral. Regiones im-

portantes de la corteza cerebral intervienen en el mecanismo del lenguaje (Alcaraz, 2000).

Algunas áreas de los hemisferios cerebrales determinan la actividad muscular, y otras se relacionan con las percepciones sensitivas. Las zonas motoras contienen células nerviosas que envían estímulos al istmo del encéfalo y a la médula espinal, y conectan con células motoras cuyas prolongaciones siguen el camino de los nervios craneales o de las raíces medulares ventrales. Las áreas sensitivas reciben impulsos que ascienden por la médula espinal y el istmo del encéfalo procedentes de nervios periféricos y de raíces dorsales medulares. Las fibras que ascienden y descienden por el encéfalo y por la médula se agrupan generalmente en fascículos o tractos. Estos reciben habitualmente el nombre de su origen y terminación, y algunas veces también el de su posición. Así, el fascículo corticospinal es un conjunto de fibras que se origina en la corteza cerebral y termina en la médula espinal; el tracto espinotalámico se inicia en la medula espinal y termina en el tálamo (Vargas, 2002).

El istmo del encéfalo, de estructura y función similares en todos los vertebrados, contiene además de los fascículos:

- 1) Núcleos celulares correspondientes a la mayoría de nervios craneales.
- 2) Centros vitales tales como el respiratorio, circulatorio y de otras actividades viscerales.
- 3) Conexiones con el cerebro.
- 4) Asociaciones con los sistemas motor y sensitivo.

Una característica es la conexión con las vías de estímulos sensoriales, como los de la audición, el equilibrio y el gusto (Ojeda, 2004).

El cerebelo constituye un importante órgano relacionado con la regulación automática postural y del movimiento. Sus funciones se coordinan con las de la corteza cerebral y

del istmo del encéfalo. Algunos grupos de neuronas cerebelosas rigen los músculos del tronco; otras, los músculos de las extremidades, e incluso hay algunas que conectan con la corteza cerebral. Las conexiones anatómicas del cerebelo varían mucho entre los vertebrados, según cuál sea su forma de locomoción. El cerebelo se halla relativamente más desarrollado en los primates, especialmente en el hombre (Nieuwenhuys & Voogd, 2009).

2.1.2. Médula espinal

La médula espinal es una masa nerviosa alargada, cilíndrica, que ocupa alrededor de los 2/3 superiores del conducto raquídeo. En contraste con los hemisferios cerebrales, la sustancia gris está situada en el interior y es rodeada de sustancia blanca (Rouvieré, 2005). La médula espinal ofrece esencialmente la misma morfología en sus diferentes porciones (Donnersberger & Lesak, 2002).

De la médula espinal emergen a cada lado troncos nerviosos o raíces espinales llamados, respectivamente, dorsal y ventral, según su posición. Generalmente los nervios espinales forman 31 pares, divididos en 8 cervicales, 12 dorsales o torácicos, 5 lumbares, 5 sacros y 1 cóxigeo. Al reunirse las raíces dorsal y ventral constituyen el nervio espinal. Cada nervio espinal se divide en un ramo dorsal y otro ventral (Gardner, 2000; Rouvieré, 2005).

Las células de la sustancia gris de la médula espinal se dividen en: 1) células motoras cuyos axones discurren por las raíces anteriores hacia los ganglios vegetativos. Células sensitivas e intercaladas, en relación con la sensibilidad y los mecanismos reflejos. La sustancia blanca contiene fascículos ascendentes y descendentes. Algunos ascienden más allá de la médula o descienden de centros superiores, mientras tanto, otros conectan células de varios segmentos medulares (Alcaraz, 2000).

Muchas células de la médula espinal y del istmo del encéfalo tienen relación con los reflejos. El reflejo puede ser definido como un tipo de respuesta relativamente constante

o de comportamiento similar mismo estímulo. Por ejemplo, al colocar inadvertidamente la mano sobre un objeto caliente, es retirada en seguida; este movimiento es realizado antes de notar el dolor. El arco reflejo se compone de fibras sensitivas por las cuales los estímulos iniciales alcanzan la médula espinal. Las fibras sensitivas conectan con las células motoras y los impulsos llegan a los músculos siguiendo los axones de estas últimas células. Las mismas células motoras pueden también ser activadas por impulsos que descienden de centros elevados relacionados con los movimientos voluntarios. Así las fibras motoras situadas en el istmo encefálico o en la médula espinal constituyen lo que se llama la vía terminal común, que es la utilizada para la exteriorización del impulso motor voluntario (Alcaraz, 2000).

2.1.3. Meninges

Los órganos del sistema nervioso central (encéfalo y la médula espinal) están rodeados y protegidos por membranas de tejido de tejido conectivo, a las que se llama meninges. Estas membranas son, de fuera adentro, la *duramadre* (la más alejada del SNC), la *aracnoides* (es la membrana intermedia) y la *piamadre* (la más cercana a las estructuras del SNC) (Nieuwenhuys & Voogd, 2009). El espacio entre la aracnoides y la piamadre, o *espacio subaracnoideo*, contiene líquido cefalorraquídeo. Las meninges protegen los vasos sanguíneos y contienen líquido cefalorraquídeo (Alcaraz, 2000).

2.1.4. Líquido cefalorraquídeo o cerebrospinal (LCR)

Es un líquido claro, incoloro, alcalino, que tiene una composición semejante al plasma libre de proteínas o al humor acuoso del ojo. El volumen total del líquido es aproximadamente de 100 – 150 cm³ (Vargas, 2002).

Los ventrículos cerebrales contienen los plexos coroideos, plexos vasculares que forman la mayor parte del líquido cefalorraquídeo. Este líquido circula por los ventrículos

penetra en el espacio subaracnoideo y se filtra y deriva hacia el sistema venoso. El líquido cefalorraquídeo protege los centros nerviosos y amortigua los traumatismos del cráneo y región cervical (Netter & Hansen, 2007).

2.2. SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

El *nervio* es un conjunto de fibras nerviosas, perceptible a simple vista, envuelto por tejido conectivo. Cada fibra es de tamaño microscópico, y en cada nervio aparecen cientos o miles de ellas. Por esto, según el número de fibras, un nervio puede ser casi invisible o bastante grueso. El nervio aparece rodeado por una vaina de tejido conectivo, el *epineuro*. Las fibras conectivas se intercalan entre las nerviosas y envuelven haces formados por dichas fibras llamados funículos o fascículos; el tejido conectivo que envuelve a los funículos se denomina *perineuro*. La superficie interna lisa del perineuro está formada por una membrana de células mesoteliales planas. Los nervios muy pequeños constan de un solo funículo derivado del nervio principal. Finalmente, cada fibra nerviosa está incluida en un tejido conectivo denominado *endoneuro*. El tejido conectivo del mismo le proporciona resistencia y contiene los vasos sanguíneos del mismo. Las raíces espinales no tienen láminas conectivas bien definidas y son mucho más frágiles (Escobar, 2006).

2.2.1. Componentes funcionales de los nervios

Las fibras nerviosas pueden clasificarse tanto de acuerdo con su estructura como con su función:

- Fibra motora o eferente: es una fibra que estimula o activa el músculo esquelético.
- Fibra sensitiva o aferente: se llama así a la fibra que conduce el impulso a partir de una terminación sensitiva.

Ahora bien las fibras que activan las glándulas y los músculos lisos se consideran también como motoras; así mismo, fibras sensitivas se disponen en terminaciones viscerales. Por ello, algunas veces se recurre a una clasificación funcional (Feneis & Dauber, 2006).

Los componentes funcionales que se deben tener en cuenta son siete:

- 1) *Fibras somáticas eferentes*: motoras al músculo esquelético.
- 2) *Fibras viscerales especiales eferentes*: motoras del arco faríngeo primitivo, por ejemplo de los músculos faríngeos.
- 3) *Fibras viscerales eferentes*: fibras del sistema autónomo, que son las motoras del músculo cardiaco, de los músculos lisos y de muchas glándulas.
- 4) *Fibras somáticas aferentes*: que conducen impulsos de las terminaciones nerviosas relativas o sensibilidad, tales como la táctil.
- 5) *Fibras somáticas aferentes especiales*: conducen impulsos de receptores específicos, tales como las de la visión.
- 6) *Fibras viscerales generales aferentes*: que conducen impulsos de receptores viscerales; algunas de estas fibras solamente se relacionan con reflejos y no con percepciones, por lo que estrictamente hablando, no deben denominarse sensitivas.
- 7) *Fibras viscerales aferentes especiales*: que transmiten impulsos de receptores situados en los tejidos del arco faríngeo primitivo y se relacionan con distintas impresiones recogidas en estos tejidos.

La clasificación anterior adolece de ciertos defectos. Es engorrosa y no se recurre a ella más que en trabajos especializados o en relación con estudios detallados neuroanatómicos o neurofisiológicos (Netter & Hansen, 2007).

2.2.2. Nervios craneales

Los 12 pares de *nervios craneales* son nervios especiales encefálicos (procedentes del encéfalo), y se designan como sigue:

- I. *Nervio olfatorio* (olfato).
- II. *Nervio óptico* (visión).
- III. *Nervio motor ocular común u oculomotor* (movimiento ocular y constricción de la pupila).
- IV. *Nervio patético o troclear* (movimientos de los ojos induce la rotación interna del globo ocular).
- V. *Nervio trigémino* (sensaciones de la cara y cabeza y músculos de la masticación) y está conformado por:
 1. Nervio oftálmico
 2. Nervio maxilar superior
 3. Nervio maxilar inferior.
- VI. *Nervio motor ocular externo o abducens* (movimiento de los ojos abduciendo el globo ocular).
- VII. *Nervio facial* (músculos de la expresión facial, glándulas salivales y lacrimales y sensaciones de la lengua).
- VIII. *Nervio auditivo o nervio vestíbulo coclear* (sensaciones acústicas y de equilibrio).
- IX. *Nervio glosofaríngeo* (sensaciones del gusto, información de la faringe y algunos músculos de la masticación).
- X. *Nervio vago o neumogástrico* (información sensorial, motora y autónoma de las vísceras [corazón, pulmones y estómago]).
- XI. *Nervio espinal o accesorio* (movimientos de la cabeza o cuello).
- XII. *Nervio hipogloso* (movimientos de la lengua).

Los nervios craneales desde el punto de vista de sus principales componentes funcionales, se agrupan en la forma siguiente:

- Olfatorio, óptico y auditivo. Los nervios I, II y VIII pertenecen a los órganos de los sentidos (especiales aferentes).
- Motor ocular común, patético, motor ocular externo e hipogloso. Nervios o músculos esqueléticos de regiones específicas de la cabeza (movimientos ocula-

res en el caso de III, IV y VI; lengua en el caso de XII). El nervio III también contiene fibras parasimpáticas para el músculo liso del esfínter pupilar y el músculo ciliar (visceral general eferente).

- Trigémino. El V par contiene fibras motoras para los músculos de la masticación y fibras sensitivas procedentes de varias partes de la cabeza, por ejemplo, cara, cavidad nasal, lengua, dientes (somático general eferente).
- Facial, glossofaríngeo, vago y espinal. Los nervios o pares VII, IX y X contienen varios tipos de componentes. Estos son principalmente:
 - a) Fibras motoras para los músculos de la faringe y laringe (IX y X) (visceral especial eferente).
 - b) Fibras secretoras parasimpáticas para las glándulas lagrimales (VII) y salivales (IX) y ciertas glándulas asociadas con los sistemas respiratorio y digestivo, así como el músculo cardíaco (X).
 - c) Fibras gustativas (VII, IX y X) (aferente visceral especial).
 - d) Fibras de la mucosa de la lengua y faringe (de aquí el nombre de glossofaríngeo) y de la mayor parte de los aparatos digestivo y respiratorio (IX y X) (generales viscerales aferentes).

Las fibras de los nervios craneales son de varios tipos. Algunos de ellos están compuestos solamente de un tipo; otros, de varios.

Los nervios craneales difieren de los espinales en que no proceden de las dos raíces, dorsal y ventral. Existe una notable distinción entre los componentes sensitivos y los motores. Algunos tienen un ganglio periférico; otros, más de uno; sin embargo, los hay que carecen de él. Los nervios ópticos no son verdaderos nervios periféricos, puesto que sus fibras son comparables a los fascículos del sistema nervioso central. Las fibras de los nervios ópticos son axones de células ganglionares de la retina, y genéticamente una parte del sistema nervioso central. Los nervios no pueden regenerarse después de ser seccionados. Otras características correspondientes a los nervios craneales tendremos ocasión de exponerlas al compararlas con los demás (Solms & Turnbull, 2005).

2.2.3. Nervios raquídeos

Las fibras que forman las raíces espinales son como sigue. Todas las raíces ventrales contienen fibras motoras destinadas al músculo esquelético. Las raíces ventrales de los segmentos torácicos, lumbares superiores y algunos sacros contienen también fibras autónomas (preganglionares). Las raíces dorsales comprenden fibras sensitivas procedentes de la piel y de los tejidos subcutáneo y profundo, así como de origen visceral. Los nervios raquídeos están formados por dos raíces, ventral y dorsal, y habitualmente contienen todas las fibras que componen dichas raíces. La mayor parte de los nervios periféricos contienen fibras motoras, sensitivas y autónomas; las últimas son posganglionares. Las ramas delgadas varían en su composición; así, un nervio cutáneo carece de fibras motoras, sin embargo, contiene fibras sensitivas y fibras autónomas para el músculo liso de los vasos sanguíneos y, según sea el tipo de piel, fibras autónomas para la musculatura de los folículos pilosos (Carpenter, 1992).

2.2.4. Distribución de los nervios raquídeos y periféricos

Los ramos dorsales de los nervios raquídeos inervan la piel y los músculos dorsales. Los ramos ventrales inervan los miembros y el resto del tronco. Los ramos ventrales que se dirigen a las paredes torácica y abdominal permanecen relativamente separados durante su trayecto. No obstante, en las regiones cervical y lumbosacra se anastomosan formando plexos, de los cuales emergen los nervios periféricos.

Cuando el ramo ventral de un nervio raquídeo penetra en un plexo y se une a otros ramos, los haces o fascículos que lo componen suelen salir del plexo distribuidos en varios de los nervios emergentes. Así, constituye en un principio general el que cada nervio raquídeo que penetra en un plexo contribuye a formar varios nervios periféricos, y cada nervio periférico contiene fibras derivadas de varios nervios espinales (Carpenter, 1992).

Cada nervio raquídeo tiene una distribución referida a menudo a un segmento. El área de piel inervada por las fibras sensitivas de un nervio raquídeo, es decir, una raíz dorsal se denomina dermatoma (Snell, 2005).

Cuando dos áreas de distribución son inmediatas, las ramificaciones de las fibras de un nervio se extienden al área inervada por el nervio adyacente. En el caso de los nervios raquídeos, la sección de uno de ellos raramente ocasiona una anestesia completa, aunque puede disminuir la sensibilidad (hipostesia). La sensibilidad residual es debida a la presencia de fibras procedentes de los nervios vecinos. Los nervios periféricos también se superponen, pero en menor extensión. Así, si un nervio periférico es seccionado aparece una anestesia completa en el centro del área de distribución del mismo, y sensibilidad disminuida en los límites de su área (Carpenter, 1992).

La mezcla de fibras nerviosas en los plexos es tal que resulta difícil, si no imposible, seguir su trayecto por disección; la distribución en dermatomas ha sido obtenida por experimentación fisiológica y por estudios de las enfermedades de los nervios raquídeos. Los métodos empleados comprenden la estimulación de las raíces medulares, el estudio de la sensibilidad residual al respetar una raíz y seccionar las inmediatas, la comprobación de la pérdida de sensibilidad tras sección de una sola raíz y el estudio de la distribución de las vesículas que aparecen por inflamación radicular (Puelles, 2002).

Las fibras motoras de un nervio raquídeo alcanzan generalmente más de un músculo. Cada músculo suele recibir fibras de más de un nervio raquídeo. Por tanto, la sección de uno de éstos va seguida de parálisis (disminución de energía contráctil) de varios músculos, mientras que la sección de un nervio periférico determina la parálisis de los músculos que inerva (Ojeda, 2004).

2.2.5. Características de los nervios periféricos

Las ramas de los nervios periféricos principales son musculares, cutáneas o mucosas, articulares, vasculares y terminales (uno, varios o todos los tipos). Las ramas musculares son las más importantes; la sección de una rama muscular, aunque sea pequeña, produce una parálisis completa de todas las fibras musculares inervadas por dicha rama, y puede ser gravemente incapacitante.

La importancia de la pérdida de sensibilidad varía según la región. Es mucho más grave en el caso de la mano y en ciertas partes de la cabeza y cara.

Los nervios periféricos varían en su trayecto y distribución, pero no tanto como los vasos sanguíneos. Los nervios periféricos tienen una excelente irrigación a cargo de vasos longitudinales que se anastomosan, de manera que un nervio puede ser desprovisto hasta de unos 15 cm de su epineuro sin afectar su irrigación (Escobar, 2006).

El nervio es relativamente poco sensible, esto es, si se estimula un nervio a lo largo de su trayecto, la sensación, generalmente dolorosa, se nota no en el punto del estímulo, sino en las zonas inervadas por las fibras. Los impulsos nerviosos, doquiera que se inicien, son interpretados por el sujeto no si procedieran de los extremos de los órganos. Este fenómeno es conocido como proyección de sensibilidad y es espectacular en el caso correspondiente a la sensación de un miembro fantasma. Cuando un miembro ha sido amputado, el paciente puede todavía experimentar sensaciones, algunas veces muy intensas, que aparentemente proceden del miembro ausente. Uno de los factores de tal fenómeno es el estímulo continuado de los extremos de las fibras que han sido seccionadas durante la amputación. Los nuevos impulsos son interpretados como si procedieran del miembro ausente. Las sensaciones de miembro fantasma son algunas veces dolorosas y precisan de tratamiento médico o quirúrgico (Tortora-Derrickson, 2006).

El dolor es algunas veces apreciado en el área de distribución de un nervio periférico, cuando se estimulan órganos internos o estructuras profundas; es el fenómeno llamado dolor referido. La estimulación del diafragma, por ejemplo, puede causar dolor en el área de piel inervada por los nervios espinales que dan origen también al nervio frénico (nervios que inervan el diafragma). Se conoce poco sobre el mecanismo del dolor referido (Jiménez, 1999).

2.3. SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

El término *sistema nervioso autónomo* se refiere a las estructuras del sistema nervioso que regulan la actividad del músculo cardíaco, músculo liso y glándulas (Anexo 4) (Gardner, 2000).

El término, sin embargo, implica una autonomía que no siempre existe. Por ejemplo, la piel expuesta al aire frío se pone pálida o blanquecina debido al reflejo de constricción de los vasos sanguíneos cutáneos. El aire frío estimula los receptores térmicos cutáneos, y el reflejo espinal, por medio de las fibras autónomas de los vasos sanguíneos, actúa conservando el calor. Los impulsos alcanzan también al cerebro, resultando la sensación consciente de frío. Esto constituye un ejemplo de coordinación de las funciones somáticas y autónomas (Netter & Hansen, 2007).

En el sistema nervioso autónomo puede ser considerada una serie de niveles: a nivel elevado corresponden funciones importantes, y a nivel bajo, otras más restringidas y específicas. La corteza cerebral representa el nivel superior, puesto que ciertas áreas de la misma regulan funciones viscerales. Estas áreas mandan fibras a un nivel próximo más bajo, el hipotálamo, localizado en la base del cerebro. El hipotálamo es un centro de coordinación de la actividad visceral. Una de sus muchas funciones es, por ejemplo, la regulación de la temperatura corporal. El hipotálamo tiene conexiones nerviosas y vasculares con la hipófisis y en virtud de ello influye sobre esta última y, a través de ella, en las otras glándulas endocrinas. El hipotálamo manda también fibras nerviosas a los

centros inferiores del istmo del encéfalo, centros que intervienen en funciones específicas tales como el reflejo regulador de la respiración, ritmo cardiaco y circulación. Estos centros conectan con otros más bajos constituidos por grupos de células nerviosas del istmo del encéfalo y de la medula espinal, cuyos axones pasan a ciertos nervios craneales y espinales. Es característico de estos axones, a diferencia de las fibras motoras del músculo esquelético, que establezcan su sinapsis con células multipolares situadas fuera del sistema nervioso central, antes de alcanzar la correspondiente estructura. Estas células multipolares se agrupan en ganglios; el nivel ganglionar constituye el nivel vegetativo más bajo. Los axones que van del sistema nervioso central a estas células ganglionares se llaman fibras preganglionares. Los axones de células ganglionares son llamados fibras posganglionares y se dirigen desde un ganglio a inervar un órgano específico (Solms & Turnbull, 2005).

2.3.1. Sistema simpático

El simpático, o porción toracolumbar del sistema autónomo, comprende las fibras preganglionares originadas en segmentos torácicos y lumbares superiores de la medula espinal. Estas fibras llegan a los nervios raquídeos siguiendo las raíces ventrales, y las abandonan, para pasar a un ganglio adyacente, por medio de los ramos comunicantes. Estos ganglios están situados a lo largo de un cordón nervioso, el tronco simpático, que se extiende a cada lado de la columna vertebral, desde la base del cráneo al cóccix. Algunas fibras preganglionares establecen sinapsis con ganglios del tronco simpático, mientras otras llegan a ganglios de los plexos prevertebrales y aun otras contraen sinapsis con células situadas en la médula de las glándulas suprarrenales. Las fibras posganglionares van directamente a vísceras y vasos sanguíneos adyacentes, o pasan de nuevo a los nervios periféricos mediante los ramos comunicantes, y en el área de distribución de dichos nervios alcanzan la piel, donde actúan como:

- 1) Fibras secretoras para las glándulas sudoríparas.

- 2) Fibras motoras para la musculatura lisa.
- 3) Fibras vasomotoras para los vasos sanguíneos de los miembros.

Algunas células ganglionares simpáticas aparecen en los nervios espinales y en los ramos comunicantes. Pueden agruparse en lo que podríamos llamar ganglios intermediarios (Thibodeau & Patton, 2007).

2.3.2. Sistema parasimpático

La porción parasimpática o craneosacra del sistema autónomo comprende las fibras preganglionares nacidas en el istmo del encéfalo y en la médula sacra. Las células ganglionares con las que establecen sinapsis estas fibras se localizan en los órganos inervados o próximas a ellos. Las fibras posganglionares son muy cortas; aparentemente no terminan los vasos sanguíneos, músculos lisos o glándulas de los miembros y pared del cuerpo. La mayoría de las vísceras, sin embargo, gozan de una doble inervación motora, simpática y parasimpática, algunas veces con funciones antagónicas (Escobar, 2006).

2.3.3. Fibras adrenérgicas y colinérgicas

Esta clasificación se basa en el hecho de que la acetilcolina se libera y actúa como un transmisor en las terminaciones posganglionares parasimpáticas; estas fibras se denominan colinérgicas. La noradrenalina es producida en la terminación de las fibras posganglionares simpáticas llamadas adrenergéticas. La adrenalina, formada por células de la medula suprarrenal y presente en la sangre circulante tiene acción similar a la de la noradrenalina. Por ello, el sistema parasimpático, estimulando el aporte de la adrenalina para intensificar sus acciones (Martínez, 2004).

FUNCIONES. El sistema autónomo constituye una parte importante del mecanismo por

el cual el organismo mantiene aproximadamente sus constantes internas, esto es, temperatura, equilibrio líquido, y composición iónica de la sangre. El medio ambiente orgánico fue llamado *medio interno* por Claudio Bernard, y su mantenimiento se denominó *homeostasis* por Walter Cannon (Infante, 2000).

El sistema parasimpático tiene relación con muchas funciones específicas, tales como la digestión, el metabolismo intermediario y la excreción (Martínez, 2004).

El sistema simpático constituye una parte importante del mecanismo por el cual se reacciona al *stress*. Este último sistema actúa en conjunto, especialmente cuando el *stress* es de aparición súbita. Por ejemplo, una situación de tensión (miedo o rabia) puede provocar aumentos de la presión sanguínea, frecuencia del pulso, rendimiento cardíaco y glucosa sanguínea, modificaciones llamadas de “pelea o fuga”. Estas respuestas agudas al *stress* son también de tipo generalizado, porque el sistema simpático tiene amplias conexiones, y asimismo porque la adrenalina es aportada secundariamente a la corriente sanguínea. El *stress* puede originarse, de la misma manera, por cambios lentos en las actividades metabólicas y en los mecanismos de defensa, debidos a activación del sistema hipotálamohipofisario, que provoca alteraciones en las funciones de los órganos endocrinos (González de Rivera, 1991).

2.4. HISTOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO

Las *neuronas* (palabra de origen griego que significa “cuerda o nervio”) se definen como la unidad estructural y funcional del sistema nervioso; (Ruíz & Torner, 2002) y se caracterizan por prolongaciones que conducen impulsos nerviosos en dirección aferente o eferente en relación con el cuerpo celular. Las neuronas presentan una morfología típica que sustenta sus funciones: un cuerpo celular llamado *soma*, *núcleo* o *pericarion*; una o varias prolongaciones cortas que generalmente transmiten impulsos hacia el soma celular, denominadas *dendritas*; y una prolongación larga, denominada *axón* o “*cilindroeje*”, que conduce los impulsos desde el soma hacia otra neurona u

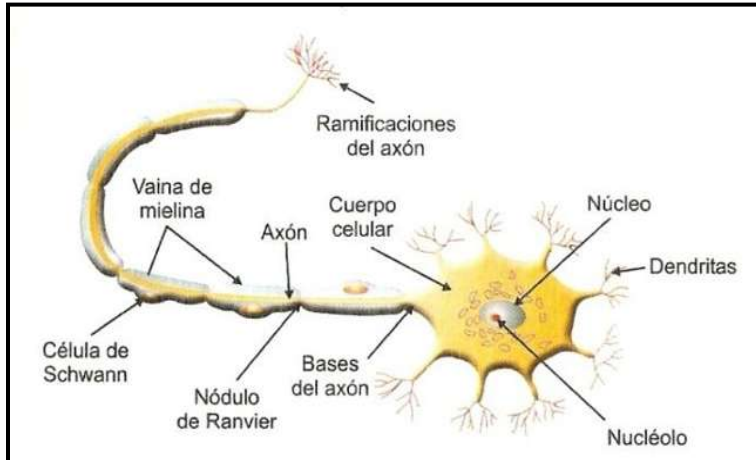


FIGURA 2-2. MORFOLOGÍA TÍPICA DE LAS NEURONAS.
Tomado de: Young Medina, M. A. (2007). Biología.

órgano diana (fig. 2-2). (Young, 2007). El número de neuronas en el cerebro varía, sin embargo, se estima que cada cerebro humano posee en promedio 10^{11} neuronas: es decir, unos cien mil millones de neuronas (Puelles, 2002).

Los impulsos nerviosos se originan por reacciones tísicoquímicas que ocurren a lo largo de la superficie neuronal y de sus prolongaciones. Reacciones similares ocurren en otros muchos tipos de células, pero son más evidentes en las neuronas; las características estructurales de las mismas contribuyen a la transmisión de los impulsos a grandes distancias (Ojeda, 2004).

Las prolongaciones que conducen impulsos a partir del cuerpo celular se llaman *axones* o *cilindroejes*. Las neuronas generalmente tienen sólo un axón. Las prolongaciones cuya conducción se efectúa hacia el cuerpo celular son llamadas *dendritas*. La mayoría de las neuronas tienen muchas dendritas y por eso se clasifican como células multipolares. Las neuronas del cerebro, medula espinal y ganglios autónomos son multipolares. Las neuronas del ganglio raquídeo y de los ganglios de ciertos nervios craneales son unipolares (algunas veces llamadas pseudounipolares), esto es, tienen solamente una prolongación. Esta prolongación se bifurca: una conduce el impulso nervioso desde las terminaciones sensitivas hacia el cuerpo celular, mientras que la otra lo conduce al cerebro o a la medula. Una prolongación es de conducción centrífuga, y la otra centrípeta en relación con el cuerpo celular (Puelles, 2002).

Las dendritas de las células multipolares son cortas y consisten en prolongaciones ramificadas que contienen sustancia de Nissl y mitocondrias. Las ramificaciones aumentan el área de la superficie celular. Los axones que son prolongaciones del soma

neuronal (y las prolongaciones de las células unipolares y bipolares) carecen de sustancia cromática. Pueden extenderse a largas distancias y emiten pocas ramas hasta llegar a sus terminaciones. Si un axón tiene más de 1 μ de diámetro, aproximadamente, está rodeado por una cubierta lipoidea, la *mielina* o *lámina medula* (Platzer & Werner, 2008). Los axones del sistema nervioso periférico, tengan o no una cubierta mielínica, están rodeados por una delgada lámina protoplasmática llamada *neurilema*. Esta cubierta es un tubo celular de importancia fundamental no solamente en la formación de la mielina, sino en la regeneración nerviosa. La mielina se compone principalmente de láminas de la membrana celular de las células del neurilema. El neurilema se continúa con una capa de células satélites que rodean los cuerpos de las células unipolares y bipolares. No existen células con neurilema en el sistema nervioso central, por lo cual en el mismo no se produce regeneración. Las fibras amielínicas no se hallan rodeadas individualmente por una cubierta de neurilema. Tales fibras se agrupan bajo una cubierta en común (Kahle, Werner & Frotscher, 2008).

El término *fibra nerviosa* es el nombre que se le da al axón de una célula nerviosa (Ruiz & Torner, 2002). El término “fibra nerviosa mielínica” se refiere a que el axón posee una vaina de mielina; la fibra amielínica carece de la misma. La sustancia gris del sistema nervioso central se compone principalmente de células y fibras, la mayor parte amielínicas. Por el contrario, la sustancia blanca contiene numerosas fibras mielínicas y pocas células (Thibodeau & Patton, 2007).

Las neuronas del sistema nervioso central adultas de los animales de sangre caliente no pueden dividirse y formar nuevas células. Si se destruye un axón, no obstante, el cuerpo celular puede sobrevivir, aunque ofreciendo ciertas modificaciones, aunque no suelen sobrevivir a la sección de su axón (Puelles, 2002).

2.4.1. Función de las neuronas

Las neuronas tienen la capacidad de comunicarse con precisión, rapidez y a larga dis-

tancia con otras células, ya sean nerviosas, musculares o glandulares. A través de las neuronas se transmiten señales eléctricas denominadas *impulsos nerviosos*.

Estos impulsos nerviosos viajan por toda la neurona comenzando por las dendritas, y pasa por toda la neurona hasta llegar a los botones terminales, que pueden conectar con otra neurona, fibras musculares o glándulas. Como anteriormente se menciona la conexión entre una neurona y otra se denomina *sinapsis*.

Las neuronas conforman e interconectan los tres componentes del sistema nervioso: sensitivo, motor e integrador o mixto; de esta manera, un estímulo que es captado en alguna región sensorial entrega cierta información que es conducida a través de las neuronas y es analizada por el componente integrador, el cual puede elaborar una respuesta, cuya señal es conducida a través de las neuronas. Dicha respuesta es ejecutada mediante una acción motora, como la contracción muscular o secreción glandular (Ojeda, 2004).

2.4.2. Terminaciones nerviosas

Las fibras nerviosas envían sus impulsos a estructuras no nerviosas (p. ej., los músculos), o los recogen de las mismas, y su terminación reviste diferentes formas en relación con estas estructuras. También transmiten impulsos a otras células nerviosas y presentan terminaciones especiales en los puntos de transmisión.

❖ Terminaciones sensitivas (receptores).

Los receptores son dispositivos especiales de fibras nerviosas situadas en un tejido no nervioso, muy sensibles a una particular forma de energía. Por ejemplo, cuando la piel es estimulada y se experimenta una impresión táctil, el estímulo activa ciertos receptores cutáneos, sensibles a la deformación mecánica. La retina es activada por la energía radiante de cierta longitud de onda, y los corpúsculos gustativos de la lengua, por reacciones químicas. Todos los receptores activados envían impulsos nerviosos a la

médula espinal y al cerebro. La frecuencia de la descarga varía según la intensidad del estímulo. Por ejemplo, cuando más intensa es la luz que actúa sobre la retina, tanto mayor es el estímulo nervioso por unidad de tiempo.

Los receptores se pueden clasificar, según su relación con los sentidos, en especiales y generales. Las cualidades sensoriales especiales, asociadas con ciertos nervios craneales, son: visión, audición, equilibrio, gusto y olfato. Los receptores para la percepción de tales cualidades están situados en los ojos, oídos, boca, faringe, laringe y nariz.

La sensibilidad general es la correspondiente al tacto, el dolor, la temperatura, la presión, la posición corporal y el movimiento.

❖ Terminaciones motoras

Los impulsos motores cardíacos, glandulares y para los músculos lisos son conducidos por pequeñas fibras nerviosas del sistema autónomo.

Las fibras musculares esqueléticas son inervadas por gruesas fibras nerviosas motoras, axones de células cerebrales y de la médula espinal. Cuando un axón penetra en un músculo (cientos o miles habitualmente), se divide en muchas ramas más delgadas. Cada rama se ramifica, a su vez, en la superficie de una fibra muscular, formando una *placa motora* o *unión mioneural*, parecida a una sinapsis. La llegada de un impulso nervioso a una terminación va seguida de contracción muscular. El número de unidades motoras de un músculo varía según el mismo. En el hombre, algunos músculos tienen menos de 100 fibras musculares por unidad motora, mientras que otros pueden tener miles. Un músculo con muchas unidades motoras para un número dado de fibras musculares es capaz de una acción más precisa y delicada que un músculo con menos unidades motoras para el mismo número de fibras musculares.

❖ Uniones neuronales (sinapsis)

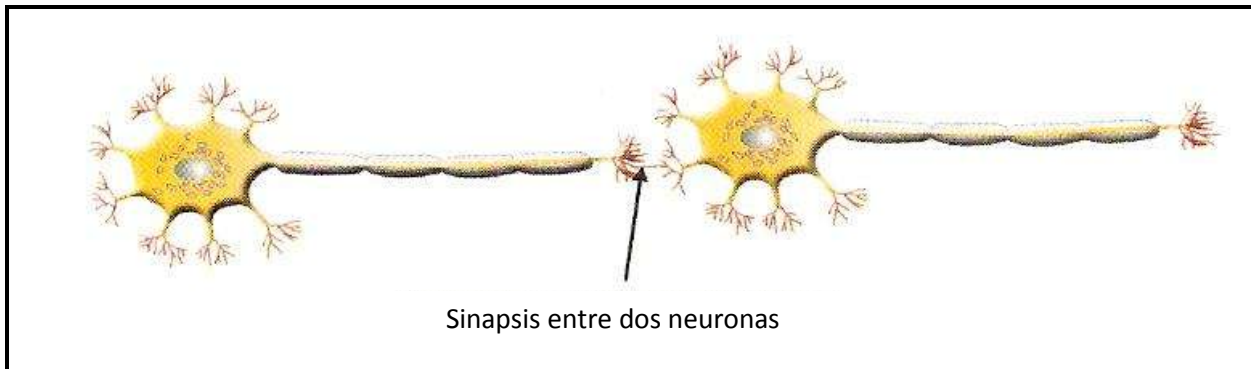


FIGURA 2-3. SINAPSIS.
Tomado de: Young Medina, M. A. (2007). Biología.

Se denomina sinapsis a la conexión entre una neurona y otra (fig. 2-3). (Young, 2007). Cuando un axón o una rama de un axón alcanzan una neurona con la que establece sinapsis, disminuye su diámetro y se divide repetidamente. Cada rama termina, contactando con la superficie de una dendrita o de un cuerpo celular, generalmente en un pequeño engrosamiento que puede ofrecer disposición anular. En estos contactos se lleva a cabo la transmisión del impulso nervioso. Éste se inicia con una descarga química que origina una corriente eléctrica en la membrana de la célula pre sináptica (célula emisora); una vez que este impulso nervioso alcanza el extremo del axón (la conexión con la otra célula), la propia neurona segrega un tipo de compuestos químicos también conocidos como neurotransmisores (Anexo 5); que se depositan en el espacio sináptico (espacio intermedio entre esta neurona transmisora y la neurona postsináptica o receptora). Estas sustancias segregadas, moléculas de señal o *neurotransmisores* (noradrenalina y acetilcolina entre otros) son los encargados de excitar o inhibir la acción de la otra célula llamada célula post sináptica. La terminación puede establecer varios contactos previos antes de su extremo final. Estos contactos son llamados *sinapsis*. La transmisión química tiene lugar en la mayoría de sinapsis. Los neurotransmisores que provocan la excitación en las neuronas subsiguientes son principalmente la acetilcolina y la noradrenalina. La naturaleza de las sustancias inhibitoras está todavía poco aclarada (Rovieré, 2005).

2.5. NEUROGLIA

El sistema nervioso central contiene vasos sanguíneos y una pequeña cantidad de tejido conectivo perivascular. Los elementos celulares que constituyen el soporte, elementos no nerviosos, se conocen comúnmente con el nombre de *neuroglia* (*neuro*

que significa nervio y *glía* que significa cola, pegamento) en otras palabras las neuronas del sistema nervioso central están sostenidas por algunas variedades de células no excitables las

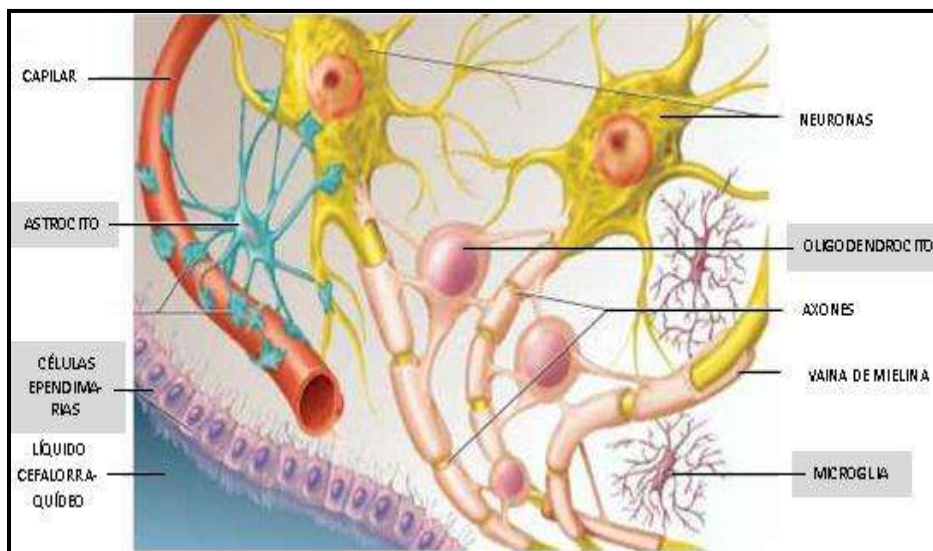


FIGURA 2-4. NEUROGLIA.

Fuente: <http://www.78steps.com/human-physiology/supporting-cells.html>

cuales en general son más pequeñas que las neuronas. Las células gliales difieren en tamaño y en forma, casi todas tienen prolongaciones rodean las células y fibras nerviosas, y con bastante frecuencia se aplican a las paredes de los vasos sanguíneos. Dependiendo del tamaño, lugar, origen y número de prolongaciones, las células gliales se clasifican en: astrocitos, oligodendrocitos, microglia y células endoteliales (fig. 2-4).

La mayoría de las células gliales pueden actuar como fagocitos, esto es, fagocitar y expulsar tejido nervioso lesionado o necrosado. Es evidente que las células gliales están en relación asimismo con la formación de mielina en el sistema nervioso central (Rohen & Johannes, 2007).

Las células gliales son de importancia clínica, puesto que todos los tumores primitivos del cerebro y de la medula están formados por células gliales. Las células nerviosas adultas no pueden dividirse y, como consecuencia de ello, no pueden producir neoformaciones (Puelles, 2002).

2.6. DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO

Al principio del desarrollo embrionario se forma un tubo neural a partir del ectodermo, en la parte dorsal del embrión. El cerebro se desarrolla en el extremo craneal del tubo y la médula espinal en el resto del mismo. A pesar de los complejos cambios que tienen lugar durante el crecimiento y maduración, el SNC (Sistema Nervioso Central) mantiene la cavidad del tubo neural excepto en la médula espinal, donde el canal central está a menudo parcialmente cerrado por proliferación celular. Los ventrículos del cerebro del adulto se desarrollan a partir de esta cavidad (Nieuwenhuys & Voogd, 2009).

Las neuronas que se desarrollan en la parte ventral (lámina basal) del tubo neural se transforman en células motoras. Las neuronas que se desarrollan en la parte dorsal (lámina alar) se relacionan con las vías sensitivas y reflejas. Algunas de las células de la cresta neural, que es una masa longitudinal de células ectodérmicas que se desarrollan a cada lado del tubo neural, originan las células unipolares de los ganglios espinales. Algunas de las células emigran y se transforman en neuronas de los ganglios autónomos y en células de la médula suprarrenal (Escobar, 2006; Nieuwenhuys & Voogd, 2009).

CAPÍTULO III

SISTEMA ENDOCRINO

El sistema endocrino es definido como el conjunto de órganos que segregan un tipo de sustancias llamadas hormonas, que son liberadas al torrente sanguíneo y regulan algunas de las funciones del cuerpo (Young, 2007).

Los sistemas endocrino y nervioso son los principales controladores del flujo de información entre diferentes células y tejidos. El término “endocrino” denota secreción interna de sustancias con actividad biológica, a diferencia de “exocrino”, el cual implica secreción fuera del cuerpo, por ejemplo, a través de las glándulas sudoríparas o conductos hacia el tubo digestivo. El sistema endocrino utiliza secreción interna de hormonas a la circulación para proporcionar información a las células blanco que expresan receptores afines. La base del sistema endócrino son las hormonas y las glándulas (Albarán, 2010).

Este sistema de secreción hormonal está sujeto a mecanismos reguladores complejos que gobiernan la actividad de los receptores y la síntesis, liberación, transporte, metabolismo y suministro de las hormonas al interior de las células blanco. Las hormonas regulan muchas funciones en los organismos, incluyendo entre otras el estado de ánimo, el crecimiento, la función de los tejidos y el metabolismo, por células especializadas y glándulas endocrinas. (Barnieri, 2001). El sistema endocrino también tiene relaciones complejas con los sistemas nervioso e inmunitario y ejerce efectos amplios sobre el desarrollo, el crecimiento y el metabolismo (Velasco, 2002).

3.1. EVOLUCIÓN DEL SISTEMA ENDOCRINO

3.1.1. Evolución de hormonas y receptores

Muchas hormonas son subproductos de reacciones metabólicas que adquieren la capacidad de simbolizar estados metabólicos de la célula. Así, los péptidos son productos específicos de la degradación de proteínas más grandes; los esteroides derivan del colesterol y las catecolaminas, y las hormonas tiroideas derivan de aminoácidos. Otros ligandos de receptores nucleares son productos secundarios de ácido biliares y ácidos grasos. Las funciones reguladoras de estos subproductos sugieren que los receptores nucleares podrían haber evolucionado primero como sensores nutricionales y proporcionar apoyo para todo el código metabólico.

La señalización endocrina primitiva tal vez se originó en los primeros organismos multicelulares, en los que una célula percibiría cambios en el entorno y liberaría moléculas de señalización, en forma tal que desencadenara respuestas en las células vecinas (es decir, señalización paracrina). Finalmente, este tipo de señal permitiría la especialización de tipos celulares que producen la señal o responden a ella con una respuesta biológica apropiada que aseguraría la supervivencia de ambas células. Una vez generadas las hormonas primordiales (precursoras de las hormonas actuales), las modificaciones crearían propiedades adicionales como mecanismos específicos para regular la producción, las vías de secreción, el aumento en la especificidad para la fijación al receptor, la biodisponibilidad para la fijación al receptor (lo que incluye fijación a proteínas transportadoras), la degradación y eliminación (Rojas, Borrego & Restropo, 2006).

3.2. HORMONAS: ACCIONES ENDOCRINAS, PARACRINAS Y AUTOCRINAS

El sistema endocrino utiliza hormonas para transmitir información ente los diferentes te-

cidos. Las hormonas (término griego que significa poner en “movimiento o estimular”) son sustancias químicas que se sintetizan en una glándula de secreción interna y ejercen algún tipo de efecto fisiológico sobre otras células hasta las que llegan por vía sanguínea. Las glándulas endocrinas liberan hormonas, las cuales se transportan a los tejidos a través del torrente sanguíneo, donde se unen a moléculas receptoras específicas y regulan la función de los órganos blanco. Algunas hormonas (p. ej., insulina, hormona del crecimiento, prolactina, leptina, catecolaminas) se unen a receptores en la superficie celular. Otras hormonas (p.ej., esteroides, hormona tiroidea) se unen a receptores intracelulares que actúan en el núcleo. Los receptores poseen propiedades bifuncionales de activación de señales y de reconocimiento (es decir, capacidad para distinguir la hormona de otras moléculas a las que se encuentran expuestas). La hormona actúa como un efector alostérico que altera la conformación del receptor y esta alteración conformacional transmite la información de la unión en eventos posreceptor que influyen en la función celular (Martínez, 2004).

Además de este punto de vista tradicional, las hormonas también pueden actuar en forma local al unirse a receptores que son expresados por células cercanas al sitio de liberación. Cuando una hormona actúa sobre células vecinas no productoras de hormonas, acción se denomina “paracrina”, como se ilustra por las acciones de los esteroides sexuales en el ovario, la angiotensina II en el riñón, y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas en la pared vascular. Como variante de este mecanismo, las hormonas peptídicas en ocasiones permanecen en la membrana de una célula e interactúan con un receptor en la célula yuxtapuesta; esto se observa, por ejemplo, con el factor de crecimiento hematopoyético y se denomina regulación “yuxtacrina”. Cuando la hormona se libera y actúa sobre receptores ubicados en la misma célula, la acción se conoce como “autocrina”; las acciones autocrinas pueden ser importantes para promover crecimientos no regulados de células neoplásicas. Las hormonas también pueden actuar en el interior de la célula sin liberarse, es decir, mediante un efecto “intracrino (Barnieri, 2001).

3.3. COMPOSICIÓN QUÍMICA DE LAS HORMONAS

Las hormonas se derivan de las principales clases de moléculas biológicas. Así, las hormonas pueden ser proteínas (lo que incluye glucoproteínas), péptidos o derivados peptídicos, análogos de aminoácidos o lípidos. Las hormonas polipeptídicas son productos directos de la degradación de proteínas precursoras más grandes o péptidos modificados; las catecolaminas y las hormonas tiroideas son derivados de aminoácidos; las hormonas esteroideas y la vitamina D derivan del colesterol; los retinoides de los carotenoides presentes en la dieta que son modificados por el cuerpo y los eicosanoides de los ácidos grasos (Casanueva, 1995).

3.4. RELACIONES ENTRE HORMONAS Y OTRAS MOLÉCULAS DE SEÑALIZACIÓN

3.4.1. Neurotransmisores y hormonas

Desde el punto de vista tradicional, el sistema endocrino se distingue del sistema nervioso por el hecho de que las señales endocrinas se liberan por vía sistémica, mientras que el sistema nervioso tiene conexiones directas con los tejidos blanco a través de neuronas. Las hormonas se encuentran ampliamente distribuidas, y dependen de que el receptor distinga la hormona de otras moléculas y después genere respuestas en células específicas. En contraste, los neurotransmisores se sintetizan en el cuerpo celular de la neurona y viajan a través del axón, donde se almacenan en vesículas sinápticas, se liberan durante la despolarización y se unen a receptores específicos en la neurona postsináptica. De aquí que la especificidad de la respuesta depende de la liberación local dirigida de las moléculas de señalización. Aunque existen diferencias entre los sistemas endocrino y nervioso, también se observan similitudes. La acción de los neurotransmisores involucra interacciones ligando – receptor similares a las del sistema endocrino. En realidad, la misma molécula puede ser tanto neurotrans-

misora como hormona. Las catecolaminas son neurotransmisores cuando son liberadas por terminales nerviosas, y hormonas al ser liberadas por la médula suprarrenal; más aún, las catecolaminas utilizan en el sistema nervioso central (SNC) y en los tejidos periféricos el mismo tipo de receptores adrenérgicos y la misma vía de señalización intracelular posreceptor.

Otras moléculas se comportan como hormonas y neurotransmisores. La hormona liberadora de tirotrópina (TRH) actúa como hormona cuando es producida en el hipotálamo, pero cumple diversas acciones neurotransmisoras en el SNC. En varias partes del encéfalo también se encuentran dopamina, hormona liberadora de corticotropina (CRH), hormona relacionada con el gen de calcitonina (CGRH), somatostatina, hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), péptido intestinal vasoactivo (VIP), gastrina, secretina, colecistocinina y los esteroides (neuroesteroides), así como sus receptores.

3.4.2. Vitaminas y hormonas

El cuerpo produce moléculas que se han descrito como “vitaminas”, mismas que poseen acciones similares a las de las hormonas. La vitamina D, por ejemplo, se produce en individuos expuestos a la luz solar y es necesaria la administración complementaria sólo cuando tal exposición es inadecuada. Más aún, el producto activo de la vitamina D es un derivado de la vitamina ingerida. Las vitaminas también pueden actuar por mecanismos similares a los hormonales; por ejemplo, la vitamina D y los retinoides (ácido retinoico, entre otros) actúan a través de receptores nucleares que pertenecen a la misma familia de los esteroides y la hormona tiroidea.

3.4.3. Sistema inmunitario y hormonas

Muchos eventos inmunitarios y endocrinos de señalización son similares entre sí; por

ejemplo, la identificación de antígenos y los mecanismos que inhiben la identificación de autoantígenos implican interacciones ligando-receptor similares a las que utilizan las hormonas. Además, las células con competencia inmunitaria liberan péptidos, los cuales son moléculas de señalización que simulan las acciones de las hormonas endocrinas; esto incluye citocinas (p. ej., interleucinas, interferones, factor de necrosis tumoral [TNF]) que se unen a receptores en las células blanco y estimulan el crecimiento. En algunos casos las células inmunitarias producen péptidos que en forma tradicional se han considerado como hormonas (p. ej., corticotropina [ACTH u hormona adrenocorticotrópica], prolactina [PRL] y hormonas liberadora de gonadotropinas [Gn RH]. Aún no está clara la función de estas hormonas clásicas producidas por células inmunitarias, si bien parece que GnRH participa en el reclutamiento de linfocitos.

Existe una amplia interacción entre los sistemas endocrino e inmunitario. Las sustancias liberadoras por las células inmunitarias pueden afectar la función del sistema endocrino. El TNF, por ejemplo, puede influir en la liberación y el metabolismo de las hormonas tiroideas; las hormonas endocrinas regulan las acciones del sistema inmunitario y, por último, los trastornos autoinmunitarios de las glándulas endocrinas constituyen un componente importante de la práctica endocrinológica. Tales trastornos incluyen la destrucción autoinmunitarias de glándulas, como la observada en la diabetes mellitus tipo 1 y la forma más común de la enfermedad de Addison, así como la estimulación autoinmunitarias que común en el hipotiroidismo (Rojas, Borrego & Restropo, 2006).

3.5. EICOSANOIDES: PROSTAGLANDINAS Y COMPUESTOS RELACIONADOS

Los eicosanoides (incluidos prostaglandinas, prostaciclina, leucotrienos y tromboxanos), derivan de los ácidos grasos poliinsaturados con esqueletos de 18, 20 o 22 carbonos. El ácido araquidónico es el precursor eicosanoide más abundante en seres humanos. La mayor parte de las células producen eicosanoides, los cuales se liberan con poco almacenamiento, se eliminan con rapidez de la circulación, y actúan

en forma paracrina y autocrina. Cuentan con mecanismos de acción similares a los de las hormonas y actúan mediante receptores de superficie celular y receptores nucleares (Pombo, 1997). Existe una amplia interacción entre los eicosanoides y el sistema endocrino. Los eicosanoides regulan la liberación y acción de las hormonas; por ejemplo, la prostaglandina E (PGE) inhibe la liberación de la hormona del crecimiento (GH) y prolactina (PRL) la glándula hipófisis. La síntesis de eicosanoides también es estimulada con frecuencia por hormonas y en tales casos éstos actúan como mediadores de la acción hormonal (Mújica & Moreno, 1995).

3.6. MECANISMOS DE ACCIÓN HORMONAL

3.6.1. Receptores hormonales

Las hormonas se unen en forma específica a receptores hormonales con gran afinidad y promueven cambios alostéricos en los receptores moleculares que traducen la señal en actividades biológicas. Los receptores pueden expresarse sobre la superficie celular o en el interior de la célula.

● Receptores de superficie celular

Los receptores de superficie celular tienen dominios de reconocimiento de ligandos que se encuentran expuestos sobre la superficie externa de la membrana celular, así como uno o más dominios que abarcan la membrana y dominios efectores citoplasmáticos regulados por ligando. Esta organización permite a las células percibir eventos extracelulares y transmitir esta información al ámbito intracelular.

Los receptores de superficie celular pueden dividirse en cuatro tipos:

- 1) Los receptores de siete dominios transmembranales (también conocidos como receptores acoplados a proteína G) median las acciones de catecolaminas, prosta-

glandinas, ACTH, glucagón, hormona paratiroidea (PTH), hormona estimulante de la tiroides (TSH) y otras. Estos receptores se acoplan a las “proteínas G”.

- 2) Los receptores con actividad enzimática intrínseca regulada por ligandos median las acciones de los factores de crecimiento.
- 3) Los receptores de citocina son parte de un gran grupo de receptores que también median las acciones de la hormona de crecimiento (GH) y leptina.
- 4) Los transportadores regulados por ligandos pueden fijarse a ligandos como acetilcolina y responden mediante la apertura de canales de flujo iónico. En este caso el flujo de iones actúa como segundo mensajero.

● Receptores nucleares

Los receptores nucleares median la acción de hormonas esteroideas, vitamina D, hormonas tiroideas, retinoides, ácidos grasos, ácidos biliares, eicosanoides, xenobióticos y otras moléculas. Los receptores nucleares controlan la expresión genética al unirse a elementos de respuesta del DNA en los promotores de genes blanco o a otros factores de transcripción. Después reclutan grandes complejos correpresores y coactivadores que modulan la expresión genética al modificar la cromatina o al ponerse en contacto con la maquinaria de transcripción basal. Los elementos de DNA son secuencia específicas, por lo general hexanucleótidos repetidos, separados por un número variable de nucleótidos alineados (Albarán, 2010).

3.6.2. Efectos de las hormonas sobre la actividad de los receptores

La acción de los receptores hormonales inicia con el receptor inactivo en ausencia de hormonas y que éstas los activan; en este sentido, a menudo se describe al receptor como un sistema de “encendido y apagado”. No obstante, este modelo simple no siempre cubre por completo los efectos hormonales sobre la actividad de los receptores. Como ya se mencionó algunos receptores nucleares se activan en ausencia de ligandos. Los receptores de hormonas tiroideas y ácido retinoico se unen al DNA en

ausencia del ligando y reprimen en forma activa la transcripción de los genes cercanos. Los ligandos promueven la liberación de correpresores y el reclutamiento de coactivadores y, en consecuencia, promueven el alivio simultáneo de la inhibición y la activación adicional de la transcripción. Los receptores de hormona tiroidea no ocupados por ligandos también pueden activar en forma negativa a los genes regulados, lo que incluye a los de TSH (Casanueva, 1995; Albarán, 2010).

3.7. MODULACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE HORMONAS

La respuesta hormonal es regulada por la concentración de hormonas y esto, a su vez, controla la producción de hormonas, la eficiencia del suministro y el metabolismo. En muchos casos, las hormonas y sus acciones tienen vidas medias cortas, por lo que la respuesta quizá inicie con rapidez o termine mediante la modulación de la concentración hormonal. En las siguientes secciones se revisarán los procesos que determinan el suministro y las concentraciones intracelulares de hormonas (Larsen, 2003).

3.7.1. Síntesis hormonal

La producción de hormonas proteínicas a menudo no requiere de maquinaria especial. Así la hormona de crecimiento, la prolactina y la PTH se producen en forma similar a la de otras proteínas secretadas. Sin embargo, algunas hormonas peptídicas (p. ej., la insulina, ACTH, CRH y glucagón) se producen por la degradación de proteínas más grandes; en tales casos, la producción de péptidos quizá dependa de proteasas específicas. Otras hormonas con estructuras singulares son generadas por enzimas especializadas; la hormona tiroidea se produce por yodación y acoplamiento de residuos de tirosina contenidos en una proteína grande, la tiroglobulina, en tanto que la producción de catecolaminas involucra modificaciones de la fenilalanina. Las hormonas

esteroideas se generan a partir del colesterol en una serie de reacciones que implican la degradación de las cadenas laterales del colesterol para producir pregnenolona, seguida por diversas modificaciones que incluyen hidroxilaciones, más reacciones de degradación y modificación de la estructura del anillo (Mújica & Moreno, 1995; Larsen, 2003).

3.7.2. Regulación de la producción hormonal

Los dos tipos de control de la función de las glándulas endocrinas son:

- 1) *El sistema hipotálamo-hipófisis-glándula blanco*: implica la regulación de la liberación de hormonas del hipotálamo por el SNC; dichas hormonas estimulan a la hipófisis para liberar hormonas tróficas que actúan sobre glándulas periféricas para liberar hormonas. Estas hormonas pueden ser reguladas por otros factores. Las hormonas de las glándulas periféricas ejercen un control de retroalimentación sobre hipotálamo e hipófisis.
- 2) *Las glándulas endocrinas independientes* (p. ej., paratiroides y células de los islotes) liberan hormonas que estimulan un tejido blanco para producir un efecto (p. ej., aumento en la concentración sérica de calcio o una reducción de la glucemia sanguínea) lo cual, a su vez, modifica la función de la glándula (Larsen, 2003).

3.7.3. Transporte de hormonas en la circulación

La mayor parte de las hormonas peptídicas circula en bajas concentraciones y no se une a otras proteínas. Algunas excepciones incluyen a la hormona del crecimiento, la cual se une a una proteína idéntica a la porción transportadora del receptor de la hormona del crecimiento. En cambio, los esteroides circulantes, las hormonas tiroideas y la vitamina D se unen a proteínas plasmáticas. La hormona libre es aquella que no se une a proteínas plasmáticas. En general, las proteínas transportadoras se unen a las hormonas circulantes más solubles, de manera que la hormona libre es una pequeña

proporción del total; por lo regular, la capacidad de las proteínas transportadoras excede en poco los valores normales de la hormona plasmática. Así, disminuciones leves en las concentraciones de proteínas transportadoras o elevaciones pequeñas de los valores hormonales llegan a ocasionar incrementos importantes en la hormona libre activa. De esta manera, en tanto que la presencia de concentraciones bajas o altas de proteínas transportadoras de hormonas por lo general no conduce por sí sola a anomalías clínicas, estos cambios quizá influyan en la interpretación de las pruebas de laboratorio. La única función posible del transporte de proteínas es facilitar el suministro de hormonas a través de tejidos blanco. Así, una hormona libre podría ser secuestrada por completo en las porciones proximales del hígado conforme la sangre fluye a través del tejido; en cambio, si las hormonas se unen a proteínas transportadoras, la hormona libre quizá sea secuestrada en porciones proximales del hígado, pero se libera hormona adicional de la fracción unida conforme la sangre se desplaza en dirección distal, lo que permite que esté disponible para estas regiones. Las diferencias en la uniformidad de suministro hormonal probablemente expliquen por qué la eliminación de la proteína transportadora de vitamina D afecta la acción de ésta (Larsen, 2003; Rojas, Borrego & Restropo, 2006).

3.7.3. Transporte de hormonas a través de la membrana

Los ligandos de receptores nucleares son hidrófobos y se presume que a menudo entran y salen de las células al atravesar la bicapa lipídica. Sin embargo, en algunos casos la entrada y salida varía en los diferentes tejidos y tipos celulares, como se ha demostrado con las hormonas tiroideas, lo que apunta hacia mecanismos importadores y exportadores activos. Las diferencias específicas en el transporte de células blanco pueden regular la concentración y la acción de las hormonas (Larsen, 2003).

3.7.5. Metabolismo y eliminación de hormonas

El metabolismo puede degradar las hormonas y los precursores hormonales a formas inactivas o conducir a la generación de productos más activos; estos procesos afectan las concentraciones plasmáticas de la hormona y pueden cumplir funciones reguladoras.

● Hormonas peptídicas

Las hormonas peptídicas tienen vidas medias cortas en la circulación (unos cuantos minutos), como se observa con ACTH, insulina, glucagón, PTH y hormonas liberadoras. Las hormonas glucoproteínicas glucosiladas son más estables; CG tiene una vida media de varias horas. El principal mecanismo para la degradación hormonal es a través de la fijación a los receptores de superficie celular y de los sitios de fijación de hormonas que no son receptores, con subsiguiente captación (internalización) y degradación. Una fuente importante de estas enzimas es el lisosoma, el cual se fusiona con vesículas endocíticas para exponer sus enzimas y su entorno ácido al complejo hormona – receptor internalizado.

● Esteroides, hormonas tiroideas y vitamina D

Las hormonas esteroideas hidrófobas y la vitamina D se filtran y reabsorben en el riñón; por ejemplo, 1% del cortisol que se produce cada día aparece en la orina. En forma habitual, estos compuestos se metabolizan a formas hidrosolubles inactivas que se eliminan con mayor eficacia. La inactivación metabólica por lo general implica la reducción y la conjugación con grupos glucorónido y sulfato.

Por último las hormonas pueden producirse en forma local en tejidos blanco. Así, la testosterona puede ser producida a partir de androstenediona y estradiol. Tales mecanismos son capaces de proporcionar concentraciones locales elevadas de hormonas, con lo que se provee de control adicional de la repuesta hormonal.

● Catecolaminas y eicosanoides

Tales compuestos tienen una vida media muy corta (de casi de 2 minutos) y se degradan por dos vías principales: catecol-O-metiltransferasa (COMT) y monoaminooxidasa (MAO) (Albarán, 2010).

3.8. ACCIONES DE LAS HORMONAS

3.8.1. Liberación hormonal

Las hormonas por sí mismas, además de otras hormonas, regulan la producción y liberación hormonal.

3.8.2. Crecimiento celular

Las hormonas son importantes para el crecimiento celular. Las hormonas peptídicas, como la hormona de crecimiento, el IGF-I y el IGF-II, estimulan el crecimiento lineal y la proliferación celular en otros tejidos. Otros péptidos, como el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y los factores transformadores del crecimiento α y β (TGF α y TGF β), son factores de crecimiento en múltiples tejidos y en órganos endocrinos. Los factores tróficos regulan el crecimiento de glándulas endocrinas blanco, por ejemplo ACTH y angiotensina II en la glándula suprarrenal, TSH en la tiroides, y LH y FSH en ovario y testículo. Las hormonas tiroideas estimulan el crecimiento de varios tejidos. Las hormonas esteroideas pueden inhibir y estimular el crecimiento celular. Los glucocorticoides inhiben el crecimiento de varios tipos celulares y destruyen algunos tipos celulares de linfocitos, en tanto que el estradiol, la testosterona y la dihidrotestosterona estimulan el crecimiento de mama y próstata, respectivamente (Barnieri, 2001; Arce & Mallo, 2006).

3.8.3. Efectos hormonales sobre el sistema inmunitario

Las hormonas influyen sobre el sistema inmunitario. Los glucocorticoides reducen las respuestas inmunitaria e inflamatoria, lo que constituye la base para su empleo al intentar suprimir dichas respuestas cuando éstas son excesivas. Los esteroides sexuales por lo general suprimen la respuesta inmunitaria, así, la castración produce aumento de tamaño de los ganglios linfáticos y el bazo, una forma más grave de enfermedad de injerto contra huésped y aumento en el rechazo de injertos cutáneos; tales efectos se dirigen sobre todo a la respuesta inmunitaria celular. Sin embargo, los estrógenos estimulan la producción de anticuerpos y las mujeres tienden a tener concentraciones más elevadas de los principales tipos de inmunoglobulinas en condición basal y después de estimulación. Las mujeres, a diferencia de los varones, tienen una mayor frecuencia de enfermedad autoinmunitaria, y respuestas inmunitarias celular y humoral más activas. Dichas diferencias no se observan antes de la pubertad, dado que en la pubertad se comienzan a tener cambios hormonales como consecuencia de la maduración del sistema hipotálamo- hipófisis- ovárico. Como resultado de la secreción hormonal a nivel del sistema nervioso central y a nivel del ovario, se empiezan a presentar los ciclos femeninos con la consiguiente adquisición de la capacidad reproductiva. El ciclo femenino dura 28 días y está atravesado alrededor de su 14vo día por el momento de la ovulación. Por lo tanto se podría dividir en una primera mitad (estrogénica) y otra segunda mitad (fase progestacional). En medio de ellas se produce la ovulación (cuyo objetivo es lograr el embarazo). Luego de ovular el ovario produce progesterona, que es la hormona que rige esta segunda fase del ciclo. Si hubiera fecundación ésta también nutre al embrión al inicio del embarazo. Si no hay fertilización, los niveles de progesterona se mantienen unos 15 días y luego caen para dar origen a una nueva menstruación y así el ciclo se reinicia. La progesterona induce algunos cambios en el cuerpo como un leve aumento de la temperatura corporal, retención de líquidos, tensión mamaria, distensión abdominal, se hace lento el tránsito intestinal, sequedad genital, labilidad emocional y cambios en el apetito.

El embarazo, con sus cambios hormonales relacionados, aminora la enfermedad autoinmunitaria por medio de mecanismos desconocidos. También tiende a suprimir la respuesta inmunitaria celular, pero no la humoral, lo cual puede ser crucial para evitar el rechazo materno a los tejidos fetales, aunque se incremente la susceptibilidad a varias enfermedades virales y micóticas. La inmunosupresión es más notable en el segundo y tercer trimestres, y muestra un rebote de 3 a 6 meses después del parto (Barnieri, 2001; Arce & Mallo, 2006).

Ahora bien, la menopausia se caracteriza por el cese de la función reproductiva y el descenso de los niveles de estrógenos en el cuerpo. La mujer pierde su capacidad para embarazarse, no hay más menstruaciones ni ovulaciones. Este descenso de los niveles hormonales trae consigo cambios en todo el cuerpo. La piel y las mucosas tienden a la sequedad, aumenta el tejido adiposo, el calcio del hueso disminuye (osteopenia/osteoporosis) y aumenta el riesgo de fenómenos vasculares, anginas de pecho e infartos. A nivel metabólico puede aparecer hipotiroidismo, hipercolesterolemia, intolerancia a los hidratos de carbono y diabetes del adulto.

3.8.4. Efectos de las hormonas sobre el SNC

Los sistemas endocrino y nervioso interactúan en diversas maneras; aunque existen dos mecanismos principales de regulación neural de la función endocrina:

- 1) *La neurosecreción*, que se refiere a las neuronas que secretan hormonas en la circulación, el hipotálamo contiene neuronas que secretan hormonas a la circulación general o a los vasos sanguíneos que comunican con la adenohipófisis (hipófisis anterior).
- 2) *La inervación autónoma directa de los tejidos endocrinos*, lo cual acopla las señales del SNC con la liberación de hormonas, ejemplos de tales relaciones son la inervación de la médula suprarrenal, el riñón, la glándula paratiroides y los islotes pancreáticos.

Las hormonas regulan las funciones conductuales y cognitivas, como estado de ánimo, apetito, aprendizaje, memoria y actividad sexual. Se han identificado nuevas hormonas, como la leptina que controla la ansiedad, y cada vez se identifican funciones nuevas para hormonas “viejas”. Las hormonas también ejercen una influencia secundaria sobre el SNC a través de efectos sobre el metabolismo general. Son varios los ejemplos de anomalías mentales relacionadas con exceso o una deficiencia de hormonas, entre ellos depresión del estado mental que puede progresar al coma con el hipotiroidismo grave, la psicosis consecuencia del exceso de glucocorticoides y el coma debido a hipoglucemia por exceso de insulina, de modo que las hormonas, los neurotransmisores y el SNC interactúan ampliamente, produciendo resultados que modifican no sólo en desarrollo y la fisiología, sino también la conducta y la cognición.

3.8.5. Efectos de las hormonas sobre el metabolismo intermediario

Las hormonas regulan el metabolismo de las principales clases de macromoléculas. El metabolismo de carbohidratos, grasas, proteínas, aminoácidos y ácidos nucleicos está estrechamente regulado por insulina, glucagón, somatostatina, hormona de crecimiento, catecolaminas (adrenalina, noradrenalina), hormonas tiroideas, glucocorticoides y otras hormonas. Tales interacciones están coordinadas por la regulación fina del metabolismo intermediario y numerosos trastornos como el estrés o la inanición. La insulina tiene una función preponderante en la reducción de la concentración sanguínea de glucosa y para estimular el metabolismo de glucosa y la síntesis de grasas, proteínas y ácidos nucleicos; por el contrario, el cortisol, el glucagón, las catecolaminas y las hormonas de crecimiento aumentan la concentración sanguínea de glucosa por diversos mecanismos. No obstante, dichas hormonas difieren en sus efectos sobre el metabolismo de proteínas, grasas y ácidos nucleicos. Las hormonas afectan la captación de glucosa, aminoácidos, nucleósidos y otras moléculas pequeñas; por ejemplo, la insulina incrementa la captación de glucosa al promover la redistribución de los transportadores de glucosa a la membrana. Las hormonas también afectan enzimas

relacionadas con el metabolismo, entre otras, las involucradas en la gluconeogénesis, lipólisis, síntesis de glucógeno, metabolismo y síntesis de aminoácidos y síntesis de lípidos (Casanueva, 1995; Arce & Mallo, 2006).

3.8.6. Efectos hormonales sobre el metabolismo de minerales y agua

Las hormonas afectan a la mayoría de los aspectos del metabolismo de minerales. La vasopresina regula la osmolalidad sérica y la excreción de agua, y ejerce numerosos efectos en el aparato cardiovascular y el SNC. La aldosterona, un mineralocorticoide, regula la concentración sérica de sodio y potasio, y en cierto grado participa en el equilibrio de la concentración de cloruro y bicarbonato. Otras hormonas, entre ellas, insulina, glucagón, catecolaminas y angiotensina II, también regulan el equilibrio iónico (Pallardo, 2005; Arce & Mallo, 2006).

3.8.7. Efectos hormonales sobre la función cardiovascular y renal

El sistema renina-angiotensina, el péptido auricular natriurético, las endotelinas, las catecolaminas, las hormonas esteroideas, las tiroideas, las prostaglandinas, las cininas, la vasopresina, las citocinas, el óxido nítrico, la sustancia P y la hormona relacionada con el gen de calcitonina y urotensina II, son capaces de afectar en forma notable dichos sistemas. Todas estas sustancias pueden afectar la frecuencia cardíaca, o la contractibilidad y los mecanismos vasoconstrictores y vasodilatadores de arterias y venas. Las propiedades de factor de crecimiento de las hormonas influyen en el desarrollo cardiovascular y en la hiperplasia e hipertrofia musculares, y están implicados en procesos patológicos que conducen a cambios vasculares hipertensivos, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca e hipertrofia cardíaca. Las hormonas influyen sobre la función renal y la presión arterial al regular el flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular y el transporte de iones, agua y otras sustancias químicas. Las hormonas también regulan el proceso de transporte activo y pasivo en el riñón a través

de activación, redistribución y estimulación de la síntesis de canales o al generar energía para transporte activo. Las hormonas llegan a tener efectos sobre el metabolismo de lipoproteínas y sobre el transporte de colesterol, lo cual es en particular cierto para los receptores de hormona tiroidea, receptores activados de la proliferación peroxisomal (RAPP) y receptores nucleares RXR (Pombo, 1997; Arce & Mallo, 2006).

3.8.8. Efectos de las hormonas sobre la función esquelética

El hueso sufre un proceso constante de depósito y resorción, mismo que se encuentra bajo control hormonal complejo. Las citocinas (en particular el factor de necrosis tumoral [TNF]) desempeñan una función importante en la remodelación ósea. La osteoprotegerina, un miembro de receptores solubles de TNF, bloquea la acción de las proteínas relacionadas con TNF en las células óseas y, de esta forma, cumple con una función protectora en la prevención del inicio de la osteoporosis. Los estrógenos promueven el depósito de matriz ósea y evitan el desarrollo de osteoporosis, mientras que los glucocorticoides y la hormona tiroidea tienen el efecto contrario (Gardner, 2000; Arce & Mallo, 2006).

3.8.9. Efectos de las hormonas sobre la función reproductiva

Las gonadotropinas regulan la función ovárica y testicular, además de la secreción de hormonas por estos órganos. La testosterona y la dihidrotestosterona regulan el desarrollo de características sexuales masculinas como el crecimiento del pene, el muscular y el de próstata, y el engrosamiento de la voz, así como la modificación de la libido y de la conducta sexual. Los esteroides sexuales femeninos regulan las funciones de los órganos reproductivos femeninos, incluidos el ciclo menstrual y la ovulación. La leptina, secretada por el tejido adiposo, promueve la maduración del aparato reproductivo y probablemente desencadena el inicio de la pubertad.

En parte, el embarazo está regulado por hormonas. La progesterona es esencial para establecer y mantener el embarazo en los humanos; también disminuye la sensibilidad miometrial a la oxitocina, lo que conduce a supresión de la función contráctil del útero. Las hormonas son decisivas en el desarrollo del huevo y los espermatozoides, en la preparación del útero para concepción e implantación, y en el desarrollo del feto. La placenta por si misma produce varias hormonas, algunas de las cuales son singulares (somatomamotropina coriónica humana, lactógeno placentario) y otras que también se producen abundantemente en otras glándulas endocrinas (progesterona y otras hormonas esteroideas) (Barnieri, 2001; Arce & Mallo, 2006).

3.9. GLÁNDULAS ENDOCRINAS; ÓRGANOS ENDOCRINOS Y PRINCIPALES HORMONAS PRODUCIDAS

Como se mencionó anteriormente el sistema endocrino está formado por una serie de órganos que liberan un tipo de sustancias llamadas hormonas; es decir, es el sistema de las glándulas y órganos secundarios de secreción interna o endocrina.

Las glándulas son grupos de células que producen y secretan (o liberan) sustancias químicas. Seleccionan y extraen materiales de la sangre, los procesan y secretan el producto químico terminado para su uso en algún lugar del cuerpo. Las glándulas endocrinas más importantes son: hipotálamo, la epífisis o pineal, la hipófisis, la tiroides, el páncreas, las suprarrenales, los ovarios y los testículos. Sí bien las glándulas endocrinas son los principales productores de hormonas del cuerpo, también existen otros órganos como el riñón, hígado, estómago, duodeno, entre otros que tienen una función endocrina secundaria (Greenspan & Gardner, 2005; Rouvieré, 2005).

3.9.1. Hormonas producidas en el sistema nervioso central (SNC)

- Hipotálamo

El hipotálamo es la parte del cerebro situada arriba de la glándula pituitaria. Libera hormonas que inician o paran la secreción de las hormonas pituitarias. El hipotálamo controla la producción de hormonas en la glándula pituitaria por medio de varias hormonas "liberadoras." Algunas de éstas son: *la hormona que libera la hormona del crecimiento, o GHRH* que controla la liberación de la hormona del crecimiento; *la hormona liberadora de tirotropina o TRH* que controla la liberación de la hormona estimulante de la tiroides; y *la hormona liberadora de corticotropina, o CRH* que controla la liberación de adrenocorticotropina; *la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)* le indica a la glándula pituitaria que produzca la *hormona luteinizante (LH)* y *la hormona estimuladora de folículos (FSH)* que son importantes para una pubertad normal.

- Epífisis o glándula pineal

Los científicos aún están determinando cómo funciona la glándula pineal. Pero se sabe que produce dos tipos de hormonas: la *melatonina* ésta puede parar la acción (inhibir) de las hormonas que producen la gonadotropina, la cual controla el desarrollo y funcionamiento de los ovarios y los testículos; y la *dimetilriptamina* que desempeña un papel en los sueños y experiencias místicas, además puede ayudar a controlar los ritmos del sueño.

- Hipófisis o glándula pituitaria

La hipófisis, ubicada en la base del cerebro, justo debajo del hipotálamo, es considerada la parte más importante del sistema endócrino. Se la suele llamar "glándula maestra" porque produce hormonas que controlan varias de las demás glándulas endo-

crinas. La diminuta hipófisis está dividida en dos partes: el lóbulo anterior y el lóbulo posterior. El lóbulo anterior regula la actividad de la glándula tiroidea, las glándulas suprarrenales y las glándulas reproductoras. Entre las hormonas que produce se encuentran las siguientes: *la hormona del crecimiento o somatotropina (GH)* que estimula el crecimiento de los huesos y de otros tejidos del cuerpo y desempeña una función en el manejo de los nutrientes y los minerales; *la prolactina (PRL)* que activa la producción de leche en las mujeres que están amamantando; *Hormona estimulante de la tiroides o tirotropina (TSH)* que estimula la glándula tiroidea para que produzca hormonas tiroideas; *Hormona adrenocorticotropica o corticotropina (ACTH)*, que estimula la glándula suprarrenal para que produzca determinadas hormonas; la hipófisis también secreta *endorfinas*, que son sustancias químicas que actúan sobre el sistema nervioso para reducir la sensibilidad al dolor. Además, la hipófisis secreta hormonas que les indican a los ovarios y a los testículos que produzcan hormonas sexuales. La hipófisis también controla la ovulación y el ciclo menstrual en las mujeres. El lóbulo posterior de la hipófisis libera hormona *antidiurética o vasopresina (ADH o AVP)* que ayuda a controlar el equilibrio de agua del cuerpo mediante su efecto en los riñones y la salida de orina; y la *oxitocina*, que provoca las contracciones del útero durante el parto.

- Tiroides y paratiroides

La tiroides es una pequeña glándula dentro del cuello, situada adelante de la tráquea y abajo de la laringe. Las hormonas tiroideas controlan el metabolismo, que es la capacidad del cuerpo de desintegrar los alimentos y almacenarlos en forma de energía, y convertir los alimentos en productos de desperdicio, liberando energía en el proceso. La tiroides produce las siguientes hormonas: *triyoditironina (T3)* cabe señalar que esta es la forma más potente de hormona *tiroidea* y *tiroxina (T4)*. Junto a la glándula tiroidea hay cuatro diminutas glándulas que funcionan en conjunto y que se denominan glándulas paratiroides. Liberan hormona *paratiroidea*, que regula el nivel de calcio en

la sangre con ayuda de la *calcitonina*, que se produce en la glándula tiroidea.

3.9.2. Hormonas que se producen en el sistema digestivo

- Hígado

Las hormonas secretadas por el hígado son: el *factor de crecimiento insulínico o somatomedinas* (principalmente) que tiene efectos reguladores similares a la insulina que modulan el crecimiento celular y crecimiento corporal; la *angiotensinógeno* y *angiotensina* que participa en la vasoconstricción; y la *trombopoyetina* que estimula la producción de plaquetas por parte de los megacariocitos.

- Estómago

Secreta las siguientes hormonas: *gastrina* (principalmente) induce la producción de ácido gástrico por las células parietales; *grelina* ésta hormona estimula el apetito, la secreción de somatotropina de la adenohipófisis; *neuropéptido Y (NPY)* incrementa la ingesta de alimentos y disminuye la actividad física; *somatostatina* que suprime la liberación de gastrina; y la *histamina* estimula la secreción de ácido gástrico.

- Duodeno

Las hormonas secretadas por éste órgano son: la *secretina* que suspende la producción de jugo gástrico; *colecistoquinina* que provoca la liberación de bilis desde la vesícula biliar y además lleva a cabo la supresión del hambre.

- Páncreas

Secreta las siguientes hormonas: la *insulina* (principalmente) que capta la glucosa sanguínea, glicogénesis y glicolisis en el hígado y músculo; el *glucagón* ésta hormona participa en la glicogenólisis y gluconeogénesis en el hígado además de incrementar los niveles sanguíneos de glucosa; y la *somatostatina* ésta hormona inhibe la liberación de insulina y de glucagón.

- Glándulas adrenales

El cuerpo tiene dos glándulas suprarrenales triangulares, una encima de cada riñón. Las glándulas adrenales constan de dos partes, cada una de las cuales produce una serie de hormonas y tiene una función diferente:

La parte exterior, *la corteza suprarrenal*, produce hormonas llamadas *glucocorticoides* (principalmente *cortisol*) que estimula la gluconeogénesis, la degradación de ácidos grasos en el tejido adiposo, inhibe la síntesis proteica, inhibe la captación de glucosa en el tejido muscular y adiposo, inhibe la respuesta inmunológica (inmunosupresor) e inhibe la respuesta inflamatoria (antiinflamatorio); los *mineralocorticoides* (Principalmente *aldosterona*) que estimula la reabsorción activa de sodio en los riñones, estimula la reabsorción pasiva de agua en los riñones, incrementando el volumen sanguíneo y la presión arterial; y los *andrógenos* (incluye la *dehidroepiandrosterona* [DHEA] y *testosterona*) en varones: efectos reducidos en comparación con los andrógenos testiculares y en mujeres tiene un efecto masculinizante (por ejemplo, excesivo vello facial).

La parte interna, *la médula suprarrenal*, produce la hormona llamada *adrenalina* como una respuesta de lucha o huida: incremento del suministro de oxígeno y glucosa al cerebro y músculos (mediante el incremento de la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco, vasodilatación, aumento en la catálisis de glicógeno en el hígado, degrada-

ción de lípidos en los células grasas), dilatación de pupilas, supresión de procesos fisiológicos no prioritarios (por ejemplo la digestión, e inmunosupresor; la *nodrenalina* que incrementa el suministro de oxígeno y glucosa al cerebro y músculos (mediante el incremento de la frecuencia cardiaca e incremento de la presión arterial, degradación de lípidos en los células grasas); la *dopamina* que incrementa la frecuencia cardiaca y la presión sanguínea; y la *encefalina* que regula la respuesta al dolor.

3.9.3. Hormonas producidas en el sistema reproductivo

- Ovarios

Las dos hormonas femeninas más importantes producidas por las glándulas reproductivas gemelas, los ovarios, son el *estrógeno* y la *progesterona*. Estas hormonas son las responsables de desarrollar y mantener las características sexuales femeninas y de mantener el embarazo. Junto con las *gonadotropinas pituitarias (FH y LSH)*, también controlan el ciclo menstrual. Los ovarios también producen *inhibina*, una proteína que inhibe la liberación de la hormona estimuladora de folículos producida por la pituitaria anterior y ayuda a controlar el desarrollo de los óvulos.

- Testículos

Los hombres tienen glándulas reproductivas gemelas, llamadas testículos, que producen la hormona *testosterona*. La testosterona ayuda a que el niño varón se desarrolle y mantenga sus características sexuales. Durante la pubertad, la testosterona ayuda a producir los cambios físicos que hacen que el niño se convierta en un hombre adulto tales como el crecimiento del pene y los testículos, el crecimiento del vello facial y púbico, el engrosamiento de la voz, el aumento de masa muscular y fuerza, y el aumento de tamaño. Durante la vida adulta, la testosterona ayuda a mantener el vigor

sexual, la producción de espermatozoides y la masa muscular y ósea.

- Placenta

La placenta, un órgano formado durante el embarazo a partir de la membrana que rodea al feto, asume diversas funciones endocrinas de la hipófisis y de los ovarios que son importantes en el mantenimiento del embarazo. Secreta la hormona denominada *gonadotropina coriónica* (o *gonadotrofina*) sustancia presente en la orina durante la gestación y que constituye la base de las pruebas de embarazo. La placenta produce *progesterona* y *estrógenos*, *somatotropina coriónica* (una hormona con algunas de las características de la hormona del crecimiento), *lactógeno placentario* y hormonas *lactogénicas* (Greenspan & Gardner, 2005).

CAPÍTULO IV

INTERRELACIÓN ENTRE EL SISTEMA INMUNOLÓGICO, EL SISTEMA NEUROLÓGICO Y EL SISTEMA ENDOCRINO

El estrés es causado por “el instinto del cuerpo de protegerse a sí mismo”. En condiciones apropiadas (si estamos en medio de un incendio, nos ataca una fiera, o un vehículo está a punto de atropellarnos), los cambios provocados por el estrés resultan muy convenientes, pues nos preparan de manera instantánea para responder oportunamente y poner nuestra vida a salvo (reacción de lucha o huida). En la “reacción de lucha o huida” se segregan distintos tipos de hormonas (como la corticotrofina, el cortisol, la adrenalina y la noradrenalina), cuyo objetivo final es proporcionar a las células una gran cantidad de energía almacenada (glucosa y grasa). De esa manera, esas células están preparadas para ayudar al cuerpo a alejarse del peligro (Bulario, 2004).

Este instinto es bueno en emergencias, pero éste puede causar síntomas físicos y convertirse en un enemigo mortal si continua por mucho tiempo. Para muchos, las condiciones de hacinamiento, las presiones económicas, la sobrecarga de trabajo, el ambiente competitivo, infecciones, etc., son circunstancias que se perciben inconscientemente como amenazas. Cuando esto sucede tomando como ejemplo, el salirse del camino si viene un carro a velocidad, es como si su cuerpo se preparara para salir fuera del camino del carro, pero usted está inmóvil. Su cuerpo está trabajando sobre tiempo, sin ningún lugar para usar toda esa energía extra. Esto les lleva a reaccionar a la defensiva, tornándose irritables y sufriendo consecuencias nocivas sobre todo el organismo (García, 1992; Bulario, 2004).

Son cada vez más numerosas las evidencias de que el estrés puede alterar el sistema inmune, en general inhibiéndolo y llevando al desarrollo de enfermedades, infecciones y procesos autoinmunes. También que determinadas situaciones negativas (neurológicas

o emocionales) pueden condicionar las respuestas individuales de cada sujeto a la enfermedad, modificando fundamentalmente su evolución. Todo esto hace posible el estudio del sistema inmune, sistema nervioso y sistema endocrino en cuanto a las interrelaciones que mantienen entre sí. Esto es muy importante en el sentido de ayudar a comprender las enfermedades y de posicionar el rol del paciente en la superación de su enfermedad y sobre todo, de mantener la salud (Villalobos, 2004).

Es por ello, que tomaremos como ejemplo de estas interrelaciones neuro-endocrino-inmunológicas (NEI), a la “epidemia del siglo XXI” el tan conocido y padecido actualmente “el estrés”:

4.1. DEFINICIÓN DE ESTRÉS

Término acuñado por el fisiólogo y médico austrohúngaro-canadiense Hans Selye en el año de 1930, el cual definió al estrés como “un síndrome o conjunto de reacciones fisiológicas no específicas del organismo a diferentes agentes nocivos del ambiente de naturaleza física o química” (García, 1992). Actualmente existen una gran variedad de definiciones del estrés siendo la que más conviene a esta investigación la siguiente: el *estrés* (del inglés *stress*, “tensión”), es un proceso fisicoquímico o emocional generador de una tensión que induce la liberación de una infinidad de moléculas solubles, entre las que destacan citocinas proinflamatorias, hormonas, como la hormona liberadora de corticotropina (CRH), cortisol y un amplio grupo de neurotransmisores que, en conjunto, propician alteraciones conductuales tendientes a enfrentar al estímulo estresante (Rojas-Espinoza, 2006).

4.2. CLASIFICACIÓN DEL ESTRÉS EN FUNCIÓN DEL TIEMPO Y CAUSA

4.2.1. En función del tiempo

- *Estrés agudo*: es un estrés intenso que llega y desaparece rápidamente. Los estímulos estresantes agudos inciden principalmente sobre el sistema límbico (fig. 4-1) y sus efectos son leves al inducir sólo la producción de niveles bajos de cortisol circulante que perduran poco tiempo. Cuando el estímulo estresante desaparece, los glucocorticoides se encargan de regresar la actividad del sistema neuroendocrino-inmunológico a su estado basal.

El sistema límbico es un grupo de estructuras del cerebro que tienen participación en la generación de emociones tales como la agresión, el miedo, el placer y la memoria. Se incluyen aquí, el tálamo, el hipotálamo y el hipocampo, además de otras estructuras cerebrales.

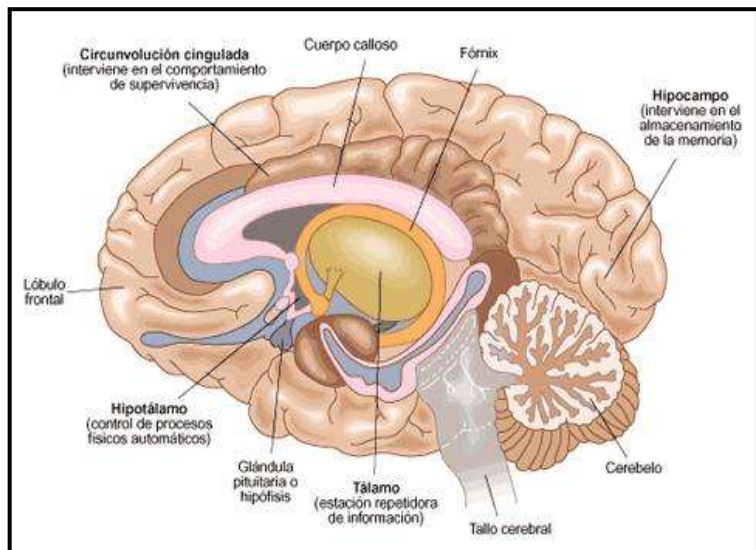


FIGURA 4-1. El Sistema Límbico y sus componentes.
Fuente: <http://www.forumclinic.org/wiki/sistema-limbico>

- *Estrés crónico*: es un estrés prolongado que existe desde hace semanas, meses, o incluso años. Si el estímulo estresante se vuelve crónico, se generan reacciones indeseables y sostenidas en el individuo debido a que se alcanzan niveles elevados de cortisol circulante, de citocinas y hormonas, que a la larga llegan a afectar la función de los sistemas neuroendocrino e inmunológico (Anexo 6), lo que a su vez propicia la desregulación de las interacciones en la red INE (García, 1992; Rojas-Espinoza, 2006).

4.2.2. En función de la causa

1) Eustrés

El eustrés es un tipo de estrés que proporciona una resistencia inmediata. El eustrés surge en puntos de mayor actividad física, entusiasmo y creatividad. El eustrés es un estrés positivo que surge cuando la motivación y la inspiración son necesarias. Un gimnasta experimenta eustrés antes de una competición.

2) Distrés

El distrés es un estrés negativo provocado por los reajustes constantes o alteraciones en una rutina. La angustia crea sentimientos de malestar y falta de familiaridad.

3) Hiperestrés

El hiperestrés ocurre cuando un individuo es empujado más allá de lo que él o ella puede manejar. El hiperestrés resulta de una sobrecarga o exceso de trabajo. Cuando alguien está hiperestresado, incluso pequeñas cosas pueden desencadenar una respuesta emocional fuerte. Un comerciante es probable que experimente hiperestrés.

4) Hipoestrés

El hipoestrés es lo contrario del hiperestrés. El hipoestrés ocurre cuando un individuo está aburrido o desmotivado. Las personas que experimentan hipoestrés son a menudo inquietas y sin inspiración. Un trabajador de la fábrica que realiza tareas repetitivas puede experimentar hipoestrés (Contreras, 2010).

4.3. FACTORES Y/O CAUSAS DESENCADENANTES DEL ESTRÉS

Los llamados estresores o factores estresantes son las situaciones desencadenantes del estrés y pueden ser cualquier estímulo, externo o interno (tanto físico, químico, acústico o somático, como sociocultural) que de manera directa o indirecta, propicie la desestabilización en el equilibrio dinámico del organismo (homeostasis) (González de Rivera, 1991).

Los principales factores que desencadenan una situación de estrés son:

1. Percepciones de amenaza (un incendio, algún animal acechante, un auto que se dirige hacia usted).
2. Exceso de trabajo.
3. Situaciones que forzan a procesar información rápidamente (el fallecimiento de un ser querido, la pérdida de un trabajo).
4. Alteración de las funciones fisiológicas (infecciones tanto de origen viral como bacterial, entre otras).
5. Desempeñar algún cargo.
6. Presión grupal (exámenes en la escuela, exposiciones, presión por parte de los jefes y/o compañeros de trabajo).
7. Relaciones sociales complicadas o fallidas (maltrato en el noviazgo, violencia intrafamiliar, un divorcio, etc).
8. Aislamiento y confinamiento (encarcelamiento, arraigo domiciliario, etc).
9. Estímulos ambientales dañinos (cambios radicales de clima).
10. Bloqueos en nuestros intereses (el no concluir algún trámite a tiempo, el no acceder a algún crédito).
11. No conseguir objetivos planeados, como puede ser el no alcanzar a cubrir una deuda. (González de Rivera, 1991; Sánchez, Sirera, Peiró & Palmero, 2008).

4.4. MECANISMOS Y/O PROCESOS INMUNO-NEURO-ENDOCRINOS (INE) QUE SE LLEVAN A CABO EN EL ESTRÉS

La comunicación entre estos sistemas reguladores se confirmó científicamente en los años setenta con los trabajos de Besedovsky y colaboradores, al observar como los niveles de glucocorticoides se elevaban durante la respuesta inmunitaria produciendo un efecto supresor sobre la misma. Ahora hay suficientes evidencias naturales y experimentales que indican que la actividad del sistema inmunológico puede indudablemente modular la función del sistema nervioso, así como del sistema endocrino y viceversa. Cabe señalar que los órganos y sistemas del cuerpo llevan a cabo sus funciones de manera coordinada a través de complejas interacciones entre células y moléculas.

Es importante destacar que tanto el estrés físico como el neurológico inducen respuestas equivalentes en el organismo y pueden presentarse de manera aguda o crónica (Rojas-Espinoza, 2006).

4.4.1. El estrés y el sistema inmunológico – sistema nervioso

Ante el estímulo estresante, el organismo inicia también una respuesta adaptativa consistente en la producción, por las células del sistema inmunológico, de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 e IL-6) que cuando alcanzan concentraciones elevadas (≈ 10 nM), interaccionan con receptores presentes en el sistema nervioso central y lo estimulan. El cerebro tiene receptores para citocinas en diferentes regiones anatómicas pero predominantemente en el hipocampo y en el hipotálamo. Si lo anterior es sorprendente, igualmente sorprendente es la capacidad del cerebro para sintetizar y secretar *in situ*, una amplia gama de citocinas (IFN- α , IFN- β , IFN- γ , TNF- α , TNF- β , GM-CSF, IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12), lo que lo convierte en un órgano susceptible de ser estimulado tanto por las citocinas sistémicas como por las citocinas producidas localmente (Rojas-Espinoza, 2006).

4.4.2. El estrés y el sistema endocrino - sistema nervioso

Como se ha mencionado, la actividad del sistema nervioso también influye, de manera muy importante, en la función del sistema endocrino. El sistema endocrino está constituido por glándulas de secreción interna dentro de las que se incluyen la glándula tiroides, la paratiroides, las adrenales, los ovarios, los testículos, el páncreas y también por su función secretora, el hipotálamo y la hipófisis. Estas glándulas producen hormonas que se liberan a la circulación sanguínea desde donde se distribuyen a diversos órganos y tejidos, regulando su desarrollo, crecimiento y metabolismo, manteniendo, de esta manera, la integridad del cuerpo. El sistema endocrino se regula por retroalimentación; por ejemplo, para las hormonas que son reguladas por la glándula hipófisis, el hipotálamo manda una señal a la hipófisis en la forma de una hormona liberadora la cual estimula a la hipófisis para secretar una hormona estimulante a la circulación. La hormona estimulante entonces instruye a la glándula endocrina “blanco” para secretar su hormona particular. Conforme el nivel de esta hormona se eleva en la circulación, el hipotálamo y la glándula hipófisis suspenden la secreción de las hormonas liberadora y estimulante, lo cual a su vez disminuye la secreción por la glándula blanco. Este sistema resulta en la concentración estable de las hormonas en sangre que son reguladas por la glándula hipófisis (Rojas-Espinoza, 2006).

Existen evidencias experimentales que sugieren que durante la inflamación, los niveles locales de cortisol se elevan y son detectados, vía vagal, por el cerebro, que responde con mecanismos compensatorios que tienden a normalizar los niveles de cortisol y a disminuir la inflamación tisular a través de la producción de beta-endorfinas por las células del infiltrado inflamatorio. Las beta-endorfinas que se unen a neuroreceptores en el cerebro y bloquean las señales de dolor producidas por el mismo. Como la corticotrofina, el cortisol y las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), las endorfinas son hormonas de estrés; su producción contrarresta el estrés y mitiga el dolor (Velasco, 2002; Rojas-Espinoza, 2006).

4.4.3. Participación de las citocinas en la red immuno-neuro-endocrinológica (INE)

Usualmente los estímulos estresantes elevan los niveles de las citocinas proinflamatorias circulantes. Las citocinas tienen la función de modular la actividad de las células que participan en la respuesta inmunológica a través de sus propiedades pleiotrópicas, redundantes, sinérgicas y antagónicas (Abbas, 2002; Rojas-Espinoza, 2006).

El efecto de las citocinas sobre el sistema nervioso es dependiente de dosis: a concentraciones bajas (≈ 1 nM) sus efectos son locales, en tanto que a concentraciones altas (≈ 10 nM) sus efectos son sistémicos y conductuales. Un mecanismo de regulación operante en la respuesta inmunológica y en las interacciones neuro-endocrino-inmunológicas deriva del antagonismo que se observa entre las citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF- α y TNF- β) y las antiinflamatorias (IL-4, IL-5, IL-6, TGF- β e IL-13); dependiendo del equilibrio que se establezca entre ellas, será la eficiencia de la respuesta inmunológica en el individuo (Abbas, 2002; Velasco, 2002; Rojas-Espinoza, 2006).

4.4.3.1. Las citocinas en el cerebro

El cerebro tiene la capacidad de sintetizar y secretar una amplia variedad de citocinas y cuenta con receptores específicos para éstas, distribuidos en diferentes regiones anatómicas del mismo. Estos receptores pueden ser estimulados tanto por las citocinas secretadas *in situ* como por las citocinas de origen sistémico y, aunque aún no se ha determinado la manera en la que las citocinas sistémicas llegan al cerebro, se han propuesto cuatro hipótesis que pretenden explicar el mecanismo de su entrada al órgano:

- 1) La difusión pasiva de las citocinas en los sitios circunventriculares carentes de barrera hematoencefálica;

- 2) La existencia de receptores específicos en la barrera hematoencefálica que al unirse con la citocina homóloga en el endotelio vascular cerebral inducen la generación de óxido nítrico y prostaglandinas que a su vez estimulan la secreción *in situ* de citocinas por los astrocitos y la microglia;
- 3) La existencia de transportadores para las citocinas que permiten el cruce de la barrera hematoencefálica, y;
- 4) El transporte de las citocinas a través de las terminaciones nerviosas aferentes vagales desde sus sitios de producción, hasta el cerebro.

Unidas las citocinas a sus receptores en el cerebro inducen procesos:

- *Neuroinmunológicos*: activan la liberación de citocinas en el mismo cerebro.
- *Neuroquímicos*: liberación de adrenalina (funciona como neurotransmisor, hormona de estrés que aumenta la frecuencia cardíaca) y la serotonina (que funciona inhibiendo: la ira, la agresión, la temperatura corporal, el humor, el sueño, el vómito, la sexualidad, el apetito y están relacionadas con síntomas de depresión).
- *Neuroendocrinos*: secreción de hormona liberadora de corticotropina (neurotransmisor involucrado en la respuesta al estrés, se encarga de activar la secreción hipofisaria de adrenocorticotrofina que estimula el crecimiento de la corteza de la glándula suprarrenal para mayor producción de cortisol (sus funciones son incrementar el nivel de azúcar en la sangre, suprimir el sistema inmunológico, ayudar al metabolismo de lípidos, proteínas, e hidratos de carbono, disminuye la formación ósea), andrógenos anabólicos (algunos precursores de andrógenos y estrógenos, previenen el envejecimiento y son estimulantes sexuales).
- *Cambios conductuales*: cuando hay estímulos estresantes en el entorno físico o psicológico y se vuelen crónicos provocan liberaciones elevadas mantenidas del cortisol y esto nos lleva a la aparición de patologías crónicas, autoinmunes o incluso psiquiátricas como depresión, esquizofrenia o trastornos de alimentación como la anorexia (Correale, 2011).

4.4.4. Eje hipotálamo-hipófisis-adrenales (HHA)

Por permitir la canalización de los procesos neuroquímicos y neuroendocrinos, y por participar en su conversión posterior en procesos sistémicos, el circuito hipotálamo-hipófisis-adrenales (HHA) se considera como un eje central de las interacciones inmuno-neuro-endocrinológicas. La estimulación del cerebro a través de las citocinas tiene efectos neuroendocrinos directamente vinculados con el funcionamiento del eje HHA. El funcionamiento del eje HHA es un proceso de activación en cascada que comienza con la secreción de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) por el hipotálamo, la cual induce la secreción de la hormona estimulante de la corteza suprarrenal (ACTH) por la hipófisis, que a su vez estimula a las glándulas adrenales. Las glándulas adrenales son el brazo efector del eje HHA por secretar glucocorticoides, andrógenos anabólicos y mineralocorticoides. Este proceso de activación en cascada se genera de forma normal manteniendo la homeostasis del organismo. Sin embargo, cuando las citocinas producidas en el cerebro o de manera sistémica alcanzan niveles elevados, interaccionan con sus receptores ubicados en el hipotálamo e hipófisis, e inducen una sobreactivación del eje HHA, que entonces responde con un incremento en los niveles de las hormonas secretadas por el mismo. Dentro de estas hormonas, los glucocorticoides (cortisol) y los andrógenos anabólicos (DHEA) funcionan como moduladores del sistema inmunológico al interaccionar con receptores específicos presentes en las células linfoides. Se sabe que mientras que el cortisol tiene un efecto estimulante preferencial sobre las células Th2 productoras de citocinas antiinflamatorias, la DHEA estimula preferentemente a las células Th1 productoras de citocinas proinflamatorias. El efecto antagónico de las citocinas pro y antiinflamatorias constituye un importante mecanismo de regulación de las interacciones INE. El circuito descrito hasta aquí, es sólo uno de los que conforman las interacciones inmuno-neuro-endocrinológicas.

Otro circuito paralelo al anterior está dado por el aumento en la secreción de los neurotransmisores en el cerebro, secundario a la estimulación por citocinas. Los neuro-

transmisores son sustancias químicas sintetizadas por las neuronas presinápticas, utilizadas para descargar, amplificar y modular señales eléctricas en las neuronas postsinápticas y en otras células como las musculares. Sus efectos pueden ser excitatorios o inhibitorios dependiendo del receptor al que se unan. La glicina (un neurotransmisor) y la melatonina (una hormona producida por la glándula pineal) funcionan como moduladores de la respuesta inmunológica porque interaccionan con receptores también presentes en las células Th1 y Th2, completando así el circuito.

Los glucocorticoides, además de tener el efecto anteriormente mencionado, son el regulador negativo de las interacciones INE, ya que evitan la sobreactivación del eje HHA, estimulando negativamente al hipocampo y al hipotálamo, estructuras fundamentales en el funcionamiento y regulación del eje.

No obstante, cuando un estímulo estresante se vuelve crónico, los niveles elevados de citocinas circulantes favorecen que el cortisol también se mantenga en niveles elevados durante periodos prolongados de tiempo. El hipocampo y el hipotálamo son estructuras altamente sensibles a las variaciones en los niveles de glucocorticoides y citocinas porque poseen alta densidad de receptores para estos mediadores. Éstos pueden llegar a ser tan elevados en el estrés crónico que pueden inducir apoptosis en estas regiones con importantes repercusiones clínicas como la disminución en el volumen del hipocampo y la desregulación de las interacciones INE.

En años recientes, el conocimiento sobre la comunicación entre los sistemas inmunológico, nervioso y endocrino se ha incrementado notablemente y así se ha podido conocer con más detalle cómo se lleva a cabo esta comunicación, cuáles son sus mediadores y cuáles sus consecuencias. Ahora se sabe, por ejemplo, que las interacciones immuno-neuro-endocrinológicas (INE) (fig. 4-1) ocurren a través de una compleja red de mediadores en la que participan citocinas, hormonas, neurotransmisores y sus receptores celulares, y que de estas interacciones depende la homeostasis del organismo ante los estímulos estresantes.

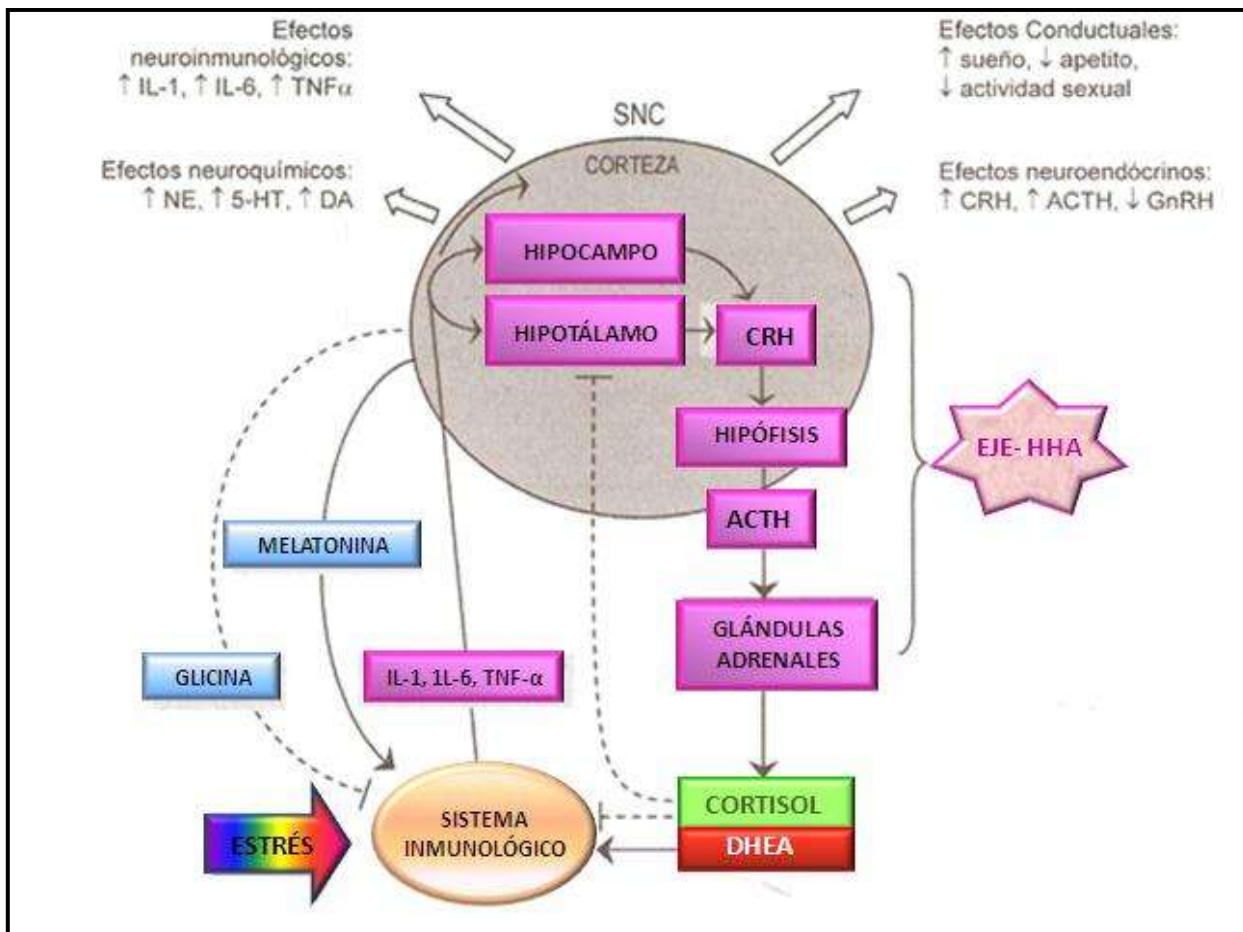


FIGURA 4-1. Comunicación bidireccional entre el sistema nervioso y el sistema inmunológico durante el estrés crónico. Las citocinas producidas en el sistema inmunológico (IL-1, IL-6, TNF- α , entre otras) penetran en el cerebro a través de varias vías, incluyendo el paso de la barrera hematoencefálica y su transporte vía los nervios vagales. Las citocinas afectan muchas funciones del sistema nervioso central (SNC), incluyendo la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales (HHA). Cuando se activa, el hipotálamo secreta la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y arginina-vasopresina (AVP), que juntas, estimulan la secreción de adrenocorticotropina (ACTH) por la hipófisis. La ACTH estimula a su vez la corteza de las glándulas adrenales para la liberación de cortisol y dehidroepiandrosterona (DHEA). Mientras que la DHEA tiene un efecto estimulante sobre el sistema inmunitario, el cortisol tiene un efecto supresor y su efecto supresor también se extiende al cerebro. El cerebro también responde al estrés produciendo citocinas locales que estimulan directamente al eje HHA, y mediadores que estimulan (melatonina) o suprimen (glicina) al sistema inmunitario. En el esquema, las flechas con líneas continuas (\longrightarrow) indican activación y las flechas con líneas discontinuas (----) significan bloqueos. (Rojas-Espinoza, 2006).

La desregulación de esta red de interacciones tiene implicaciones clínicas y conductuales, que pueden facilitar el desarrollo de patologías tan variadas como enfermedades infecciosas, cardiovasculares, neoplásicas, alérgicas y autoinmunes. Estas patologías tienen en común un componente inflamatorio mediado por citocinas y una actividad anormal del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales.

Las interacciones INE nos permiten afrontar y resistir los estímulos estresantes de nuestro entorno a través de la liberación del conjunto de mediadores solubles y su interacción con receptores específicos. El nivel de eficiencia de estas interacciones está dado por el tipo de estímulos estresantes incidentes. Cuando los estímulos estresantes son crónicos, las interacciones neuro-endocrino-inmunológicas se desregulan, afectando las funciones inmuno-neuro-endocrinológicas y aumentando la susceptibilidad a enfermedades de tipo infeccioso, cardiovascular, alérgico, autoinmune, neoplásico, además de embolias, choque séptico y enfermedades inflamatorias (Rojas-Espinoza, 2006).

4.4.5. Fenómeno de sensibilización

Además de inducir la aparición de efectos neuroquímicos y conductuales inmediatos, los estímulos estresantes también influyen en las respuestas posteriores del organismo. De hecho, los estímulos estresantes crónicos preparan a los sistemas biológicos para responder en forma aumentada ante la exposición posterior a los mismos estímulos, fenómeno conocido como sensibilización. Dado que las citocinas tienen efectos neuroquímicos y neuroendocrinos, es posible que las alteraciones en los niveles de citocinas, y la sensibilización a sus efectos, puedan contribuir a aumentar la susceptibilidad de nuestro organismo al desarrollo de infecciones, enfermedades crónicas y trastornos psiquiátricos. Como las moléculas que median el estrés, las citocinas proinflamatorias inducen la sensibilización de la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales (HHA), de tal forma que una reexposición a las citocinas resulta en una actividad neuropeptídica y hormonal aumentada en el cerebro. Esta respuesta, sin embargo, no sucede de manera indiscriminada, pues su aparición es característica de individuos que no son capaces de adquirir o generar los mecanismos biológicos y las “estrategias de afrontamiento” necesarios para manejar adecuadamente el estrés (Abbas, 2000; Rojas-Espinoza, 2006).

4.5. EL ESTRÉS Y SUS MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y/O CONDUCTUALES

- A nivel físico.
 - Opresión en el pecho.
 - Sensación de hormigueo o mariposas en el estómago.
 - Sudor en las palmas de las manos.
 - Palpitaciones.
 - Dificultad para tragar o para respirar.
 - Sequedad en la boca.
 - Temblor corporal.
 - Manos y pies fríos.
 - Tensión muscular.
 - Falta o aumento de apetito.
 - Diarrea o estreñimiento.
 - Fatiga.
- A nivel neurológico y de conducta
 - Inquietud, nerviosismo, ansiedad, temor o angustia.
 - Deseos de llorar y/o un nudo en la garganta.
 - Irritabilidad, enojo o furia constante o descontrolada.
 - Deseos de gritar, golpear o insultar.
 - Miedo o pánico, que si llega a ser muy intenso puede llevar a sentirnos "paralizados".
 - Preocupación excesiva, que se puede incluso manifestar como la sensación de no poder controlar nuestro pensamiento.
 - Pensamiento catastrófico.
 - La necesidad de que "algo" suceda, para que se acabe la "espera".
 - La sensación de que la situación nos supera.
 - Dificultad para tomar decisiones.
 - Dificultad para concentrarse.

- Disminución de la memoria.
- Lentitud de pensamiento.
- Cambios de humor constantes.
- Depresión.
- Moverse constantemente.
- Risa nerviosa.
- Rechinar los dientes.
- Tics nerviosos.
- Problemas sexuales.
- Comer en exceso o dejar de hacerlo.
- Beber o fumar con mayor frecuencia.
- Dormir en exceso o sufrir de insomnio (Torres & Aguilar, 2006; Sánchez, Sirera, Peiró & Palmero, 2008).

Cabe señalar que las manifestaciones clínicas y/o conductuales que aquí se mencionan son sólo algunas de las tantas que se presentan en el estrés.

4.6. CONSECUENCIAS DEL ESTRÉS

Los riesgos para la salud neurológica o emocional del paciente también pueden incidir en la salud física, provocando principalmente:

- Hipertensión arterial (infartos)
- Diabetes
- Trastornos gástricos (gastritis, úlceras)
- Alteraciones en el sistema inmunológico (Nemirovsky, 2003).

Es importante mencionar que para fines prácticos sólo se hizo referencia de algunas consecuencias del estrés siendo éstas las más importantes y comunes, ya que lamentablemente existe un sin número de enfermedades derivadas éste.

4.7. ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO PARA EL ESTRÉS

4.7.1. Farmacológico

Aunque hay varias técnicas alternativas de control del estrés que pueden ayudarle a prevenir el estrés, el uso de medicamentos se hace inevitable en algunos casos. A continuación se mencionan las categorías populares de medicamentos que pueden ayudarle a combatir el estrés.

- ▶ *Benzodiazepinas*: las benzodiazepinas son una categoría de medicamentos de alivio del estrés que se utilizan para ayudar a las personas que acaban de tratarse de un trauma o un incidente que ha causado un alto nivel de estrés. Este es un medicamento recetado y se debe utilizar solamente con la prescripción de un médico. Las benzodiazepinas son uno de los medicamentos de acción más rápida para aliviar el estrés. Sin embargo, este medicamento de alivio del estrés es sólo para uso a corto plazo.
- ▶ *Antidepresivos*: esta es otra categoría popular de medicamentos utilizados para aliviar el estrés. Los antidepresivos al ser medicamentos controlados requieren receta médica. Entre los antidepresivos principales para el tratamiento del estrés son el tofranil, prozac, zoloft y elavil son los más comúnmente utilizados.
- ▶ *Medicamentos contra la ansiedad*: existen varios tipos de medicamentos contra la ansiedad que se pueden utilizar para ayudarle a superar el estrés. Los medicamentos contra la ansiedad se utilizan típicamente junto con otras técnicas de manejo del estrés para ayudarle a controlar el estrés. Pueden ser utilizados a largo plazo y también a corto plazo. Algunos de los medicamentos más utilizados contra la ansiedad incluyen pamelor, elavil, prozac, buspar y xanax.
- ▶ *Antipsicóticos*: los antipsicóticos son uno de los medicamentos más efectivos utilizados para aliviar el estrés. Se trata medicamentos disponibles sólo con receta médica. Los antipsicóticos se deben tomar solamente bajo estricta supervisión mé-

dica. Estos medicamentos no sólo se usan para tratar el estrés, sino también prevenir una recaída al estrés. La clorpromazina y el haloperidol son algunos de los antipsicóticos más utilizados para aliviar el estrés.

- ▶ *Vitaminas del complejo B (vitamina B1 o tiamina, vitamina B6 o piridoxina y la vitamina B12 o cobalamina principalmente):* la vitamina B es un complejo formado por varias vitaminas que actúan en conjunto para lograr que nuestro organismo tenga buena salud, juegan un papel fundamental en el funcionamiento del sistema nervioso, además de que son esenciales para sintetizar el estado de ánimo aumentando los neurotransmisores, como la serotonina; también fortalecen y mantienen el sistema inmunológico.
- ▶ *Vitamina C (ácido ascórbico):* la vitamina C, cuando se utiliza en pequeñas dosis, puede ayudar a evitar el estrés con eficacia. Aunque la vitamina C se utiliza principalmente para reforzar el sistema inmunológico, puede hacer maravillas para combatir el estrés. El estrés hace que se desgasten tanto el cuerpo como la mente. La vitamina restaura el desgaste y le ayuda a funcionar con normalidad. La vitamina C puede ser consumida en forma de suplementos de venta libre, así como con prescripción médica.

4.7.3. Fitoterapia

- ▶ *Ginseng y ginseng siberiano: (Panax ginseng y Eleutherococcus senticosus).* Ambos muy utilizados para reducir el estado de estrés. (Tomar cápsulas preparadas de acuerdo al prospecto).
- ▶ *Guaraná: (Paullinia cupana).* Es un tónico cerebral que estimula, motiva y alegra. Está indicado en casos de estrés, depresión, agotamiento físico y mental.
- ▶ *Azafrán: (Crocus sativas).* Es un buen remedio para combatir el estrés (decocción de 0,5 gr de azafrán en 200 ml de agua fría, cocer hasta ebullición, dejar reposar durante 5 minutos, filtrar y servir. Tomar de 1-2 tazas al día).
- ▶ *Avena: (Avena sativa).* La avena proporciona efectos sedantes sobre el sistema nervioso. Puede ayudar a personas con nerviosismo, insomnio, estrés o ansiedad.

- ▶ *Borraja: (Borrigo Officinalis)*. Para equilibrar el exceso de hormonas suprarrenales que se produce en una situación de estrés. (Infusión de una cucharada de hojas secas por vaso de agua. Tomar un par de veces al día).
- ▶ *Valeriana: (Valeriana officinalis)*. Contra cualquier tipo de trastorno nervioso. Palpitaciones, espasmos, vómitos, agotamiento nervioso, estrés, etc., (Infusión de 15 gr de la raíz de la planta que se deja reposar durante toda la noche).
- ▶ *Tila: (Tilia europea, T. platyphyllos, T. cordata)*. Uno de los recursos más utilizados contra el estrés (Infusión de media cucharada de flores secas por vaso de agua. (Tomar de 3 a 4 vasos al día dependiendo de estado personal).
- ▶ *Mejorana: (Origanum majorana)*. La mejorana tiene efecto sedante y se utiliza para el tratamiento del insomnio, nerviosismo y estrés. (Tomar infusión de 5 gr de hojas y sumidades de flores por 250 ml de agua. Tomar 3 veces al día la misma cantidad) (Mingote, Isla, Perris & Nieto, 2001).

4.7.4. Medicina alternativa

- ▶ *Ejercicio físico*: Es bien conocida la importancia del ejercicio como liberador de endorfinas, unas hormonas naturales de similares propiedades a otros estimulantes químicos que producen sensación de bienestar. Sin embargo, una actividad física no adecuada puede ser una causa más estresante todavía. Se debe buscar a un profesional que establezca unas pautas de ejercicio físico correcto para que este resulte positivo en el tratamiento del estrés.
- ▶ *Acupuntura*: esta técnica consiste en detectar ciertos puntos en el cuerpo humano y colocar pequeñas agujas (realizada por un especialista) que ayudan a prevenir y curar del estrés mediante una serie de sesiones. La acupuntura es, ciertamente, demasiado compleja para tratarla en profundidad; baste decir que se basa en los flujos bio-magnéticos corporales y la interacción con éstos en puntos clave. La ciencia moderna está investigando los principios fundamentales de este método milenario.

- ▶ *Yoga*: Esta técnica consiste en adoptar diversas posiciones, sincronizando los movimientos con la respiración. Esto ayuda a tener un control mente-cuerpo. Quienes lo practican afirman que es revitalizante y relajante.
- ▶ *Musicoterapia*: Consiste en utilizar la música como un recurso relajante.
- ▶ *Método Pilates*: Esta técnica se le conoce como el yoga moderno o el yoga de occidente, consiste en ejercicios aeróbicos que fortalecen zonas concretas del cuerpo, lo que previene dolores y molestias y mejora la forma física. Resulta asimismo relajante, por lo que está indicado para personas con problemas de estrés o ansiedad, tanto por su efecto relajante como por la descarga de frustración y ansiedad, de forma segura, por medio de los ejercicios físicos (Orlandini, 1999).

4.7.5. Técnicas secundarias para tratar el estrés

- ▶ *Técnicas del Biofeedback*: Consiste en la práctica de control fisiológico y control mediante ejercicios corporales.
- ▶ *Técnicas de Respiración*: Los especialistas aconsejan diversas formas de respiración para calmar el estrés, que requieren paciencia y tiempo. Se llevan a cabo mediante diversos ejercicios de respiración abdominal que ayudan a una mejor respiración. Consiste en inhalar profundamente y exhalar lentamente, haciendo varias repeticiones hasta que la sensación de estrés se vaya por completo. Existen varias técnicas de respiración adicionales, que requieren entrenamiento y práctica.
- ▶ *Técnica Cognitivo-Conductuales*: Consiste en aprender a detener el pensamiento distorsionador y cambiarlo por emociones positivas. Ayuda a cambiar la mentalidad negativa y fatalista de las personas que padecen de estrés por pensamientos buenos, positivos y constructivos que los pueden ayudar a tener una mejor calidad de vida.
- ▶ *Técnica del Autocontrol*: Se emplea para regular la conducta mediante la dirección de nuestros esfuerzos en un mismo entorno: Si ya sabemos qué nos causa ansie-

dad y hemos detectado el tipo de estrés que nos aqueja, podemos realizar diversas técnicas de auto control para controlarlo. Antes de poder recurrir a estas técnicas se necesita un diagnóstico médico y un tratamiento principal, pues el autocontrol es una técnica secundaria a disposición del paciente, nunca una terapia principal (Mingote, Isla, Perris & Nieto, 2001).

4.7.6. Sugerencias importantes en el tratamiento del estrés

- ▶ Compartir con alguien cualquier situación estresante.
- ▶ Resuelva los problemas en el momento en que se le presenten, no permita que se le acumulen.
- ▶ Trate de dormir un mínimo de 6 horas.
- ▶ Mantenga una nutrición adecuada, pues el organismo debe estar preparado para el gasto adicional de energía que genera una situación de estrés
- ▶ Es importante organizar su vida, tener metas y administrar el tiempo adecuadamente (Orlandini, 1999; Villalobos, 2004).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El concepto de estrés se remonta a la década de 1930, cuando un joven austriaco de 20 años de edad, estudiante de segundo año de la carrera de medicina en la Universidad de Praga, Hans Selye, observó que todos los enfermos a quienes estudiaba, indistintamente de la enfermedad propia, presentaban síntomas comunes y generales: cansancio, pérdida del apetito, baja de peso, etc. Esto llamó mucho la atención a Selye, quien le denominó el "síndrome de estar enfermo". Hans Selye se graduó como médico y posteriormente realizó un doctorado en química orgánica, para después estudiar un posdoctorado en EE.UU. Selye consideró entonces que varias enfermedades desconocidas como las cardíacas, la hipertensión arterial y los trastornos emocionales o mentales no eran sino el resultado de cambios fisiológicos resultantes de un prolongado estrés, es decir, que sus pacientes padecían trastornos físicos que no eran causados directamente por su enfermedad o por su condición médica. Sin embargo, al continuar con sus investigaciones, integró a sus ideas, que no solamente los agentes físicos nocivos actuando directamente sobre el organismo son productores de estrés, sino que además, en el caso del hombre, las demandas de carácter social y las amenazas del entorno del individuo que requieren de capacidad de adaptación provocan el trastorno del estrés. Años más tarde en 1950, Hans Selye publicó lo que sería su investigación más famosa: "Estrés, un estudio sobre la ansiedad". Todo lo anterior lo hizo merecedor de ser llamado "el padre del estrés".

Para la década de los 70's, Hugo O. Besedovsky y colaboradores, concordaron con la idea de Selye de que todos y cada uno de los sistemas del cuerpo no trabajan de forma aislada sino que lo hacen manteniendo una interrelación entre ellos, como es el caso de la conexión que mantienen los sistemas inmunológico, endocrino y nervioso hecho que fue comprobado tales, al observar que los niveles de glucocorticoides se elevaban durante la respuesta inmunitaria produciendo un efecto supresor sobre la misma. Posteriormente, éstos y otros investigadores confirmaron esa conexión.

En la actualidad la sociedad en que se vive es maravillosa, con sus permanentes avances en ciencia y tecnología, así como la apertura de nuevos horizontes que cada día parecen expandirse más lejos, produciendo una especie de atracción fatal, inevitable hacia la ilusión de una mejor vida, de mayor confort y posibilidades. Sin embargo, y a medida que los tiempos avanzan, las sociedades se alejan cada día más de la posibilidad de lograr lo que tanto ansían: salud, paz interior, armonía, equilibrio neurológico y emocional. Porque vive sometida a permanentes tensiones producidas por el ansia incontrolable de progreso, la crisis de valores afectivos y familiares, la temeraria supervivencia de la delincuencia, el enloquecido tránsito, los constantes cambios de clima y el alto costo de la vida, entre otros muchos factores, que son los desencadenantes de lo que ha sido llamado la "epidemia del siglo XXI", y que consecuentemente minan la salud, lo que conlleva inclusive en situaciones extremas a un desenlace fatal.

Por todo lo anterior se considera importante plantear las siguientes cuestiones acerca del estrés, ya que éste es un claro ejemplo de que los sistemas de nuestro cuerpo no trabajan aisladamente sino que mantienen interrelaciones:

¿Se podrá con esta investigación conocer y entender cómo es que nuestro organismo mantiene interrelaciones inmuno-neuro-endocrinas ante una situación de estrés?

¿Cuáles son los factores y/o causas que desencadenan el estrés?

¿Cuáles son los mecanismos inmuno-neuro-endocrinos que nuestro cuerpo lleva a cabo durante el estrés?

¿De qué manera se correlacionan los factores y los mecanismos del estrés con las manifestaciones clínicas y conductuales de éste?

¿Qué alternativas terapéuticas existen para tratar de combatir el tan conocido y padecido estrés?

JUSTIFICACIÓN

Debido a la importancia que ha adquirido el estrés en nuestros días y bajo fundamento de datos epidemiológicos que ubican a México en el segundo lugar en estrés a nivel mundial y que demuestran que en nuestro país existe un porcentaje de estrés de un 54% de la población mexicana, esto es, más de 60 millones de personas que padecen de estrés (datos de la Asociación Mexicana de Estrés, Trauma y Desastre A.C.). Dado que el estrés es un enemigo insidioso, astuto y oportunista y todo lo anterior aunado al ritmo de vida acelerada en el que estamos inmersos, trae como consecuencia que nuestra capacidad de respuesta no alcance a contrarrestar el peso de lo que interpretamos como amenazas, su presencia se convierte en un formidable obstáculo contra la calidad de vida, minando nuestra salud; produciendo temibles consecuencias, como lo es la enfermedad tanto física como neurológica o mental. Por ello realizaré una investigación bibliográfica que nos permitirá adquirir los conocimientos necesarios para conocer más a fondo este padecimiento; así como los factores y/o causas desencadenantes del estrés; analizaré los mecanismos y/o procesos que llevan a cabo los sistemas inmunológico, neurológico y endocrino y la interrelación que mantienen estos tres sistemas en cuanto al estrés se refiere; logrando con esto el conocimiento más a detalle de cómo es que nuestro organismo responde ante un estímulo estresante; así como, las alternativas de tratamiento para con ello contrarrestar los efectos nocivos de la llamada “epidemia del siglo XXI: el estrés”.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Analizar la interrelación que mantiene el sistema inmunológico con el sistema neurológico y el sistema endocrino en nuestro organismo durante el estrés.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Tener una visión general de los sistemas inmunológico, neurológico y endocrino, para comprender cómo es que estos sistemas se interrelacionan en el estrés.
2. Definir los factores y/o causas que influyen en el desarrollo del estrés.
3. Determinar los mecanismos y/o procesos immuno-neuro-endocrinos que se llevan a cabo en el estrés.
4. Correlacionar los factores y los mecanismos y/o procesos immuno-neuro-endocrinos del estrés con sus manifestaciones clínicas y/o conductuales, así como las consecuencias generadas por el estrés.
5. Valorar las alternativas de tratamiento para el paciente con estrés.

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO:

DE METAANÁLISIS CON UNA REVISIÓN DOCUMENTAL DE 120 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS O FUENTES DOCUMENTALES.

AL APLICAR LOS SIGUIENTES CRITERIOS FUERON ÚTILES 86 DE ELLAS:

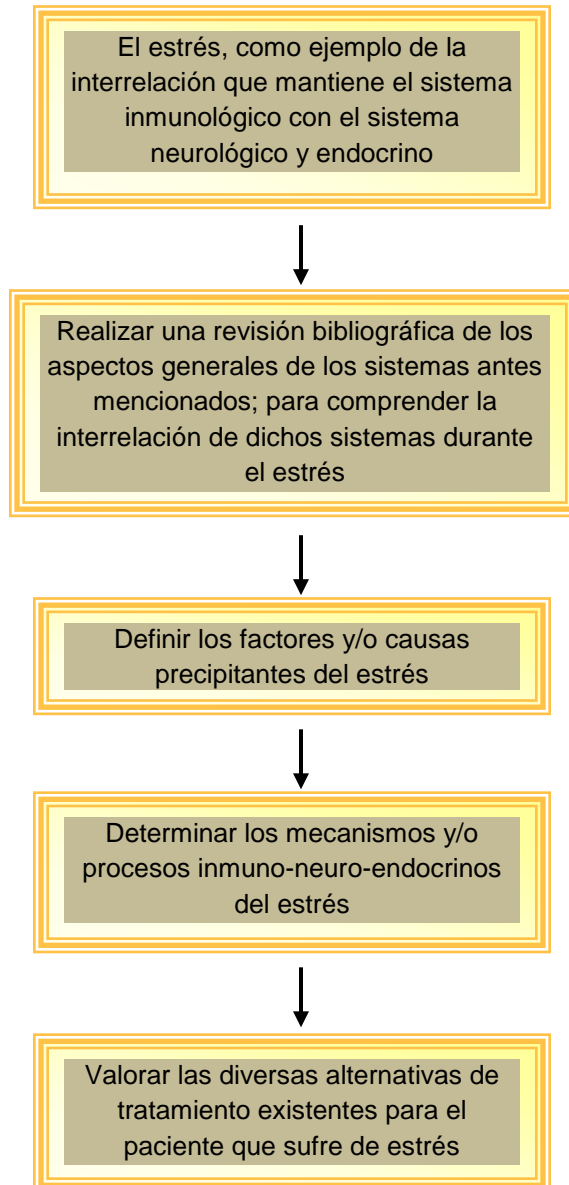
- Aspectos generales de los sistemas inmunológico, neurológico y endocrino.
- Factores y/o causas del estrés.
- Mecanismos y/o procesos immuno-neuro-endocrinos del estrés.
- Correlación entre los factores y/o causas del estrés y sus mecanismos y/o procesos con sus manifestaciones clínicas y/o conductuales.
- Alternativas de tratamiento para el estrés.

LOS 86 ARTÍCULOS SELECCIONADOS REUNIERON LAS SIGUIENTES VARIABLES DE ESTUDIO:

- Inicialmente se llevo a cabo una revisión bibliográfica de los aspectos generales de todos y cada uno de los sistemas involucrados durante el estrés, para con ello tener una visión general que lleve a la comprensión de la interrelación que mantienen estos tres sistemas en el estrés.
- Posteriormente se realizó un análisis de la magnitud del problema en México (cabe señalar que no existe mucha información al respecto pero tras una exhaustiva investigación se logró encontrar algunos datos siendo estos los de mayor relevancia). Considerando lo anterior, se partió hacia un estudio más a fondo de lo que es el estrés; haciendo mención inicialmente de los factores y/o causas precipitantes del estrés, ya que en la actualidad estos son más comunes de lo que se pudiera imaginar.

- Partiendo del hecho de que nuestro organismo lleva a cabo mecanismos y/o procesos durante el estrés, se profundizó en el tema; ya que siendo el estrés un tema un tanto complejo existía la necesidad de encontrar la información completa y comprensible.
- Una vez que se tuvo la información necesaria para conocer los factores y/o causas desencadenantes, así como, los mecanismos y/o procesos del estrés, había que llevar a cabo una correlación de éstos con sus manifestaciones clínicas y/o conductuales, se realizó un listado de los mismos a manera de puntualizar dicha información.
- En cuanto a las opciones de tratamiento se considera importante mencionar varias alternativas; ya que según esta investigación revela que existen diversos tipos de tratamientos para hacer frente al estrés.
- Para la elaboración del presente trabajo se utilizó una computadora con procesador Intel (R) Inside Celeron (TM) 1200 MHz, con una memoria RAM de 128 MB, disco duro de 1.20 GB, CD-ROM de SN-124, monitor KDS de 14"; impresora HP Deskjet F300 Series.
- Para elaboración y presentación de este trabajo se utilizaron los programas de Windows XP: Word 2007 y Power Point 2007, ambos de Microsoft.

FLUJOGRAMA



RESULTADOS

Al llevar a cabo esta revisión bibliográfica se obtuvieron los siguientes resultados:

- ✓ Derivado del análisis de las interrelaciones de los sistemas inmunológico, neurológico y endocrino durante el estrés; se establece que las citocinas y el eje hipotálamo-hipófisis-adrenales, son los encargados de esta interrelación.
- ✓ Los factores y/o causas que originan el estrés son: percepciones de amenaza, situaciones que forzan a procesar información rápidamente, alteración de las funciones fisiológicas, desempeñar algún cargo público, presión grupal, relaciones sociales complicadas o fallidas, aislamiento y confinamiento, estímulos ambientales dañinos, bloqueos en nuestros intereses y no lograr objetivos planeados.
- ✓ Se logró determinar los mecanismos y/o procesos que se llevan a cabo en el estrés; uno de ellos son las citocinas proinflamatorias tales como: interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α); los cuales llegan a los receptores para estas citocinas presentes en el sistema nervioso central y lo estimulan; ahora bien, la actividad del sistema nervioso también influye, de manera muy importante en la función del sistema endocrino el hipotálamo manda una señal a la hipófisis en la forma de una hormona liberadora la cual va a estimular a la misma para la secreción de una hormona estimulante a la circulación, este sistema resulta en la concentración estable de las hormonas en sangre que son reguladas por la glándula hipófisis. Es muy importante mencionar que el circuito hipotálamo-hipófisis-adrenales (HHA) se considera como un eje central de las interacciones inmuno-neuro-endocrinológicas.

- ✓ Debido a lo anterior las manifestaciones clínicas y conductuales que presenta el paciente con estrés son las siguientes: a nivel físico, opresión en el pecho, sudor en las palmas de las manos, palpitaciones, temblor corporal, manos y pies fríos, tensión muscular, falta o aumento de apetito, diarrea o estreñimiento y fatiga entre otros; en tanto que a nivel neurológico y de conducta se presentan, inquietud, nerviosismo, ansiedad, deseos de llorar y/o un nudo en la garganta, irritabilidad, deseos de gritar, golpear o insultar, preocupación excesiva, dificultad para concentrarse, disminución de la memoria, cambios de humor constantes, depresión, risa nerviosa, tics nerviosos, comer en exceso o dejar de hacerlo, beber o fumar con mayor frecuencia, dormir en exceso o sufrir de insomnio, etc. (Torres & Aguilar, 2006; Sánchez, Sirera, Peiró & Palmero, 2008).

- ✓ En relación a las alternativas de tratamiento para el paciente con estrés producto de este trabajo se tiene: el tratamiento farmacológico tales como las benzodiazepinas, antidepresivos, medicamentos contra la ansiedad, los antipsicóticos, las vitaminas del complejo B y la vitamina C; fitoterapia; medicina alternativa y algunas técnicas secundarias para tratar el estrés.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

- ☑ Partiendo del hecho de que durante el estrés se llevan a cabo interrelaciones entre los sistema inmunológico (SI), el sistema neurológico (SN) y el sistema endocrino (SE), se tiene que por su parte el sistema inmunológico lo hace a través de las citocinas proinflamatorias, en tanto que el sistema nervioso mediante neurotransmisores y el sistema endocrino lo realiza con la liberación de hormonas, todo lo anterior por medio de la red hipotálamo-hipófisis-adrenales (HHA), siendo este último un eje central de las interacciones inmuno-neuro-endocrinológicas (INE).

- ☑ Los factores y/o causas que desencadenan una situación de estrés son más comunes de lo que se pudiera imaginar, por consecuente se está permanentemente expuestos a ellos, como lo es, el cambio de clima, enfermedades, presión grupal, entre otros.

- ☑ Tras la exposición a uno o varios factores causantes del estrés, nuestro organismo lleva a cabo mecanismos y/o procesos en los que las citocinas proinflamatorias principales; interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el eje hipotálamo-hipófisis-adrenales (HHA) mantienen una interrelación INE que resulta en el restablecimiento de la homeostasis o en su defecto en la enfermedad.

- ☑ Cuando esta comunicación INE no resulta en el restablecimiento de la salud, consecuentemente se presentan manifestaciones clínicas y/o conductuales en el paciente con estrés, que pueden incluso llevar a la enfermedad hasta el punto en el que el organismo no puede resarcir esa situación provocando inclusive la muerte.

- ☑ Afortunadamente existen diversas alternativas de tratamiento que van desde los medicamentos hasta técnicas secundarias para contrarrestar el estrés, gracias a la variedad terapéutica antiestrés cualquier persona puede tener acceso a ellas.

CONCLUSIONES

- Teniendo una visión general de los sistemas inmunológico, neurológico y endocrino se comprende la interrelación que estos tres sistemas realizan durante el estrés.
- Los factores y/o causas que influyen en el desarrollo del estrés, se encuentran en nuestra vida cotidiana manteniéndonos constantemente expuestos a ellos siendo los más comunes, cambios en el clima, alteraciones de las funciones fisiológicas y presión grupal.
- Los sistemas inmunológico, neurológico y endocrino llevan a cabo interrelaciones en el estrés, mediante mecanismos en lo que participan citocinas, neurotransmisores y hormonas, a través del eje hipotálamo-hipófisis adrenales (HHA).
- Correlacionando los factores y/o causas con los mecanismos y/o procesos inmuno-neuro-endocrinos es inevitable que a consecuencia de la exposición constante a estos, se presenten manifestaciones clínicas y/o conductuales derivadas de; la presión grupal, alteración en las funciones fisiológicas, estímulos ambientales dañinos, principalmente, provocando de esta manera síntomas como opresión el pecho, palpitaciones, sudoración en las palmas de las manos, temblor corporal, manos y pies fríos, fatiga, inquietud, nerviosismo, ansiedad, temor o angustia, Irritabilidad, enojo o furia constante o descontrolada, deseos de gritar, golpear o insulta, tics nerviosos, entre muchos otros más.
- Existen diversas alternativas de tratamiento para el paciente con estrés, pero debe individualizarse el tratamiento de acuerdo al grado de estrés que presente cada paciente, teniendo que la terapia va desde medicamentos hasta sugerencias básicas para tratar el estrés.

- Como conclusión global se tiene que; los mecanismos y/o procesos inmuno-neuro-endocrinos que se llevan a cabo en nuestro organismo, son muy importantes para restablecer la homeostasis del mismo, sin embargo es importante mencionar que en situaciones de estrés constante nuestro organismo no puede responder de forma adecuada llevándonos al sentido opuesto, es decir, a una situación de enfermedad derivada del estrés, y en situaciones extremas a un desenlace fatal.
- A manera de conclusión personal se tiene que es un tanto difícil encontrar la correlación entre el sistema inmunológico, el sistema neurológico y el sistema endocrino puesto que no hay información suficiente al respecto y tras una exhaustiva búsqueda de información se logró encontrar la comunicación existente entre estos tres sistemas, tomando como claro ejemplo de ello al estrés que es lo que compete al presente trabajo. Derivado de ésta investigación sabe que el sistema inmunológico participa en esta interrelación con las células propias de este sistema (principalmente con las citocinas que segregan), el sistema neurológico por su parte lo hace con neurotransmisores y órganos como el hipocampo y el hipotálamo, en tanto que la participación del sistema endocrino en esta red inmuno-neuro-endocrino es a través de las hormonas.

ANEXOS

ANEXO 1

TABLA 1. Características de la inmunidad innata y específica (adaptativa)		
Características	Innata	Específica (adaptativa)
<i>Características</i>		
Especificidad de los microorganismos	Relativamente baja	Alta
Diversidad	Limitada	Amplia
Especialización	Relativamente estereotípica	Muy especializada
Memoria	No	Sí
<i>Componentes</i>		
Barreras físicas y químicas	Piel, epitelios mucosos; productos químicos antimicrobianos (p. ej., defensinas)	Sistemas inmunitarios cutáneos y mucosos; anticuerpos secretores
Proteínas sanguíneas	Complemento	Anticuerpos
Células	Fagocitos (macrófagos, neutrófilos), células citocidas naturales	Linfocitos

Tomado de: Abbas, Lichtman & Pober (2000). Inmunología Celular y Molecular. México: Editorial Mc Graw-Hill.

ANEXO 2

TABLA 2. Citocinas predominantes y liberadas por las células de los órganos linfoides, y su función	
Fuente	Función
<i>Monocitos y/o macrófagos:</i>	
(1) IL-1 β	Induce en los linfocitos Th la expresión de IL-2 y de su receptor IL-2R. Aumenta la expresión de moléculas de adhesión en endotelios y células inflamatorias.
(2) IL-6	Activa a las células T e induce su diferenciación en células citotóxicas (Tc). Induce la diferenciación de las células B en células plasmáticas, favoreciendo la secreción de anticuerpos IgG1.
(3) IL-8	Atrae y activa a los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos al incrementar la expresión de moléculas de adhesión y el metabolismo oxidativo de estas células.
(4) IL-12	Estimula en las células Th1, la síntesis y liberación de IL-2 y de IFN- γ . Activa a las células NK, incrementando su producción de IFN- γ y su actividad citolítica.
(5) TNF- α	Funciona como un potente quimioattractante de neutrófilos. Activa la función de los macrófagos, linfocitos, neutrófilos, eosinófilos, células endoteliales y otras células.
<i>Linfocitos Th1:</i>	
(1) IL-2	Factor de proliferación de las células T y B activadas por antígeno. Induce la producción de IFN- γ y TNF- β (linfotóxina) por las células T, lo cual conlleva a la activación de monocitos, neutrófilos y células NK.
(2) IFN- γ	Incrementa la actividad microbicida de los macrófagos al promover la producción de TNF- α por estas células. Tiene actividad antiviral débil. Inhibe la actividad de las células Th2.
(3) TNF- β	También llamado linfotóxina- α . Funciona como pirógeno endógeno y tiene las funciones descritas para el TNF- α (macrófagos, inciso 5)
<i>Linfocitos Th2:</i>	
(1) IL-4	Promueve la liberación y diferenciación de los LcB activados. Favorece la síntesis de anticuerpos IgE e IgG1.
(2) IL-5	Promueve la diferenciación de las células B y su producción de IgA. Quimiotáctico para eosinófilos y promotor de su diferenciación y función. (Ver monocitos/macrófagos, inciso 2).
(3) IL-6	Inhibe la síntesis de IFN- γ , IL-2 y TNF- β por los linfocitos Th1.
(4) IL-10	Suprime la producción de citocinas derivadas de macrófagos y otras APC.
<i>Linfocitos B:</i>	
(1) TNF- α	(Ver monocitos /macrófagos, inciso 5).
(2) TNF- β	(Ver linfocitos Th1, inciso 3).
(3) IL-6	(Ver monocitos /macrófagos, inciso 2).
(4) IL-10	(Ver linfocitos Th2, inciso 4).

Tomado de: Rojas-Espinoza (2006). Inmunología (de memoria). México: Editorial Médica Panamericana.

ANEXO 3

TABLA 3. Grupos de citocinas en función de su actividad predominante	
I. Proinflamatorias	IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- α , IFN- β .
II. Promotoras del crecimiento y diferenciación	IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13.
III. Factores de crecimiento hematopoyético	IL-3, GM-CSF, IL-9, IL-11.
IV. Quimiocinas	(α) IL-8, (β) RANTES, (γ) Linfotactina, (δ) Fractalquina.
V. Reguladoras de la actividad de los linfocitos	EGF, IFN- γ , TGF- β .
<p>TNF= factor de necrosis tumoral, IFN= interferón, GM-CSF= factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos, EGF= factor de crecimiento epidérmico, TGF-β= factor beta del crecimiento transformante.</p>	

Tomado de: Rojas-Espinoza (2006). Inmunología (de memoria). México: Editorial Médica Panamericana.

ANEXO 4

TABLA 4. Principales funciones del sistema nervioso autónomo		
Órgano	Parasimpático	Simpático
Globo ocular	Constricción pupilar a la luz y a la acomodación: estímulo del músculo ciliar y del esfínter de la pupila.	Dilatación pupilar: estímulo del dilatador pupilar y posiblemente de las fibras radiadas del músculo ciliar.
Glándulas lagrimales, nasales, palatinas y salivales	Secreciones serosa y mucosa: estímulo de células secretoras.	Sin acción importante.
Corazón	Inhibición de la actividad cardíaca: el latido cardíaco disminuye de frecuencia.	Estímulo de la actividad cardíaca: el latido cardíaco aumenta su frecuencia.
Árbol traqueobronquial	Secreciones serosa y mucosa por estímulo de células secretoras, y disminución del calibre bronquiolar por estímulo del músculo liso.	Inhibición del músculo liso.

Conducto digestivo	Secreciones digestivas, peristaltismo, evacuación: estímulo de las células secretoras y músculo liso.	Inhibición del peristaltismo.
Hígado y páncreas	Estímulo de las células pancreáticas. ¿Hígado?	Sin acción importante.
Médula de las glándulas suprarrenales	Sin efecto.	Secreción de adrenalina: estímulo de las células secretoras.
Vejiga urinaria	Vaciamiento de la vejiga urinaria: estímulo del músculo liso (detrusor).	Sin intervención en el vaciamiento. Puede activar el esfínter interno durante la eyaculación.
Órganos genitales	Inciertas y variables. Posible estimulación de músculos lisos y glándulas; efecto vasodilatador.	Inciertas y variables. Puede determinar vasoconstricción.
Vasos sanguíneos	Sin función importante sobre la mayoría de los vasos sanguíneos.	Vasoconstricción y vasodilatación.
Glándulas sudoríparas	Ningún efecto.	Sudoración, por estímulo de las células secretoras, sobre todo por fibras colinérgicas.
Erectores pilosos	Sin acción.	Erección pilosa por estímulo del músculo liso.

Tomado de: Gardner, E. (2000). Anatomía.

ANEXO 5

TABLA 5. Neurotransmisores		
Neurotransmisor	Localización	Función
Acetilcolina	Sinapsis con músculos y glándulas; muchas partes del sistema nervioso central (SNC)	Excitatorio o inhibitorio Envuelto en la memoria
Serotonina	Varias regiones del SNC	Mayormente inhibitorio; sueño, envuelto en estados de ánimo y emociones
Histamina	Encéfalo	Mayormente excitatorio; envuelto en emociones, regulación de la temperatura y balance de agua
Dopamina	Encéfalo; sistema nervioso autónomo (SNA)	Mayormente inhibitorio; envuelto en emociones/ánimo; regulación del control motor
Epinefrina	Áreas del SNC y división simpática del SNA	Excitatorio o inhibitorio; hormona cuando es producido por la glándula adrenal
Norepinefrina	Áreas del SNC y división simpática del SNA	Excitatorio o inhibitorio; regula efectores simpáticos; en el encéfalo envuelve respuestas emocionales
Glutamato	SNC	El neurotransmisor excitatorio más abundante (75%) del SNC
GABA	Encéfalo	El neurotransmisor inhibitorio más abundante del encéfalo

Glicina	Médula espinal	El neurotransmisor inhibitorio más común de la médula espinal
Óxido nítrico	Incierto	Pudiera ser una señal de la membrana postsináptica para la presináptica
Péptido vaso-activo intestinal	Encéfalo; algunas fibras del SNA y sensoriales, retina, tracto gastrointestinal	Función en el SN incierta
Colecistoquinina	Encéfalo; retina	Función en el SN incierta
Sustancia P	Encéfalo; médula espinal, rutas sensoriales de dolor, tracto gastrointestinal	Mayormente excitatorio; sensaciones de dolor
Encefalinas	Varias regiones del SNC; retina; tracto intestinal	Mayormente inhibitorias; actúan como opiatos para bloquear el dolor

Fuente: http://bvs.insp.mx/articulos/8/NEURONASYNEUROTRANSMISORES_1118.pdf. (2012).

ANEXO 6

TABLA 6. Efecto del estrés en el cerebro y en el sistema inmunológico en función del tiempo				
Estrés	Tiempo de duración	Concentración de cortisol	Efecto en el cerebro	Efecto en el sistema inmunológico
Agudo	Corto	Baja	Sensibilización	Estimulación
Crónico	Largo	Alta	Apoptosis	Supresión

Tomado de: Rojas-Espinoza (2006). Inmunología (de memoria). México: Editorial Médica Panamericana.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Alostérico: Que actúa en un lugar distinto de aquel en el que ejerce normalmente su efecto una determinada sustancia endógena, pero que puede dar lugar a un efecto similar o bien producir un efecto antagónico

Anastomosis: Comunicación entre dos vasos, dos nervios o dos conductos orgánicos. Puede producirse de forma natural (patológica o no) o realizarse mediante intervención quirúrgica.

Aponeurosis: Membrana fibrosa, blanca, luciente y resistente, que sirve principalmente de envoltura a los músculos.

Axón: El axón, cilindroeje o neurita es una prolongación de las neuronas especializadas en conducir el impulso nervioso desde el cuerpo celular o soma hacia otra célula.

Circunvolución: Son cada uno de los relieves en la superficie del cerebro separados por cisuras.

Exón: Son las regiones de un gen que no son separadas durante el proceso de splicing y, por tanto, se mantienen en el ARN mensajero maduro.

Factores tróficos: Factores relativos o pertenecientes a la nutrición.

Hito: Señal permanente que permite indicar una dirección, una situación geográfica o una distancia determinada.

Huso: Mecanorreceptores que se encuentran entre las fibras musculares esqueléticas. Los husos musculares son los receptores responsables del estiramiento.

Inanición: Es una grave reducción en los nutrientes, vitaminas e ingesta de energía.

Inervación: Conexión o acción que ejerce el sistema nervioso sobre un órgano. Puede ser motora, sensitiva o vegetativa.

Isoforma: Una isoforma es una versión de una proteína con pequeñas diferencias de otra isoforma de la misma proteína.

Neurilema: Membrana de tejido conjuntivo que rodea las fibras nerviosas del sistema nervioso periférico.

Opsonización: Por anticuerpos es el proceso por el que se marca a un patógeno para su ingestión y destrucción por un fagocito.

Pedúnculos: Los pedúnculos son cilindros de sustancia blanca que establecen relaciones entre el bulbo, la protuberancia, el cerebelo y el cerebro y tienen funciones de conducción y son centros de actos reflejos. Se hallan los pedúnculos cerebrales y los cerebelosos.

Periplo: Trayectoria o curso recorrido.

Plexo: Es la red formada por varios ramos o filetes nerviosos entrelazados pertenecientes unos a los nervios cerebrraquídeos y otros al gran simpático.

Quimiotáctico: Organismo capaz de responder a un estímulo químico acercándose a él o alejándose de él.

Sustancia de Nissl: Ésta sustancia consiste en gránulos distribuidos en la totalidad del citoplasma del cuerpo celular, excepto la región cercana al axón, denominada como axónico.

Yuxtapuesta: Se refiere a poner algo al lado de otra cosa.

REFERENCIAS

- Abbas, K. A. (2008). *Inmunología Celular y Molecular*. México: Editorial Mc Graw-Hill.
- Abbas, K. A. Lichtman, H. A., Pober, S. J. (2002). *Inmunología Celular y Molecular*. México: Editorial Mc Graw-Hill.
- Abbas, K. A. Lichtman, H.A., Pober, S. J. (2000). *Inmunología Celular y Molecular*. México: Editorial Mc Graw-Hill.
- Albarán, J. (2010). *Endocrinología*. México: Editorial Médica Panamericana.
- Alcaraz, V. M. (2000). *Estructura y Función del Sistema Nervioso*. México: Editorial Manual Moderno.
- Alderman, C., McCarthy, C., & Marwood, A. (2009). *Farmacoterapia para el Trastorno del estrés postraumático (TEPT)*, 9 (1): 017-028. Recuperado de <http://.cat-barcelona.com/pdfret/ret58-1.pdf>.
- Arce, V. M., Mallo, F. (2006). *Endocrinología*. México: Editorial Manual Moderno.
- Arce, V.M. (2006). *Endocrinología*. [Versión de la Universidad de Santiago de Compostela]. Recuperado de <http://books.google.com.mx/books?id=wXVb4jwwUoC&pg=PA340&dq=sistema+neuroinmunologico&hl=es419&sa=X&ei=vNnoUOAbh8qpAbzXgDg&ved=0CDUQ6AEwAQ#v=onepage&q=sistema%20neuroinmunologico&f=false>.
- Árias Galicia, F & González Zermeño, M. E. (2011). *Agotamiento Profesional, Estrés, Estado de Salud en México*, 11 (3): 172-176. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/agotamientoestres/prn-2006/prn061k.pdf>.
- Arnaiz Villena, A. & Regueiro, J. R. (1995). *Inmunología*. México: Editorial Mediterráneo.
- Atalaya, M. (2001). *El Estrés Laboral y su Influencia en el Trabajo*, 1 (2): 25-38. Recuperado de http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtualdata/publicaciones/indata/vol4_2/a06.pdf.
- Barnieri, L. (2001). *Endocrinología de la Reproducción: Fisiología, Fisiopatología y manejo clínico*. México: Editorial Médica Panamericana.
- Barrett, J. T. (1993). *Inmunología*. México: Editorial Mc Graw-Hill.
- Bigutti, A. (2002). *Atlas Ilustrativo de Anatomía*. México: Editorial Salvat.

- Bradley, W. B., Daroff, R. B., Fenichel, G. M. (2005). *Neurología Clínica: Diagnóstico y Tratamiento. España: Editorial ELSEVIER.*
- Bulacio, J. M. (2004). *Ansiedad, Estrés y Práctica Clínica.* México: Editorial Akadia.
- Cardinali, D. P. (1991). *Manual de Neurofisiología.* Madrid: Ediciones Días de Santos.
- Cardinali, D.P. (2007). *Neurociencia Aplicada.* México: Editorial Prado.
- Carpenter, M. B. (1992). *Fundamentos de Neuroanatomía.* México: Editorial Médica Panamericana.
- Casanova Peña, J. (2007). *Neurología de la Conducta y Neuropsicología.* México: Editorial Médica Panamericana.
- Casanueva Freijo, F., Vázquez García, J. A., Gaztambide Sáenz. (1995). *Endocrinología Clínica.* México: Madrid Editorial Díaz de Santos.
- Céspedes Cabrera T & Sánchez Serrano D. (2000). *Algunos Aspectos Sobre el Estrés Oxidativo, el Estado Antioxidativo y la Terapia de Suplementación*, 14 (1): 55-60. Recuperado de http://www.bvs.sld.cu/revistas/car/vol14_1_00/car08100.htm.
- Contreras T, G. (2010). *Estrés, Trabajo y Salud*, 10 (30): 0718-2449. Recuperado de https://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:98LqaeRxpUQJ:www.cienciaytrabajo.cl/pdfs/30/cyt30.pdf+graficos+del+estres+en+mujeres+en+mexico&hl=es419&gl=mx&pid=bl&srcid=ADGEESh5x7VnMGsfy1y1MH74eC8Wp8RhHhZVk5Mrj3r8khJAGA3CtyakHJ7f5QwmJTNqlwE_pCqNydgCVeQIMzUZ0irgPU9yPQcKeTtfccn0MluPdJPgiE_gJLCwfKmFRCaQwxJkh_0&sig=AHIEtbQ1bP57ne8TNFSAXR63BiCGxjKkXg.pdf.
- Correale, J., Milla, A. M., Garcea, O. (2011). *Neuroinmunoendocrinología Clínica.* México: Editorial Médica Panamericana.
- Corsi Cabrera, M. (2004). *Aproximaciones de las Neurociencias a la Conducta.* México: Editorial Akadia.
- Donnersberger, A. B., Lesak, A. E. (2002). *Anatomía y Fisiología.* México: Editorial Paidotribo.
- Escobar, M. I. (2006). *Sistema Nervioso.* México: Editorial Salvat.
- Estrada Flores E. & Uribe Aranzábal M.C. (2002). *Atlas de Histología de Vertebrados.* [Versión de la UNAM]. Recuperado de <http://books.google.com.mx/books?id=iNtQ6vM12HcC&pg=PA173&dq=sistema+neuroinmunoendocrino&hl=es419&sa=X&ei=17zoUJanDYqyrQHOM4GoDw&ved=0CD8Q6AEwAw>.

- Fainboim, L., Geffner, J. (2005). *Introducción a la Inmunología Humana*. México: Editorial Médica Panamericana.
- Feneis, H., Dauber, W. (2006). *Nomenclatura Anatómica*. España: Editorial ELSEVIER.
- García Viniegras, C. R. (1992). *Estrés ¿Cómo enfrentarlo?*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas.
- Gardner, E. (2000). *Anatomía*. México: Editorial Salvat Editores.
- González de Rivera, J.L. (1991). *Factores de Estrés y Vulnerabilidad a la Enfermedad*, 3 (3). Recuperado de http://www.psicoter.es/art/91_A093_15.pdf.
- Greenspan, S. F., Gardner, G. D. (2005). *Endocrinología básica y clínica*. México: Editorial Manual Moderno.
- Hernández Cervantes, R., Sánchez Acosta, R., Ramírez Nieto, R. & Morales Montor, J. (2010). *Regulación Neuroendocrinología de la Función Inmunitaria: El Papel de la Hipófisis y los Esteroides Sexuales*, 13 (2): 103-112,2010. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/revespciequilibrio/cqb-2010/cqb102d.pdf>.
- Infante Cosío, H. V. (2000). *Biología*. México: Editorial Santillana.
- Jacob, S. (2002). *Atlas de Anatomía Humana*. España: Editorial ELSEVIER.
- Jácome Roca, A. (2005). *Fisiología Endocrina*. [Versión de la Academia Nacional de Medicina]. Recuperado de <http://books.google.com.mx/books?id=FTu0A0y54t4C&pg=PT110&dq=sistema+neuroinmunoendocrino&hl=es419&sa=X&ei=17zoUJanDYqyrQHOM4GoDw&ved=0CDAQ6AEwAA>.
- Jiménez Castellanos Ballesteros, J. (1999). *Lecciones de Neuroanatomía Clínica*. México: Editorial Salvat.
- Kahle, Werner, Frotscher. (2008). *Atlas de Anatomía con Correlación Clínica (Tomo 3)*. México: Editorial Médica Panamericana.
- Larsen, W. J. (2003). *Tratado de Endocrinología*. México: Editorial Salvat.
- Mackenzie, B. S. (2000). *Hematología Clínica*. México: Editorial Manual Moderno.
- Margni, A. R. (1996). *Inmunología e Inmunoquímica*. México: Editorial Médica Panamericana.

- Martínez Sanchis, S., Almela Zamorano, M. (2004). *Hormonas, Estado de Ánimo, y Función Cognitiva*. México: Editorial Delta.
- Medina-Mora, M.E., Borges, G., & Lara Muñoz, C. (2003). *Prevalencia de Trastornos Mentales y Uso de Servicios: Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México*, 3 (4): 001-034. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/salmen/sam-2003/sam034a.pdf>.
- Micheli, F. (2002). *Tratado de Neurología Clínica*. México: Editorial Médica Panamericana.
- Mingote, J.C., Isla, I., Perris, A., & Nieto I. (2001). *Tratamiento Integrado del Estrés Postraumático*, 17 (2): 408-423. Recuperado de <http://www.fundacionfive.com/wp-content/uploads/Formacion13d.pdf>.
- Montoya Rojas, W. (2004). *Inmunología*. México: Editorial Salvat.
- Mújica, J., Moreno, E. B. (1995). *Tratado de Endocrinología Básica y Clínica*. México: Editorial DEVESA.
- Muñoz. (2007). *Endocrinología Infantil*. España: Editorial ELSEVIER.
- Nemirovsky, M. S. (2003). *Fundamentos de Inmunología (bases estructurales, fisiológicas y fisiopatológicas de la respuesta inmune)*. México: Editorial Trillas.
- Netter, Hansen. (2007). *Anatomía*. España: Editorial ELSEVIER.
- Nieuwenhuys, R., Voogd, J. (2009). *El Sistema Nervioso Central Humano*. México: Editorial Médica Panamericana.
- Ojeda Sahagún, J. L. (2004). *Neuroanatomía Humana: Aspectos Funcionales y Clínicos*. España: Editorial SELVIER.
- Orlandini, A. (1999). *El Estrés: Qué Es y Cómo Evitarlo*. México: Editorial Fondo de Cultura Económica.
- Pallardo Sánchez, L. F. (2005). *Endocrinología Clínica*. Madrid: Editorial Ediciones Díaz de Santos.
- Platzer, Werner. (2008). *Atlas de Anatomía con Correlación Clínica (Tomo 1)*. México: Editorial Médica Panamericana.
- Pombo Arías, M. (1997). *Tratado de Endocrinología*. España: Editorial ELSEVIER.
- Puelles López, L., Martínez Pérez, S. (2002). *Neuroanatomía*. México: Editorial Médica Panamericana.

- Puelles López, L., Martínez Pérez., Martínez de la Torre y Fox M. (2008). *Neuroanatomía*. México: Editorial Médica Panamericana.
- Rabinovich, G.A. (2004). *Inmunopatología Molecular*. México: Editorial Médica Panamericana.
- Regueiro González, J. R., López Larrea, C., González Rodríguez, S., Martínez Naves, E. (2003). *Inmunología, Biología y Patología del Sistema Inmune*. México: Editorial Médica Panamericana.
- Regueiro González. (2010). *Inmunología: Biología y Patología del Sistema Inmunitario*. México: Editorial Médica Panamericana.
- Rodríguez Ramos, R. & Rodríguez Pérez, J. (2009). *Psiconeuroinmunoendocrinología, el Pensamiento Complejo y la Medicina Naturista*, 3 (2): 1576-3080. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/pine/prn-2009/prn061k.pdf>.
- Rohen, Johannes. (2007). *Atlas de Anatomía Humana*. España: Editorial ELSEVIER.
- Roitt. (2002). *Inmunología (Fundamentos)*. México: Editorial Médica Panamericana.
- Rojas, W., Borrego, J., Restropo, J. (2006). *Endocrinología*. Colombia: Editorial CIB.
- Rojas-Espinoza, O. (1996). *Inmunología (de memoria)*. México: Editorial Médica Panamericana.
- Rojas-Espinoza, O. (2006). *Inmunología (de memoria)*. México: Editorial Médica Panamericana.
- Rouvieré, H. Delmas, A. (2005). *Anatomía Humana: Descriptiva, Topográfica y Funcional*. España: Editorial ELSEVIER.
- Ruiz Torner, A. (2002). *Diccionario Esencial de Neuroanatomía*. México: Editorial Mediterráneo.
- Sánchez, P.T., Sirera, R., Peiró, G., & Palmero, F. (2008). *Estrés, Depresión, Inflamación y Dolor*, 8 (1): 277-320. Recuperado de <http://reme.uji.es/articulos/numero28/article1/article1.pdf>.
- Sandi, C., Venero, C., Cordero, M. I. (2001). *Estrés, Memoria y Trastornos Asociados*. España: Editorial Ariel S.A.
- Snell, S. R. (2005). *Neuroanatomía Clínica*. México: Editorial Médica Panamericana.
- Solms, M., Turnbull, O. (2005). *El Cerebro y el Mundo Interior: Introducción a la Neurociencia*. México: Editorial Manual Moderno.

- Soto Cruz, I., Cáceres, J. R., Córtes, J. F., Mendoza Rincón, B. (2002). *Las Citocinas en la Hematopoyesis y el Sistema Inmunológico: Mecanismos*. México: Editorial Plaza Valdez.
- Stites, P. D. (1993). *Inmunología Básica y Clínica*. México: Editorial Manual Moderno.
- Stites, P. D. (1996). *Inmunología Básica y Clínica*. México: Editorial Manual Moderno.
- Thibodeau, Gary, Patton. (2007). *Anatomía y Fisiología*. España: Editorial ELSEVIER.
- Torres Rodríguez, C. & Aguilar Robolledo, F. (2006). *Relación Anatómica, Clínica y Neurofisiológica entre los Sistemas Nervioso, Endocrino e Inmune. Plasticidad y Restauración Neurológica*, 5 (1): 75-84. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/plasticidad/prn-2006/prn061k.pdf>.
- Tortora-Derrickson. (2006). *Principios de Anatomía y Fisiología*. México: Editorial Médica Panamericana.
- Vargas, F. (2002). *Temas Selectos de Morfología y Fisiología*. México: Editorial LIMUSA.
- Velasco Suárez, M. (2002). *Sistema Neuroinmunoendocrino*. México: Editorial Mediterráneo.
- Villalobos, G.H. (2004). *Vigilancia Epidemiológica de los Factores Psicosociales. Aproximación Conceptual y Valorativa*, 4 (14): 197-201. Recuperado de pdf.
- Weir, J., Abrahams, P. H. (2004). *Atlas de Anatomía Humana*. España: Editorial ELSEVIER.
- Weir, Stewart. (1999). *Inmunología*. México: Editorial Manual Moderno.
- Young Medina, M. A. (2007). *Biología*. México: Editorial Compañía Editorial Nueva Imagen.