

Efectos del estrés psicológico en la respuesta linfocitaria a los mitógenos*

F. Xavier Borràs
Universitat Autònoma de Barcelona

Se resumen los trabajos realizados hasta el presente en el ámbito de la psiconeuroinmunología, dentro del grupo de investigación en psicología de la salud de la Universitat Autònoma de Barcelona, acerca de los efectos del estrés vital percibido y del estrés psicológico prequirúrgico en la respuesta proliferativa de los linfocitos a la estimulación con mitógenos.

Palabras clave: Estrés prequirúrgico, estrés vital percibido, psiconeuroinmunología, respuesta linfocitaria a los mitógenos.

We review the studies done at present in the field of psychoneuroimmunology within the research group on health psychology at the Universitat Autònoma de Barcelona concerning the effects of perceived life stress and presurgical psychological stress on the proliferative lymphocyte response to mitogens stimulation.

Key words: Lymphocyte Response to Mitogens, Perceived Life Stress, Presurgical Stress, Psychoneuroimmunology.

Desde que Ader y Cohen (1975) mostraron la posibilidad de condicionar pavlovianamente una supresión de la respuesta de anticuerpos a la inoculación de un antígeno, el campo interdisciplinario conocido como psiconeuroinmunología ha experimentado un rápido avance, poniendo de manifiesto múltiples y complejas interacciones entre comportamiento, sistema neuroendocrino y sistema inmune (Ader, Felten y Cohen, 1991). En los primeros años de desarrollo de la psiconeuroinmunología, la respuesta linfocitaria a los mitógenos fue una de las pruebas de evaluación de la función inmune más empleadas por los investigadores del campo, particularmente dentro del estudio de los efectos del estrés en

* Este trabajo ha sido realizado, en parte, gracias a las ayudas PB89-0312 de la DGICYT del Ministerio de Educación y Ciencia, y AR89 de la CIRIT de la Generalitat de Catalunya.

Dirección del autor: F. Xavier Borràs. Universitat Autònoma de Barcelona, Unitat de Psicologia Bàsica. Apartat postal 29. 08193 Bellaterra (Barcelona) España.

la inmunidad. En este procedimiento, los linfocitos, previamente separados de la sangre, son cultivados *in vitro* juntamente con unas sustancias denominadas mitógenos. Existen diferentes mitógenos, que estimulan de manera inespecífica diversas subpoblaciones de linfocitos: así, la concanavalina A (Con A) y la fitohemaglutinina (PHA) estimulan predominantemente los linfocitos T (en mayor grado los T cooperadores en el caso de la PHA); por su parte, el mitógeno de fitolaca, más conocido como *pokeweed* (PWM), estimula tanto los linfocitos T como los B, siendo estos últimos responsables de la producción de anticuerpos. Al estar en contacto con estas sustancias, los linfocitos se activan y se dividen mitóticamente, pudiéndose determinar de manera indirecta la proliferación de los linfocitos a través del grado en que incorporan un nucleótido marcado radioactivamente, previamente añadido al medio de cultivo. A juicio de algunos autores (Kiecolt-Glaser y Glaser, 1986), la respuesta de los linfocitos a la estimulación con mitógenos puede considerarse un modelo de la capacidad funcional del sistema inmune para hacer frente a los agentes infecciosos, como virus y bacterias.

Desde el informe pionero de Bartrop, Lazarus, Luckhurst, Kiloh y Penny (1977) de una depresión de la respuesta de los linfocitos T a la estimulación con Con A y PHA en personas viudas recientes —posteriormente refrendado de forma prospectiva por Schleifer, Keller, Camerino, Thornton y Stein (1983) con los mitógenos Con A, PHA y PWM—, diversos trabajos en humanos han generalizado la observación de una respuesta a los mitógenos deprimida a otras situaciones de estrés de distinta intensidad y duración (véase Borràs, 1992). Entre las situaciones estresantes que han sido estudiadas se encuentran: el paro laboral (Arnetz, Wasserman, Petrini y otros, 1987); el aislamiento social y la soledad (Kiecolt-Glaser, Ricker, Ricker, George y otros, 1984); la separación matrimonial o el divorcio (Kiecolt-Glaser, Fisher, Ogrocki, Stout, Speicher y Glaser, 1987); y los exámenes académicos (Dorian, Garfinkel, Brown, Shore, Gladman y Keystone, 1982; Glaser, Kiecolt-Glaser, Stout, Tarr, Speicher y Holliday, 1985).

El objetivo de este trabajo será resumir brevemente los datos empíricos obtenidos hasta el presente dentro de la línea de investigación en psiconeuroinmunología que se viene desarrollando, de manera modesta pero continuada, desde 1986, en la Universitat Autònoma de Barcelona, acerca de los efectos de los acontecimientos estresantes en la respuesta de proliferación linfocitaria a la estimulación con mitógenos.

Efectos del estrés vital percibido en la respuesta linfocitaria a los mitógenos

La mayor parte de las investigaciones psiconeuroinmunológicas en humanos sobre los efectos del estrés en la respuesta linfocitaria a los mitógenos determinan este parámetro inmunológico en un grupo de sujetos que han vivido un acontecimiento estresante particular (por ejemplo, la pérdida del cónyuge) y lo comparan con las determinaciones obtenidas en un grupo de control acoplado o, preferiblemente, en esos mismos sujetos, pero en otro momento temporalmen-

te distante del evento estresante (previo o posterior al mismo). Aunque este planteamiento es riguroso y objetivo, parece ignorar que el impacto psicológico percibido por los sujetos que experimentan un hecho vital común puede variar ampliamente, en función, principalmente, de su apreciación y afrontamiento del mismo. En este sentido, un enfoque alternativo y complementario que, aunque de mayor debilidad metodológica (y quizás por ello también menos frecuentemente empleado), podría resultar valioso, consiste en registrar y valorar subjetivamente, de forma retrospectiva, los acontecimientos estresantes autoinformados por los sujetos, correlacionando estos datos, de manera meramente descriptiva, con las medidas inmunológicas. Utilizando esta estrategia, Linn, Linn y Klimas (1988a, b), por ejemplo, han obtenido una asociación entre, por una parte, los acontecimientos y el estrés vital percibido reciente y, por otra, una menor reactividad linfocitaria a los mitógenos PHA y PWM.

Los primeros trabajos llevados a cabo en la Universitat Autònoma de Barcelona (Borràs, 1989; Borràs, Casas, Roldán, Bayés y Cuchillo, 1988) en el campo de la psiconeuroinmunología se dirigieron, de acuerdo con el planteamiento expuesto, a estudiar los efectos del nivel global de estrés vital percibido, valorado a partir de diversas áreas de acontecimientos estresantes (salud, economía, relaciones interpersonales y afectivas, trabajo/estudios), en la respuesta linfocitaria a los mitógenos. El primero de estos trabajos (Borràs y otros, 1988) fue llevado a cabo con dieciocho estudiantes varones exentos de patología. Las muestras de sangre necesarias para las pruebas inmunológicas se obtuvieron aprovechando, naturalmente con el consentimiento informado de los interesados, una pequeña parte (10 ml) de las extracciones de sangre que algunos estudiantes donan voluntariamente, de manera periódica y con fines altruistas, en la misma Universidad. Se obtuvieron algunas correlaciones negativas, moderadas (entre -0.47 y -0.53) pero estadísticamente significativas ($p < .05$), entre el grado de estrés percibido por los estudiantes durante las últimas semanas, globalmente y en algunas áreas concretas de acontecimientos vitales, y la respuesta a los dos mitógenos que se utilizaron (PHA y PWM). Este resultado, que sugiere una *menor reactividad linfocitaria en los sujetos que informan de niveles subjetivos más elevados de estrés vital*, parece coherente con los resultados de los trabajos que examinan los sujetos expuestos a un hecho vital estresante particular.

Una investigación posterior (Borràs, 1989) se dirigió a complementar las observaciones realizadas en el estudio previo, comparando para ello la estimulabilidad linfocitaria en dos grupos de estudiantes —como en el caso anterior, donantes de sangre— seleccionados por sus puntuaciones extremas (altas y bajas) de estrés vital percibido. En este caso, sin embargo, las diferencias en la reactividad linfocitaria a los mitógenos Con A, PHA y PWM de ambos grupos de sujetos no alcanzaron la significación estadística.

Efectos del estrés prequirúrgico en la respuesta linfocitaria a los mitógenos

Con un planteamiento distinto, en una investigación posterior (Borràs, 1991, 1993) nos cuestionamos la existencia de cambios en la respuesta linfocitaria a los

mitógenos de las personas que deben ser sometidas próximamente a una intervención quirúrgica, cambios que serían consecuencia del estrés derivado de la anticipación de dicho acontecimiento vital (estrés prequirúrgico). Se trata de una situación de estrés psicológico calificable de aguda o discreta, en el sentido de no repetida crónicamente. El estrés prequirúrgico permanece prácticamente inédito como situación estresante dentro de la literatura psiconeuroinmunológica, aun cuando su estudio ofrece, a nuestro entender, diversos aspectos de interés, entre los cuales consideramos: *a*) la facilidad para llevar a cabo estudios prospectivos (al menos en aquellos casos en que la intervención puede ser fijada con anticipación); y *b*) la posibilidad de examinar empíricamente la traducción clínica de las relaciones psicoimmunológicas que hayan podido ponerse de manifiesto, a través de la recuperación postquirúrgica de los pacientes, enfrentados todos ellos a una agresión biológica similar.

Con el fin de abordar estas cuestiones, se comparó la respuesta de proliferación de los linfocitos a los mitógenos Con A, PHA y PWM en un grupo de doce pacientes adultos varones 1) *veintiséis días antes* de ser sometidos a una intervención de hernia inguinal electiva, y 2) *la misma mañana* en que tendría lugar la operación. Las entrevistas de evaluación psicológica efectuadas a los pacientes indicaban la presencia de niveles significativamente elevados de ansiedad y estrés (Borràs, 1991). Por otra parte, los análisis hormonales llevados a cabo de forma paralela a las determinaciones inmunológicas revelaban valores elevados de ACTH y PRL en la mañana de la herniorrafia, mostrando el impacto neuroendocrino de la situación de estrés preoperatorio. Ya en relación al objetivo principal del trabajo, la comparación de los datos inmunológicos procedentes de las dos muestras de sangre extraídas en los momentos mencionados generó resultados de cierta complejidad de interpretación, dada la existencia de interacciones estadísticamente significativas ($p < .025$) entre *a*) los cambios existentes en la estimulabilidad linfocitaria entre los dos momentos que se evaluaban y *b*) los hábitos tóxicos de consumo de tabaco y alcohol de los pacientes. Es decir: no se encontraron cambios sistemáticos en la respuesta inmune celular de *todos* los sujetos; tampoco se trata de que los pacientes que informaban fumar o consumir bebidas alcohólicas habitualmente mostrasen una respuesta linfocitaria *distinta* de la de los pacientes no fumadores/no bebedores. Lo que sugerían nuestros datos era la existencia de patrones diferenciales en los sujetos *con* y *sin* estos hábitos tóxicos respecto a los *cambios* presuntamente producidos por el estrés preoperatorio en la respuesta a los mitógenos. Esto es: *mientras que en los sujetos no fumadores/no bebedores habituales la respuesta linfocitaria era menor la mañana de la intervención quirúrgica que veintiséis días antes, en los sujetos fumadores/bebedores la reactividad de los linfocitos era mayor la mañana de la operación que en la muestra extraída hacia veintiséis días*. La primera parte de estos resultados parece coherente con los datos procedentes de otros eventos vitales estresantes, que indican una depresión de la respuesta proliferativa de los linfocitos a los mitógenos. Sin embargo, la segunda parte parece inesperada, en cuanto que señala, no ya una influencia de los consumos de tabaco y alcohol en la respuesta linfocitaria a los mitógenos —hecho previamente conocido que, siguiendo la recomendación metodológica de Kiecolt-Glaser y Glaser (1988), nos indujo a tener en cuen-

ta estas variables extrañas—, sino su posible influencia antagonista o «amortiguadora» de los efectos de una situación de estrés psicológico en la inmunidad celular. En una revisión de la investigación en animales acerca de la interacción entre etanol y estrés, Pohorecky (1990) resume algunos datos que podrían estar relacionados con esta posibilidad. En todo caso, la modesta envergadura del presente estudio previene la extracción de conclusiones firmes en ausencia de otros trabajos que repliquen en nuestro contexto sociocultural (esto es, principalmente, en una población con unos hábitos tóxicos concretos) los resultados aquí expuestos. Si parece posible, con todo, recomendar la necesidad de controlar o evaluar las variables consumo de tabaco y consumo de alcohol en la investigación psiconeuroinmunológica, algo que hasta ahora no se ha tenido habitualmente en cuenta en la literatura al respecto.

Conclusiones

En una revisión meta-analítica reciente de la literatura psiconeuroinmunológica en humanos, Herbert y Cohen (1993) concluyen la existencia de una relación entre el estrés y la respuesta proliferativa a los mitógenos, indicando una mayor incidencia de los eventos estresantes objetivos que de los autoinformes subjetivos de estrés. El primer caso incluiría, en relación con los estudios reseñados en este trabajo, el tener que someterse próximamente a una intervención quirúrgica, mientras que en el segundo caso se hallarían los estudios con autoinformes del impacto subjetivo de los acontecimientos vitales estresantes experimentados por los sujetos. A nuestro entender, los resultados obtenidos en ambos casos han dado sólo un soporte parcial a la existencia de una depresión de la reactividad linfocitaria en los sujetos sometidos a estrés psicológico. Recordemos, en este sentido, que únicamente uno de los dos trabajos que empleaban autoinformes de estrés obtenía *algunas* correlaciones estadísticamente significativas, y aun éstas sólo moderadamente explicativas. En segundo lugar, el estudio sobre el estrés prequirúrgico ponía de manifiesto un posible y complejo papel modulador de una variable extraña —los hábitos de consumo de tabaco y alcohol— en la relación entre estrés y estimulabilidad linfocitaria. No siendo posible, por tanto, extraer conclusiones firmes acerca de los efectos de las situaciones de estrés que se han analizado en la respuesta de los linfocitos a la estimulación con mitógenos, es posible que, contrariamente, nuestros resultados puedan ser más provechosamente interpretados en el sentido de poner en cuestión la consistencia y solidez, y por tanto la *idoneidad*, de las pruebas de reactividad linfocitaria a los mitógenos que se han utilizado (Con A, PHA, PWM) como medidas de evaluación de la capacidad funcional del sistema inmune en la investigación psiconeuroinmunológica sobre los efectos del estrés en humanos.

Maier y Laudenslager (1988), coautores de un influyente estudio experimental en animales habitualmente citado en la literatura en apoyo del papel de los factores psicológicos en la modulación de la función inmune (Laudenslager,

Ryan, Drugan, Hyson y Maier, 1983), han informado, en un editorial de la revista *Brain, Behavior, and Immunity*, haber llevado a cabo seis replicaciones exactas de su experimento original, no habiendo obtenido resultados fiables y, en un caso, incluso, resultados opuestos a los originales. Atribuyen ellos esta inconsistencia, justamente, al empleo de una variable dependiente deficiente, por lo cual recomiendan «precaución al confiar en el uso de la proliferación linfocitaria *in vitro* estimulada con mitógenos en los estudios sobre el estrés» (Maier y Laudenslager, 1988, p. 88). Es conocida la alta variabilidad de la respuesta a los mitógenos (Dorey y Zigelboim, 1980), motivo por el cual se suelen utilizar transformaciones logarítmicas de los datos para estabilizar la variancia. A este inconveniente debería sumarse la posible existencia, según hemos visto, de variables extrañas que podrían llegar a cuestionar la generalidad y la validez ecológica de los datos. Desde otros puntos de vista, se ha puesto en entredicho que la respuesta de los linfocitos a la estimulación mitogénica —una prueba de carácter *in vitro*, y que por tanto minimiza influencias neuroendocrinas que pueden resultar fundamentales en un organismo vivo completo— pueda reflejar la compleja multiplicidad de factores que determinan la capacidad funcional del sistema inmune, así como su relevancia clínica (Cohen, 1987). Tampoco parecen aducibles en su favor la sencillez técnica o el bajo coste económico de la tecnología y de los materiales necesarios.

En conclusión, consideramos que, aunque la respuesta linfocitaria a los mitógenos ha sido una de las pruebas más utilizadas por los investigadores, uno de los objetivos que la psiconeuroinmunología deberá abordar de forma prioritaria en los próximos años consiste en buscar otras medidas, complementarias o alternativas, de evaluación de la función inmune más fiables y consistentes, con menor variabilidad y que reflejen con mayor validez tanto la complejidad del sistema inmune, como la relevancia para la salud de las alteraciones debidas a factores conductuales que en esas medidas puedan determinarse. El camino está abierto, y es posible que vías como, por ejemplo, la iniciada con la determinación de interleucinas o interferones (véase Borràs, 1990) nos conduzcan a avances importantes. Finalmente, quisiéramos señalar que de manera muy modesta y provisional, y seguramente dando respuesta solamente a alguna de las demandas que proponíamos, por nuestra parte hemos empezado a examinar algunos indicadores hematológicos, como los recuentos de determinadas subpoblaciones de leucocitos, en particular los neutrófilos y los monocitos (Borràs, Bayés y Casas, 1993).

REFERENCIAS

- Ader, R. & Cohen, N. (1975). Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosomatic Medicine*, 37, 333-340.
- Ader, R., Felten, D.L. & Cohen, N. (Eds.) (1991). *Psychoneuroimmunology* (2a. ed.). San Diego: Academic.
- Arnetz, B.B., Wasserman, J., Petrini, B., Brenner, S.-O., Levi, L., Eneroth, P., Salovaara, H., Hjelm, R., Salovaara, L., Theorell, T. & Petterson, I.-L. (1987). Immune function in unemployed women. *Psychosomatic Medicine*, 49, 3-12.
- Bartrop, R.W., Lazarus, L., Luckhurst, E., Kiloh, L.G. & Penny, R. (1977). Depressed lymphocyte function after bereavement. *The Lancet*, i, 834-836.

- Borràs, F.X. (1989). *Estrès i sistema immunitari*. Trabajo de investigación de pregrado no publicado, Universitat Autònoma de Barcelona.
- Borràs, F.X. (1990). *Los parámetros inmunológicos como variable dependiente en el estudio de los procesos de adaptación*. En II Congreso del Colegio Oficial de Psicólogos. Comunicaciones. Area 5: Psicología y Salud: Psicología de la Salud (pp. 101-106). Valencia: Colegio Oficial de Psicólogos.
- Borràs, F.X. (1991). *Modulació psicològica de la funció immune*. Tesis doctoral editada en microfotografías, Universitat Autònoma de Barcelona.
- Borràs, F.X. (1992). Factores psicológicos, sistema inmune y estrés. *Revista de Psicología de la Salud*, 4, 29-58.
- Borràs, F.X. (1993). Evaluación de la influencia del estrés a través de pruebas inmunológicas. En M. Fornis y M.T. Anguera (Eds.), *Aportaciones recientes a la evaluación psicológica* (pp. 391-407). Barcelona: PPU.
- Borràs, F.X., Bayés, R. y Casas, J.M. (1993). Efectos del estrés psíquico en algunas subpoblaciones de leucocitos. *Medicina Clínica*, 100 (9), 356.
- Borràs, F.X., Casas, J.M., Roldán, R.M., Bayés, R. y Cuchillo, C.M. (1988). Estrés y estimulabilidad linfocitaria. *Psiquis*, 9, 360-365.
- Cohen, J.J. (1987). Immunity and behavior. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 79, 2-5.
- Dorey, F. & Zigelboim, J. (1980). Immunologic variables in a healthy population. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 16, 406-415.
- Dorian, B.J., Garfinkel, P.E., Brown, G.M., Shore, A., Gladman, D. & Keystone, E. (1982). Aberrations in lymphocyte subpopulations and functions during psychological stress. *Clinical and Experimental Immunology*, 50, 132-138.
- Glaser, R., Kiecolt-Glaser, J.K., Stout, J.C., Tarr, K.L., Speicher, C.E. & Holliday, J. E. (1985). Stress-related impairments in cellular immunity. *Psychiatry Research*, 16, 233-239.
- Herbert, T.B. & Cohen, S. (1993). Stress and immunity in humans: A meta-analytic review. *Psychosomatic Medicine*, 55, 364-379.
- Kiecolt-Glaser, J.K., Fisher, L.D., Ogrocki, P., Stout, J.C., Speicher, C.E. & Glaser, R. (1987). Marital quality, marital disruption, and immune function. *Psychosomatic Medicine*, 49, 13-34.
- Kiecolt-Glaser, J.K. & Glaser, R. (1986). Psychological influences on immunity. *Psychosomatics*, 27, 621-624.
- Kiecolt-Glaser, J. K. & Glaser, R. (1988). Methodological issues in behavioral immunology research with humans. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2, 67-78.
- Kiecolt-Glaser, J.K., Ricker, D., George, J., Messick, G., Speicher, C.E., Garner, W. & Glaser, R. (1984). Urinary cortisol levels, cellular immunocompetency, and loneliness in psychiatric inpatients. *Psychosomatic Medicine*, 46, 15-23.
- Laudenslager, M.L., Ryan, S.M., Drugan, R.C., Hyson, R.L. & Maier, S.F. (1983). Coping and immunosuppression: Inescapable but not escapable shock suppresses lymphocyte proliferation. *Science*, 221, 568-570.
- Linn, B.S., Linn, M.W. & Klimas, N. (1988a). Effects of psychophysical stress on surgical outcome. *Psychosomatic Medicine*, 50, 230-244.
- Linn, B.S., Linn, M.W. & Klimas, N. (1988b). Impact of preoperative stress on immune function and surgical outcomes in head and neck cancer patients. *Psychosomatic Medicine*, 50, 201.
- Maier, S. F. & Laudenslager, M. L. (1988). Inescapable shock, shock controlability, and mitogen stimulated lymphocyte proliferation. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2, 87-91.
- Pohorecky, L.A. (1990). Interaction of ethanol and stress: Research with experimental animals An update. *Alcohol and Alcoholism*, 25, 263-276.
- Schleifer, S.J., Keller, S.E., Camerino, M., Thornton, J.C. & Stein, M. (1983). Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement. *Journal of the American Medical Association*, 250, 374-377.

