

MODULACIO PSICOLOGICA DE
LA FUNCIO IMMUNE

Universitat Autònoma de Barcelona
Servei de Biblioteques



1500375006

Francesc Xavier BORRAS i HERNANDEZ



MODULACIO PSICOLOGICA DE
LA FUNCIO IMMUNE

Tesi Doctoral dirigida pel Dr. Ramon Bayés i Sopena

A large, stylized handwritten signature in black ink, slanted upwards from left to right.

Unitat de Psicologia Bàsica

Departament de Psicologia de l'Educació

Facultat de Psicologia

Universitat Autònoma de Barcelona

Any 1991

A la Marta

snoopy schultz:



*"Has de comprendre que no ha estat
la pura reflexió sinó el rampell,
allò que m'ha inspirat el nou pla"*

Richard Wagner

PREFACI

Vull expressar en primer lloc el meu agraïment a en Josep Maria Casas per la seva fonamental contribució al llarg de tot el curs de la present investigació. A ell dec, en bona part, l'haver tingut la possibilitat d'iniciar-me i formar-me en l'apassionant camp de la psiconeuroimmunologia essent encara estudiant de segon cicle el curs 1986-1987. Des de llavors, a més de com a científic competent, curiós i crític, m'enorgulleix tenir-lo com amic.

La col.laboració i suport constants de na Jenny Moix, amb qui hem compartit el plantejament, execució i discussió de la recerca, ha estat per a mi realment excepcional.

L'equip de cirurgians de l'Hospital de Sant Joan de Déu de Martorell ha contribuït decisivament a la selecció i programació dels subjectes. També vull mostrar el meu agraïment als equips d'anestesisistes, personal d'infermeria i de laboratori de l'esmentat hospital pel seu inestimable ajut en les parcel·les respectives.

El Dr. Francesc González Sastre, Cap del Servei de Bioquímica de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, ha facilitat l'obtenció de les determinacions hormonals.

En els companys i amics del Laboratori de Conducta i del Departament de Bioquímica i Biologia Molecular he trobat en tot moment la col.laboració eficaç, el suport reconfortant i, cal

dir-ho també, la pregunta inquisidora que m'ha induït a anar-me replantejant molts aspectes de la recerca.

En Lluís Capdevila ha estat infinitament amable amb el seu ajut en les qüestions estadístiques i informàtiques. Ben segur que no oblidarà el meu persistent i angoixat "*Que està lliure l'ordinador, Lluís?*".

N'Emilio Ribes, durant la seva estada l'any 1988 com a part d'un any sabàtic, no per crític contundent va resultar menys profitós en el plantejament dels fonaments teòrico-epistemològics inicials dels quals brota aquest treball.

Na Carme Viladrich m'ha aconsellat amablement en algunes qüestions relatives a l'anàlisi estadística.

No vull deixar al marge del meu més profund i sincer agraïment als meus pares, germà i amics, comprensius amb tot allò que per a cadascun d'ells ha pogut representar la realització d'aquest treball.

També, i no pas en menor mesura que a tots els precedents, la meva gratitud als "sagnats" pacients.

Finalment, em plau expressar el meu immens deute amb en Ramon Bayés, ja no com a Director d'aquesta Tesi, sinó com a Mestre crític en la meva formació i desenvolupament com a investigador. Als seus coneixements, mestratge i entusiasme es deu, en bona mesura, aquesta Tesi, primera inflexió vers la consolidació d'una modesta línia d'investigació en psiconeuroimmunologia de la qual n'és ja el tercer fruit.

Aquesta Tesi Doctoral ha estat realitzada, en part, gràcies als ajuts PB 89-0312 de la Direcció General de Investigació Científica y Técnica del Ministerio de Educación y Ciencia, i AR89 de la Comissió Interdepartamental de Recerca i Innovació Tecnològica de la Generalitat de Catalunya.

INDEX

PREFACI	v
1. <u>INTRODUCCIO</u>	1
I. <u>PART TEORICA</u>	7
2. <u>EL SISTEMA IMMUNITARI</u>	8
2.1. INTRODUCCIO	8
2.2. FUNCIONS DEL SISTEMA IMMUNITARI	9
2.3. TIPUS D'IMMUNITAT	9
2.3.1. <u>Immunitat cel.lular i immunitat humoral</u>	9
2.3.2. <u>Immunitat innata o natural (inespecífica) i immunitat adquirida o adaptativa (específica)</u>	10
2.4. ORGANS I TEIXITS DEL SISTEMA IMMUNITARI	10
2.5. ONTOGENIA DE LES CEL.LULES DEL SISTEMA IMMUNITARI ...	11
2.6. FUNCIONS IMMUNOLOGIQUES MITJANÇADES PELS LIMFOCITS B	13
2.7. FUNCIONS IMMUNOLOGIQUES MITJANÇADES PELS LIMFOCITS T	17
2.8. FUNCIONS IMMUNOLOGIQUES MITJANÇADES PER LES CEL.LULES FAGOCITIQUES	21
2.9. COM S'ORGANITZA UNA RESPOSTA IMMUNITARIA	22
2.10. CONTROL GENETIC DE LA RESPOSTA IMMUNITARIA HUMANA ..	24

2.11. AVALUACIO DE LA FUNCIO IMMUNE	25
2.11.1. <u>Proves d'avaluació de la funció immune</u>	25
2.11.2. <u>Variabls estranyes</u>	35
3. <u>CONNEXIONS ENTRE EL SISTEMA NERVIOS, EL SISTEMA ENDOCRI I EL SISTEMA IMMUNITARI</u>	37
3.1. EFECTES DELS NEUROTRANSMISSORS EN EL SISTEMA IMMUNE .	39
3.2. EFECTES DE LES HORMONES EN EL SISTEMA IMMUNE	44
3.2.1. <u>Eix ACTH-còrtex adrenal (glucocorticoides)</u>	44
3.2.2. <u>Hormona del creixement (GH)</u>	46
3.2.3. <u>Prolactina (PRL)</u>	47
3.2.4. <u>Hormones sexuals</u>	48
3.2.5. <u>Eix pituïtària-tiroides</u>	50
3.2.6. <u>Hormones tímiques</u>	50
3.3. LES INFLUENCIES NEUROENDOCRINES DEL SISTEMA IMMUNITARI	52
4. <u>APRENENTATGE DE RESPOSTES IMMUNOLOGIQUES</u>	56
4.1. IMMUNOMODULACIO CONDICIONAL	57
4.1.1. <u>Antecedents històrics</u>	57
4.1.2. <u>Treballs actuals</u>	61
4.1.3. <u>Treballs en humans</u>	67
4.1.4. <u>Implicacions</u>	69
4.1.5. <u>Mecanismes conductuals i fisiològics</u>	72
4.1.6. <u>Conclusions</u>	77

5. <u>ESTRES I FUNCIO IMMUNE</u>	78
5.1. ALGUNS ASPECTES CONCEPTUALS: CONDUCTA IMMUNE "BIOLOGICA" I "PSICOLOGICA"	78
5.2. ESTUDIS EN ANIMALS	82
5.2.1. <u>Introducció</u>	82
5.2.2. <u>Estrès i malaltia</u>	85
5.2.2.1. Malalties infeccioses	86
5.2.2.2. Malalties autoimmunes	86
5.2.2.3. Càncer	87
5.2.3. <u>Estrès i funció immune</u>	89
5.2.3.1. Funcionalitat fagocítica	90
5.2.3.2. Immunitat humoral	90
5.2.3.3. Immunitat cel.lular	91
5.3. ESTUDIS EN HUMANS	94
5.3.1. <u>Estressors aguts i funció immune</u>	95
5.3.2. <u>Estressors crònics i funció immune</u>	105
5.3.3. <u>Avaluació dels esdeveniments vitals estressants i funció immune</u>	111
5.3.4. <u>Variables psicològiques i funció immune</u>	114
5.3.5. <u>Depressió i funció immune</u>	120
5.3.6. <u>Intervencions psicològiques i funció immune</u>	123
5.3.7. <u>Estrès, funció immune i malaltia</u>	127
5.3.7.1. Malalties infeccioses	129
5.3.7.2. Càncer	131
5.3.7.3. Transtorns al.lèrgics	134
5.3.7.4. Malalties autoimmunes	134
5.3.7.5. Síndrome d'immunodeficiència adquirida (SIDA)	137

6. <u>PSICONEUROIMMUNOLOGIA I INTERVENCIONS QUIRURGiques</u>	147
6.1. INFLUENCIA DELS FACTORS PSICOLOGICS EN LES INTERVENCIONS QUIRURGiques	148
6.1.1. <u>Estrès pre-quirúrgic i recuperació postquirúrgica</u>	148
6.1.2. <u>Intervencions psicològiques i recuperació</u> <u>postquirúrgica</u>	150
6.2. ESTRES QUIRURGIC I FUNCIO IMMUNE	152
6.3. ESTRES PRE-QUIRURGIC I FUNCIO IMMUNE	154
II. <u>PART EMPIRICA</u>	165
7. <u>PLANTEJAMENT, OBJECTIUS I HIPOTESIS</u>	166
8. <u>METODE</u>	171
8.1. SUBJECTES	171
8.2. MATERIAL	175
8.2.1. <u>Mesurament de la resposta de proliferació</u> <u>limfocitària a l'estimulació amb mitògens</u>	175
8.2.2. <u>Mesurament dels nivells d'hormona adrenocorticotropa</u> <u>(ACTH) i de prolactina (PRL)</u>	177
8.2.3. <u>Mesurament de les variables hematològiques</u>	179
8.2.4. <u>Mesurament de les variables psicològiques</u>	180
8.2.4.1. Ansietat	181
8.2.4.2. Amenaça	182
8.2.4.3. Estratègies d'afrontament	185
8.2.4.4. Informació	187
8.2.4.5. Percepció de control	189

8.2.4.6. Estrès percebut	191
8.2.4.7. Recuperació postquirúrgica	193
8.2.4.8. Satisfacció amb el funcionament de l'hospital	194
8.3. PROCEDIMENT	194
8.3.1. <u>Selecció inicial dels subjectes</u>	194
8.3.2. <u>Primera extracció de sang i primera entrevista</u> .	195
8.3.3. <u>Segona entrevista</u>	197
8.3.4. <u>Segona extracció de sang</u>	199
8.3.5. <u>Tercera entrevista</u>	200
8.3.6. <u>Recollida de dades de la història clínica</u>	200
9. <u>RESULTATS</u>	203
9.1. COMPARACIO DE LA RESPOSTA LIMFOCITARIA ALS MITOGENS VINT- I-SIS DIES ABANS DE LA INTERVENCIO QUIRURGICA I EL MATI D'AQUESTA	205
9.1.1. <u>Figures de resultats</u>	218
9.2. COMPARACIO DELS NIVELLS D'HORMONA ADRENOCORTICOTROPA I DE PROLACTINA VINT-I-SIS DIES ABANS DE LA INTERVENCIO QUIRURGICA I EL MATI D'AQUESTA	239
9.2.1. <u>Figures de resultats</u>	242
9.3. COMPARACIO DE LES ANALITIQUES HEMATOLOGIQUES VINT-I-SIS DIES ABANS DE LA INTERVENCIO QUIRURGICA I EL MATI D'AQUESTA	249
9.3.1. <u>Figures de resultats</u>	261
9.4. EVOLUCIO DE L'ANSIETAT I DE L'AMENAÇA	290
9.4.1. <u>Figures de resultats</u>	293

9.5. RELACIONS ENTRE VARIABLES PSICOLOGIQUES I FISIOLÒGIQUES	301
.....	301
9.5.1. <u>Figures de resultats</u>	312
9.6. RELACIONS ENTRE VARIABLES PSICOLOGIQUES I RECUPERACIÓ	
POSTQUIRURGICA	320
9.6.1. <u>Figures de resultats</u>	324
9.7. RELACIONS ENTRE VARIABLES FISIOLÒGIQUES I RECUPERACIÓ	
POSTQUIRURGICA	329
9.7.1. <u>Figures de resultats</u>	331
10. <u>DISCUSSIÓ</u>	334
10.1. COMPARACIÓ DE LA RESPOSTA LIMFOCITÀRIA ALS MITOGENS	
VINT-I-SIS DIES ABANS DE LA INTERVENCIÓ QUIRURGICA I EL	
MATI D'AQUESTA	334
10.2. COMPARACIÓ DELS NIVELLS D'HORMONA ADRENOCORTICOTROPA I	
DE PROLACTINA VINT-I-SIS DIES ABANS DE LA INTERVENCIÓ	
QUIRURGICA I EL MATI D'AQUESTA	347
10.3. COMPARACIÓ DE LES ANALITIQUES HEMATOLOGIQUES VINT-I-SIS	
DIES ABANS DE LA INTERVENCIÓ QUIRURGICA I EL MATI	
D'AQUESTA	352
10.4. EVOLUCIÓ DE L'ANSIETAT I DE L'AMENÇA	365
10.5. RELACIONS ENTRE VARIABLES PSICOLOGIQUES I FISIOLÒGIQUES,	
I ENTRE VARIABLES FISIOLÒGIQUES I RECUPERACIÓ	
POSTQUIRURGICA	370
10.6. RELACIONS ENTRE VARIABLES PSICOLOGIQUES I RECUPERACIÓ	
POSTQUIRURGICA	380
11. <u>CONCLUSIONS</u>	382

III. <u>REFERENCIES</u>	386
IV. <u>ANEXOS</u>	411
1. <u>Qüestionari d'ansietat (STAI-estat, versió reduïda)</u> ..	412
2. <u>Qüestionari d'amenaça</u>	414
3. <u>Qüestionari d'amenaça pilot administrat a les infermeres</u>	417
4. <u>Qüestionari d'amenaça pilot administrat als pacients</u> .	422
5. <u>Qüestionari d'estratègies d'afrontament (Stone i Neale)</u>	426
6. <u>Qüestionari d'informació-experiència</u>	428
7. <u>Qüestionari de percepció de control</u>	431
8. <u>Qüestionari d'Estrès Percebut (QEP)</u>	433
9. <u>Qüestionari d'indicadors de recuperació postquirúrgica</u>	437
10. <u>Pregunta sobre satisfacció amb el funcionament de</u> <u>l'hospital</u>	439
11. <u>Protocol de selecció inicial dels subjectes</u>	441
12. <u>Protocol de qüestionaris de la primera entrevista pre-</u> <u>quirúrgica</u>	443
13. <u>Protocol de qüestionaris de la segona entrevista pre-</u> <u>quirúrgica</u>	451
14. <u>Protocol de qüestionaris de la tercera entrevista</u> <u>(postquirúrgica)</u>	462
15. <u>Protocol de recollida de dades de la història clínica</u>	467

1. INTRODUCCIO

La psiconeuroimmunologia representa una contribució particularment rellevant a l'estudi de la incidència dels processos psicològics en la modulació de respostes biològiques. Aquesta nova línia interdisciplinària s'ocupa específicament de les relacions entre els factors psicològics i el sistema immunitari.

La psiconeuroimmunologia té importants implicacions en, per a, i de la psicologia bàsica. Les investigacions d'Ader i Cohen (1975) sobre el condicionament clàssic de respostes immunològiques han suposat una estimable aportació a l'estudi dels processos d'aprenentatge de sistemes biològics de resposta. De fet, aquests treballs d'Ader i Cohen, conjuntament amb la important monografia editada per Ader (1981a), marquen l'estructuració i consolidació de la psiconeuroimmunologia en els països occidentals. És interessant assenyalar, però, el precedent que suposen els treballs realitzats durant els anys vint per investigadors soviètics (Metalnikov i Chorine, 1926, 1928) sobre condicionament de respostes immunològiques.

Paral·lelament, l'estudi de la incidència de factors emocionals i cognitius (centrats, particularment, en els processos d'estrès) sobre el sistema immunitari està despertant recentment l'interès de multitud d'investigadors, tant en el camp animal com en l'humà.

Una altra aportació de la psiconeuroimmunologia ve donada per una nova concepció interactiva entre els sistemes nerviós, endocrí i immunitari, la qual representa una extraordinària contribució per a les àrees afins de la immunologia, les neurociències, la endocrinologia i, òbviament, la psicologia experimental. Els treballs que dotzenes d'investigadors de tot el món desenvolupen van permetent conèixer cada dia una mica millor el substrat anatòmic, fisiològic i bioquímic que possibilita aquestes interaccions, base per a una modulació psicològica de les respostes immunològiques.

Finalment, si tenim en compte que el sistema immunològic és un dels principals mecanismes de defensa de l'organisme enfront de les agressions del medi, ben segur que a ningú s'escaparan les potencials repercussions de la investigació en psiconeuroimmunologia respecte als processos de salut-malaltia.

Els nostres principals interessos dins de la psiconeuroimmunologia es concreten en la generalització dels processos de condicionament i l'estudi de la incidència de l'estrès en la funció immunitària. Entorn d'aquest darrer aspecte gira la investigació que presentarem. L'estrès, principalment a partir de Selye (1936, 1946, 1976), constitueix un dels fenòmens més estudiats, no sols per la psicologia, sinó també per disciplines com la biologia o la medicina, comptant amb un notable cos teòric al seu voltant. Encara que els efectes autonòmics i neuroendocrins de l'estrès són relativament coneguts, els seus efectes sobre el sistema immunitari sols han estat començats a explorar més recentment.

La possibilitat que l'estrès moduli algunes respostes immunològiques té notables implicacions, tant bàsiques com aplicades. Respecte a les primeres, si bé la influència dels factors psicològics -l'estrès de manera particular- en els processos de salut-malaltia és avui reconeguda i estudiada intensament, és molt poc el que se sap respecte als mecanismes que expliquen i possibiliten aquesta influència (pensem, per exemple, en l'anomenat "efecte placebo"); en aquest sentit, el sistema immunològic, en interacció amb els sistemes nerviosos i endocrí, ens obre una via d'explicació, ja que podria tenir un paper mitjançer en els efectes dels factors psicològics en la salut i la malaltia. En segon lloc, cal esmentar que la recerca d'indicadors fisiològics o bioquímics fiables ha estat una preocupació constant dels investigadors del camp de l'estrès (havent-se utilitzat, per exemple, registres poligràfics, determinacions de catecolamines o de corticosteroides). En aquest context, l'avaluació de l'estrès mitjançant paràmetres immunològics obre noves possibilitats. Pel que fa a les implicacions aplicades, serà suficient suggerir la seva potencial rellevància clínica en malalties com el càncer o la síndrome d'immunodeficiència adquirida (SIDA).

La investigació en humans sobre els efectes de l'estrès psicològic en el sistema immunitari ha recollit diverses situacions reconegudes com estressants: la pèrdua del cònjuge, la separació o el divorci, l'atur, els exàmens universitaris... Per la nostra part, hem decidit estudiar els possibles efectes sobre la funció immunitària de l'estrès psicològic que es produeix en les persones que s'han de sotmetre a una intervenció

quirúrgica. Existeix abundant literatura sobre els efectes immunològics de l'estrès quirúrgic (això és, l'agressió física implicada en tota intervenció quirúrgica). No obstant, els possibles efectes moduladors de l'estrès psicològic degut a l'anticipació de la intervenció (això és, l'estrès pre-quirúrgic) romanen virtualment inexplorats en el context de la psiconeuroimmunologia. Al nostre entendre, és una situació l'estudi de la qual ofereix grans possibilitats i un enorme interès. Així, es tracta d'una situació de camp que salva alguns dels problemes que sovint plantegen les investigacions sobre l'estrès realitzades en el laboratori, com les dificultats ètiques o una limitada validesa ecològica com a conseqüència de la utilització d'estressors poc intensos. D'altra banda, el fet que la intervenció quirúrgica pugui ser fixada amb anticipació afavoreix la realització d'estudis longitudinals, enfront dels de comparació de grups, i prospectius, salvant així els problemes de fiabilitat del record dels estudis retrospectius. De fet, considerem que els avantatges metodològics poden ser similars als que ofereix l'elecció com a estressor dels exàmens universitaris; en el cas de les intervencions quirúrgiques, però, es tracta, en principi, d'una situació estressant fortament intensa, novedosa, i, fins a cert punt, imprevisible i incontrolable.

Com ja hem dit prèviament, considerem que els mecanismes immunològics podrien tenir un paper mitjancer crític en els efectes de l'estrès en la salut i la malaltia. És molta la literatura que assenyala una influència de l'estrès i de l'ansietat pre-quirúrgics en la recuperació postquirúrgica, malgrat que els mecanismes fisiològics implicats romanen

àmpliament desconeguts. En conseqüència, les intervencions quirúrgiques ofereixen un marc òptim per a l'estudi de la hipòtesi enunciada, alhora que els coneixements que se'n puguin derivar troben en els pacients quirúrgics una especial rellevància clínica.

Hem estructurat el treball que presentem en dues parts. La primera, de caràcter teòric, s'inicia amb una introducció al sistema immunitari, centrada en aquells coneixements que poden ser especialment rellevants des del punt de vista psiconeuroimmunològic. El propòsit d'aquest capítol no és altre que el d'introduir en el sistema reactiu biològic del qual estudiarem posteriorment la seva modulació psicològica. En aquest mateix sentit, el tercer capítol complementa l'anterior amb una revisió dels principals coneixements actuals en psiconeuroimmunologia pel que fa a les connexions entre els sistemes nerviós, endocrí i immunitari, la interacció dels quals possibilita, en darrer terme, la modulació psicològica de la immunitat. Amb el quart capítol entrarem ja en l'estudi de processos d'aprenentatge de respostes immunològiques (això és, de respostes construïdes a través de la història d'interacció de l'organisme amb el seu medi), centrats sobretot en el condicionament de tipus clàssic. El capítol cinquè extindrà les possibilitats de modulació psicològica de la reactivitat immunitària als processos d'estrès, ocupant-se dels treballs realitzats en animals i, especialment, en humans. Les intervencions quirúrgiques -situació estudiada en la nostra investigació i que considerem paradigmàtica d'altres situacions d'estrès- són contemplades en el sisè capítol, darrer d'aquesta

part teòrica, en conjunció amb la psiconeuroimmunologia. Així, ens interessarem pels efectes neuroendocrins i immunològics de l'estrès quirúrgic i de l'estrès pre-quirúrgic, així com per la seva incidència en la recuperació postquirúrgica.

A partir d'aquí, s'articula una proposta d'investigació que es concreta en l'estudi dels efectes de l'estrès pre-quirúrgic en la resposta limfocitària a l'estimulació amb mitògens. Per a això, compararem l'estimulabilitat limfocitària d'un grup de pacients varons que han de ser intervinguts d'hèrnia inguinal electiva vint-i-sis dies abans de la intervenció i el matí d'aquesta. La realització en els dos moments esmentats d'entrevistes orientades a avaluar l'estrès pre-operatori i els seus possibles determinants (bàsicament, l'avaluació cognitiva i les estratègies d'afrontament) ens permetrà valorar l'estat psicològic dels pacients en els dos moments estudiats i buscar els seus possibles correlats immunològics. Les dades immunològiques seran complementades amb d'altres hematològiques i endocrines. Finalment, analitzarem la incidència de l'estrès pre-quirúrgic i dels seus possibles correlats fisiològics en la recuperació postquirúrgica. Amb tot això el nostre desig seria contribuir en alguna mesura a mostrar la generalitat dels processos de condicionament -un dels elements essencials dins de l'actual psicologia bàsica- i com aquests es troben implicats en la modulació psicològica de respostes biològiques.

I. PART TEORICA

2. EL SISTEMA IMMUNITARI

2.1. INTRODUCCIO

L'objectiu d'aquest capítol no és, en absolut, fer una revisió exhaustiva dels coneixements actuals en el camp de la immunologia, amplis i en continu progrés, tasca per a la qual tampoc no ens creiem capacitats. Amb aquest propòsit, existeixen ja excel·lents textos, d'entre els quals recomanaríem els de Peña (1988), Roitt (1988) i Roitt, Brostoff i Male (1989) (d'ambdós darrers existeix traducció al castellà), així com el recull d'articles editat per Libros de Investigación y Ciencia (1987), que inclou alguns treballs ara ja gairebé clàssics. El que intentarem és, més aviat, i tenint en compte l'ancoratge de la nostra pròpia formació i activitat de recerca en el context de la psicologia, fer una introducció al sistema immunitari dirigida als, com nosaltres, no especialistes i que clarifiqui, especialment, aquells aspectes més rellevants des del punt de vista de l'estudi de la incidència dels factors psicològics en la modulació de les respostes immunitàries.

Després de resumir les funcions del sistema immunitari i els tipus d'immunitat distingits clàssicament, repassarem els òrgans i cèl·lules implicats. Posteriorment, estudiarem les funcions d'aquests tipus cel·lulars, la qual cosa ens permetrà abordar el funcionament de la resposta immunològica. Finalment, i després d'una breu referència al seu control genètic, analitzarem l'avaluació de la funció immunitària.

2.2. FUNCIONS DEL SISTEMA IMMUNITARI

Les funcions principals del sistema immunitari són:

1. Actuar com un mecanisme de vigilància, discriminant entre el "propi" -allò identificat com pertanyent a l'organisme- i el "no propi" -aquelles substàncies reconegudes com estranyes (antígens)-.

2. Respondre a la invasió d'antígens. Aquesta resistència enfront dels patògens (per exemple, virus, bacteries, fongs, paràsits, cèl.lules neoplàsiques o, també, cèl.lules de teixits transplantats) té lloc sense afectar els teixits "propis", respecte als quals hi ha tolerància.

2.3. TIPUS D'IMMUNITAT

2.3.1. Immunitat cel.lular i immunitat humoral

Clàssicament, els immunòlegs han subdividit l'aparell immunològic en dos aspectes bàsics:

1. La resposta immunitària cel.lular, mitjançada per limfòcits -un dels principals tipus de cèl.lules especialitzades immunitàries- que actuen directament sobre l'antigen.

2. La resposta immunitària humoral, desenvolupada per limfòcits que produeixen anticossos circulants (molècules produïdes en resposta a un antigen, amb el qual es combinen específicament).

En els deu darrers anys, la subdivisió de la immunitat en cel.lular i humoral ha esdevingut difusa i sobre-simplificadora,

ja que, com veurem, tots els elements estan en íntima i complexa interdependència.

2.3.2. Immunitat innata o natural (inespecífica) i immunitat adquirida o adaptativa (específica)

Una altra diferenciació emprada en immunologia és aquella entre:

1. La immunitat innata o natural (inespecífica). Inclou els mecanismes de resistència inespecífics contra els patògens, com la fagocitosi -un procés d'ingestió de material estrany, molt primitiu filogenèticament-, desenvolupada per les cèl.lules fagocítiques.

2. La immunitat adquirida o adaptativa (específica). Abraça les reaccions immunitàries específiques a cada invasor concret, relatives tant a la immunitat cel.lular com a la humoral. Se n'encarreguen els limfòcits.

2.4. ORGANS I TEIXITS DEL SISTEMA IMMUNITARI

Els principals òrgans i teixits del sistema immunitari són la medul.la òssia, el timus, els ganglis o nòduls limfàtics, la melsa i els teixits limfoides associats a l'intestí (les amígdales, l'apèndix i les plaques de Peyer). Entre ells s'estableix una circulació contínua a través dels vasos sanguinis i dels vasos limfàtics, els quals formen una xarxa omnipresent en el cos. Els vasos limfàtics transporten la limfa, en la qual viatgen exclusivament limfòcits. La melsa i els ganglis limfàtics

filtraren d'antígens, respectivament, la sang i la limfa que passa al seu través.

2.5. ONTOGENIA DE LES CEL·LULES DEL SISTEMA IMMUNITARI

La sang conté dos tipus de cèl·lules:

1. Els eritròcits o cèl·lules vermelles.

2. Els leucòcits, cèl·lules blanques o immunocits, això és, les cèl·lules immunitàries.

La medul·la òssia és l'òrgan hemopoiètic -productor de cèl·lules sanguínies- primari. Produeix les cèl·lules mare (stem cells), de les quals es diferencien -maduren- dues línies principals de cèl·lules immunitàries (Figura 2.1.):

1. Els immunocits limfoides (limfòcits). Constitueixen aproximadament un 20% dels leucòcits circulants. Tenen una vida llarga, fins i tot d'anys. Poden ser de dos tipus, segons l'òrgan en què madurin:

1.1. Limfòcits T, si maduren en el timus. En ell es diferencien en dos subgrups principals:

1.1.1. Les cèl·lules T cooperadores (helper).

1.1.2. Les cèl·lules T supressores.

Els limfòcits T s'ocupen de la immunitat mitjançada per cèl·lules. Representen aproximadament un 70% dels limfòcits en sang perifèrica.

1.2. Limfòcits B, si maduren en la medul·la òssia (en la bursa en les aus). Els limfòcits B s'ocupen de la immunitat humoral o mitjançada per anticossos. Suposen aproximadament un 20% dels limfòcits.

2. Els immunocits no limfoides o mieloides (fagocits). Representen al voltant d'un 60-70% dels leucòcits sanguinis totals. Els que maduren en la medul·la òssia i en la circulació en formen els dos grups principals:

2.1. Els monocits sanguinis, que es diferencien en macròfags quan surten als teixits, fora de l'espai vascular. Poden viure durant mesos o anys.

2.2. Els granulocits. Inclouen els neutròfils (més del 90% dels granulocits circulants), els eosinòfils (2-5% dels leucòcits sanguinis) i els basòfils (menys del 0.2% dels leucòcits). Tenen una vida de 2-3 dies, de manera que es troben en contínua renovació.

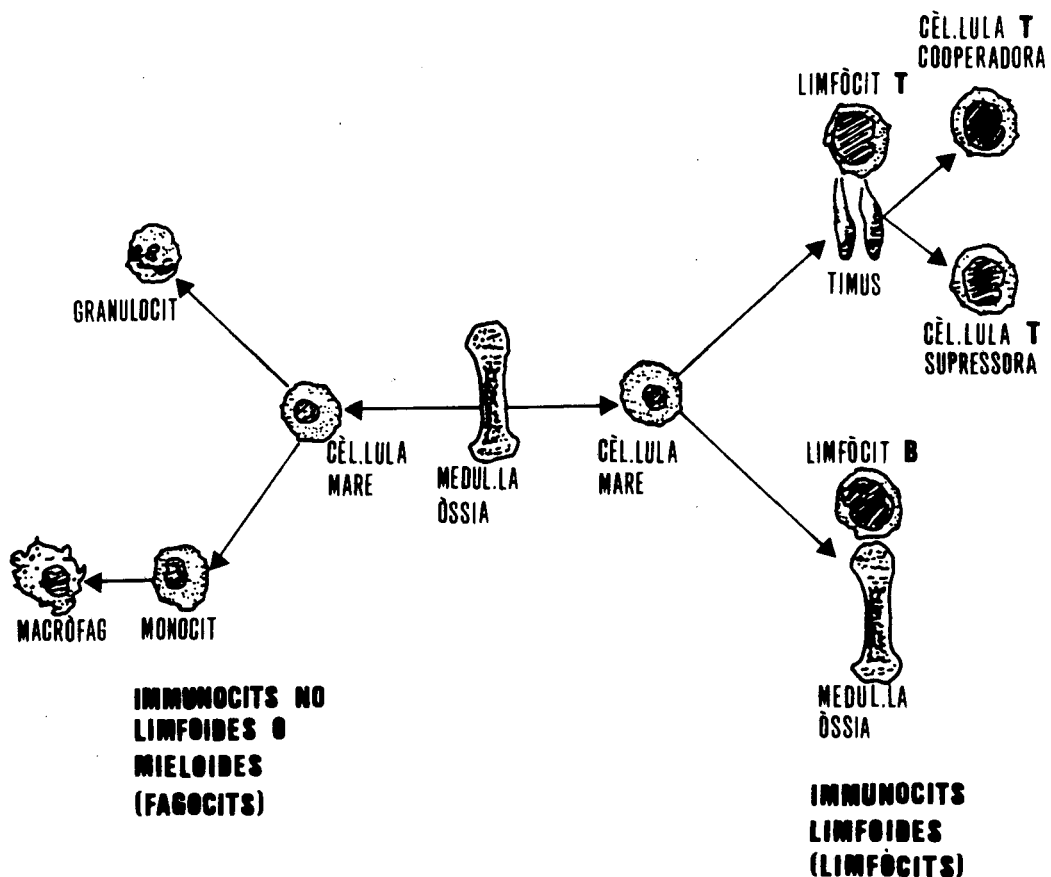


FIGURA 2.1. Ontogènia de les cèl·lules immunitàries [Font: modificat de Calabrese, Kling i Gold (1987)].

2.6. FUNCIONS IMMUNOLOGIQUES MITJANÇADES PELS LIMFOCITS B

En el desenvolupament d'una resposta immunitària, els antigens es lliguen a aquells limfòcits que tenen en la seva superfície receptors específics per a l'antigen, estimulants així la cèl.lula (Figura 2.2.).

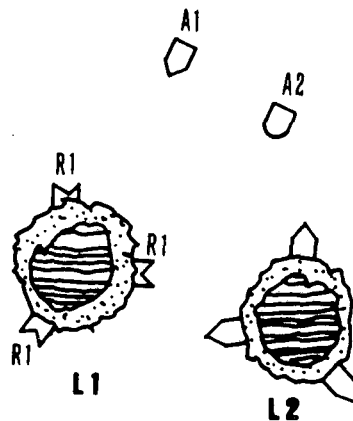


FIGURA 2.2. Especificitat antigènica: el limfòcit L1 posseeix en la seva membrana receptors R1 específics per a l'antigen A1, pel qual serà estimulat, però no per a l'antigen A2; el limfòcit L2, en canvi, no serà estimulat per cap dels dos antigens.

S'anomena clona a un conjunt de limfòcits amb idèntica especificitat antigènica, la qual és determinada genèticament.

Quan un antigen penetra en l'organisme, els limfòcits B que el reconeixen s'activen i migren als centres germinals dels ganglis limfàtics i de la melsa. Allí creixen, per divisions mitòtiques (en un procés de proliferació anomenat expansió clonal o blastogènesi), i es diferencien en dues línies:

1. Les cèl.lules plasmàtiques madures, secretores d'anticossos (resposta d'anticossos primària). Tots els anticossos generats per una clona de cèl.lules plasmàtiques són específics per a l'antigen. De fet, la seva estructura molecular

-i, per tant, la seva especificitat antigènica- és idèntica a la dels receptors de la superfície de la cèl.lula.

2. Les cèl.lules B memòria, que tornen al repòs. En cas d'una segona exposició al mateix antigen, les cèl.lules memòria proliferen i es diferencien ràpidament en noves cèl.lules memòria i plasmàtiques. Aquest procés facilita una resposta d'anticossos secundària més ràpida; intensa i duradora, efecte que s'aprofita en la vacunació.

El creixement i diferenciació tenen lloc sota el control dels anomenats factors de creixement i de diferenciació de les cèl.lules B, secretats per les cèl.lules T cooperadores. Aquest fet ens il.lustra la interdependència entre els limfòcits B i T (Figura 2.3.).

Les cèl.lules plasmàtiques produeixen cinc classes d'anticossos o immunoglobulines (Ig): IgG, IgM, IgA, IgE i IgD. Difereixen en localització, en estructura i en com confereixen immunocompetència:

1. La immunoglobulina G (IgG), el principal anticòs circulant, penetra dins de la majoria de teixits. La IgG actua recobrint els microorganismes patògens. Aquest procés, anomenat opsonització, facilita que els neutròfils, els eosinòfils i els macròfags els reconeguin, engoleixin i destrueixin per fagocitosi (anomenada en aquest cas fagocitosi millorada).

2. La immunoglobulina M (IgM) es limita als compartiments vasculars. Forma habitualment agregats de cinc molècules en forma d'estel. És capaç d'aniquilar bacteries directament.

La IgG i la IgM poden activar el primer component del sistema del complement. Aquest està format per unes vint

proteïnes circulants. L'activació del primer component mena a l'activació seqüencial de la cascada de vint proteïnes, que finalment promouen la lisi -destrucció- directa dels microorganismes. Alguns components del sistema opsonitzen els antigens estranys, facilitant així la seva fagocitosi; d'altres atrauen els fagocits circulants als llocs d'infecció, per un procés de quimiotaxi; finalment, d'altres components estan

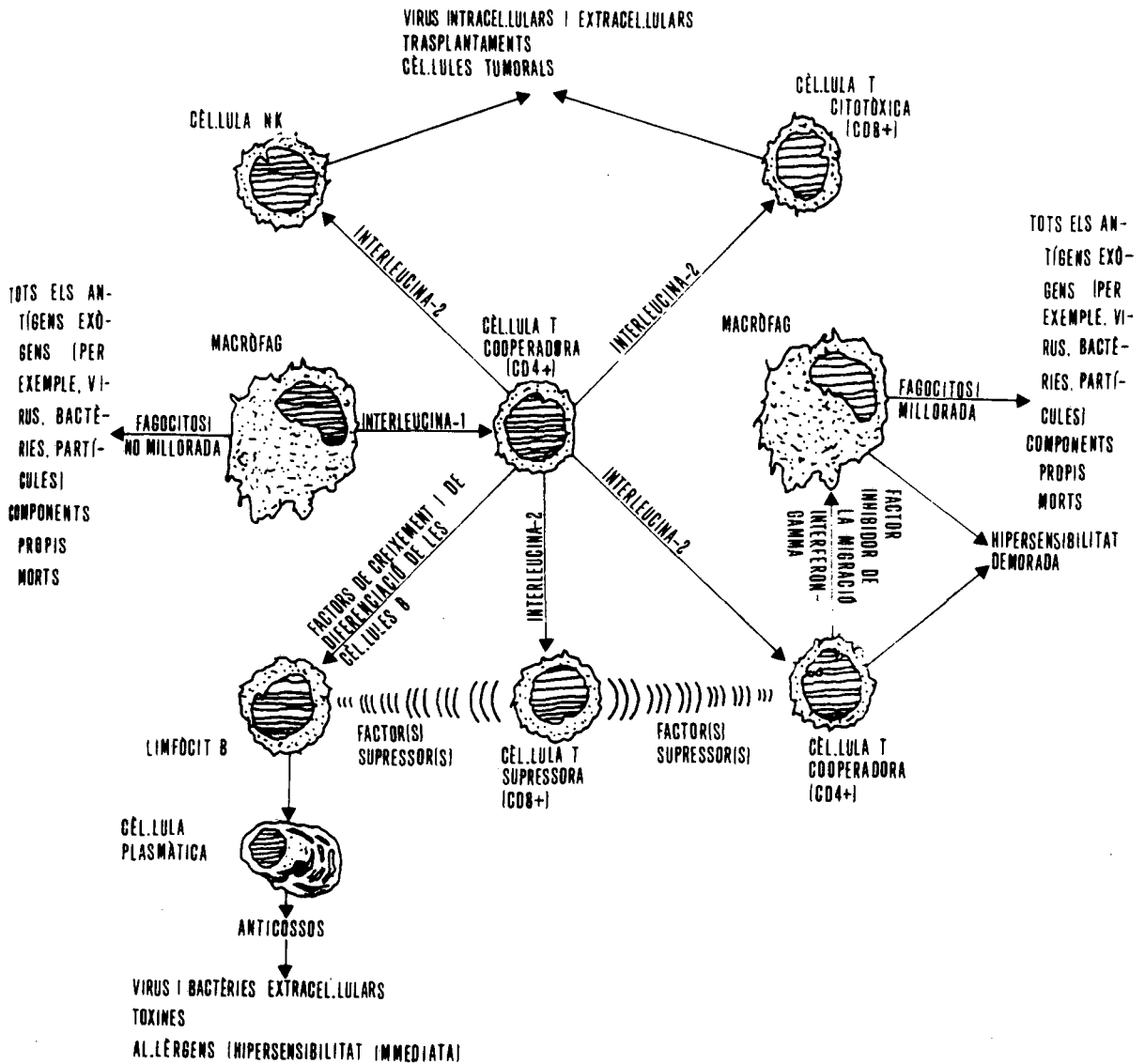


FIGURA 2.3. Components cel·lulars i humorals de la resposta immunitària i funcions que mitjancen [Font: modificat de Calabrese, Kling i Gold (1987)].

implicats en l'alliberament d'histamina durant l'anafilaxi (reacció immunitària que produeix vasodilatació i contracció dels músculs llisos, incloent els dels bronquis, i que pot arribar a provocar la mort).

3. La immunoglobulina A (IgA) es concentra en els fluids corporals, com les llàgrimes, la saliva, les secrecions genitourinàries i les secrecions dels tractes respiratori i digestiu. La seva funció és protegir les entrades mucoses del cos. Encara que no es coneixen els seus mecanismes d'acció, es creu que actua com una barrera, impedit l'accés dels microorganismes més que no pas matant-los directament.

4. La immunoglobulina E (IgE) es lliga als antígens -especialment al.lèrgens- i, posteriorment, a la superfície dels basòfils i de cèl.lules especialitzades dels teixits anomenades mastocits. Això fa que alliberin histamina, la qual incrementa la permeabilitat vascular durant les respotes inflamatòries, facilitant així la migració d'altres cèl.lules immunes a la regió agredida. La histamina, amb d'altres substàncies, mitjança així les reaccions d'hipersensibilitat aguda o immediata (això és, les al.lèrgies).

5. La immunoglobulina D (IgD) és poc coneguda. Es troba en la superfície dels limfòcits B i es creu que facilita el procés d'activació limfocitària per un mecanisme desconegut.

Les funcions principals de la immunitat humoral o mitjançada per anticossos són (Figura 2.3.):

1. La protecció contra bacteries encapsulades.
2. La neutralització de les toxines produïdes per bacteries.
3. La prevenció de la reinfecció viral

4. Les reaccions d'hipersensibilitat immediata (per exemple, l'anafilaxi i l'asma, en les quals la resposta immunitària esdevé patològica).

Com que els anticossos no poden penetrar dins de les cèl.lules, els virus i bacteries intracel.lulars no són susceptibles als seus efectes. No obstant, els anticossos juguen un paper accessori en els processos immunes contra aquests agents i en la vigilància de cèl.lules tumorals.

2.7. FUNCIONS IMMUNOLOGIQUES MITJANÇADES PELS LIMFOCITS T

Diversos fets diferencien els limfòcits T i els limfòcits B:

1. Maduren en llocs diferents, com ja hem esmentat.

2. Els eritròcits de multó (sheep red blood cells, SRBC) s'agreguen característicament formant "rosetes" al voltant dels limfòcits T quan s'incubem junts in vitro.

3. Mentre que les cèl.lules B proporcionen immunitat indirectament, mitjançant secrecions humorals -els anticossos-, les cèl.lules T confereixen immunitat directament, gràcies a la interacció cèl.lula-antigen (immunitat mitjançada per cèl.lules). Recentment s'ha sabut, però, que els limfòcits T també secreten mitjançadors humorals de la immunitat, anomenats limfocines (per exemple, factors de creixement i diferenciació de les cèl.lules B, interleucina-2 o interferon) o anomenats també interleucines, incloent els factors solubles secretats per totes les cèl.lules immunes. Aquestes substàncies permeten la comunicació entre diferents cèl.lules del sistema immune.

Quan un antigen penetra en el cos, aquells limfòcits T que posseeixen en la seva membrana receptors específics per a ell s'activen i migren a un gangli limfàtic. En la seva escorça, els limfòcits T que han estat sensibilitzats -activats- proliferen i es converteixen en limfoblasts, de mida més gran. Al cap d'uns dies, esdevenen immunològicament actius.

Els limfòcits presenten en la seva superfície marcadors. Es tracta d'antígens "propis" i, com a tals, tolerats pel sistema immunitari de l'hoste. En són exemple els receptors específics per als antígens o els marcadors, característics dels limfòcits T, que s'uneixen als eritròcits de multó, dels quals ja hem parlat. Hi ha d'altres marcadors característics que permeten diferenciar els diversos tipus de limfòcits. La seva identificació és possible usant anticossos monoclonals, això és, anticossos derivats d'una clona particular i, per tant, específics per a un antigen determinat. D'aquesta forma, es distingiren inicialment dos tipus principals de limfòcits T: els limfòcits T cooperadors, que expressen característicament el marcador de membrana CD4+, i els limfòcits T supressors, amb el marcador CD8+ [la nomenclatura inclou l'abreviació de cluster designation (CD) més el número d'identificació del receptor; anteriorment s'utilitzava la nomenclatura leu]. El nom de "cooperadors" o "supressors" fa referència al seu paper regulador en la síntesi d'anticossos i en la hipersensibilitat demorada o retardada (un tipus de reacció immunitària cel·lular de la pell que es manifesta, per exemple, en la prova cutània a la tuberculina).

Les cèl·lules T cooperadores (T4) exerceixen els seus efectes cooperant amb els macròfags i amb d'altres limfòcits T o B, a excepció de les reaccions d'hipersensibilitat demorada, en la qual actuen com a cèl·lules efectores. Així, ja hem esmentat que les cèl·lules T cooperadores produeixen factors de creixement i diferenciació de les cèl·lules B. També produeixen interleucina-2 (I1-2), abans anomenada factor de creixement de les cèl·lules T, la qual participa en el desenvolupament dels altres tipus de limfòcits T. Les importants funcions de les cèl·lules T cooperadores són posades de relleu, per exemple, en una malaltia tan letal com la síndrome d'immunodeficiència adquirida (SIDA). En la SIDA, les cèl·lules T cooperadores són destruïdes pel virus d'immunodeficiència humana (VIH), esdevenint l'organisme extraordinàriament vulnerable a multitud de patògens. Per aquesta raó, s'estan fent assaigs terapèutics administrant I1-2.

Es creu que les cèl·lules T supressores (T8) produeixen un(s) "factor(s) supressor(s)", mitjançant el(s) qual(s) bloquegen la diferenciació de les cèl·lules B en cèl·lules plasmàtiques i l'activitat de les cèl·lules T cooperadores en la hipersensibilitat demorada. La destrucció de les cèl·lules T supressores, degut a la presència en la seva superfície d'antígens "propis" defectuosos, podria estar implicada en la patogènesi d'alguns desordres autoimmunitaris. En efecte, la no "desconnexió" de la resposta immunitària faria que aquesta arribés a agredir els teixits del propi hoste, com es característic en aquestes malalties.

Un altre tipus de limfòcits T, les cèl.lules T citotòxiques (també amb el receptor CD8+), són capaces de matar directament. Les cèl.lules T citotòxiques són cèl.lules efectores que responen a antígens específics, protegint l'organisme dels virus i tumors i mitjançant els fenòmens de rebuig en els transplantaments. Per això són el blanc dels agents immunosupressors administrats després d'un transplantament quirúrgic; com es pot esperar, però, els pacients pateixen llavors una alta incidència de malalties infeccioses i neoplàsiques.

Recentment, s'ha identificat una subpoblació d'immunocits limfoides anomenats cèl.lules agressores naturals (natural killer cells, NK) (Herberman i Ortaldo, 1981). Com les cèl.lules T citotòxiques, les cèl.lules NK ataquen i destrueixen les cèl.lules tumorals o infectades per virus. No obstant, i en contrast amb les cèl.lules T citotòxiques, les quals requereixen el reconeixement d'antígens específics, les cèl.lules NK poden atacar espontàniament i inespecíficament els seus objectius diana. Es creu que aquesta propietat citotòxica directa és mitjançada, en part, per la secreció d'interferon per les mateixes cèl.lules NK. Per aquest motiu, s'ha administrat interferon en assaigs clínics a pacients amb diverses malalties neoplàsiques.

Els limfòcits T tenen les següents funcions (Figura 2.3.):

1. La protecció contra infeccions víriques.
2. El rebuig d'injerts de teixit estrany.
3. La producció de reaccions d'hipersensibilitat demorada.
4. La lluita contra el creixement de tumors.

2.8. FUNCIONS IMMUNOLOGIQUES MITJANÇADES PER LES CEL·LULES FAGOCITIQUES

Els fagocits es poden subdividir en dues categories, segons la seva morfologia:

1. Els fagocits polimorfonuclears (PMNs) o granulocits són, com hem esmentat anteriorment, els neutròfils, els eosinòfils i els basòfils. El nom de "granulocits" és degut a que contenen grànuls amb potents enzims que els permeten digerir microorganismes i que contribueixen a les reaccions al·lèrgiques i inflamatòries.

Els granulocits maduren en la medulla òssia, des de la qual són alliberats a la circulació sanguínia. Són capaços d'adherir-se a les parets dels vasos sanguinis i de migrar als teixits, atzarosament o en resposta a estímuls quimiotàxics. En els teixits, reconeixen, engoleixen i maten els microorganismes per fagocitosi no millorada o fagocitosi millorada.

Els granulocits són fonamentals en la defensa local dels teixits. Els neutròfils són especialment importants en la defensa bacteriana, mentre que els eosinòfils ens defensen d'alguns paràsits.

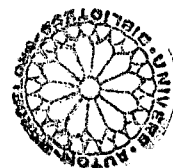
2. Els fagocits mononuclears inclouen els monocits i els macròfags.

Els macròfags tenen importants funcions (Figura 2.3.):

1. Matar els patògens, per fagocitosi millorada o no millorada.

2. Participar en les reaccions d'hipersensibilitat demorada.

3. Reconèixer, processar i presentar els antígens als limfòcits T. Els macròfags aconpleixen aquesta tasca ingerint els



patògens i incorporant llavors els determinants antigènics del patògen en l'estructura de la seva pròpia superfície cel·lular.

4. Cooperar en l'activació dels limfòcits T mitjançant la secreció d'interleucina-1 (IL-1), també anomenada factor activador de les cèl·lules T o factor activador dels limfòcits.

Amb les cèl·lules T cooperadores, els monocits i els macròfags són l'objectiu primari del VIH, els quals podrien transportar el virus al cervell.

2.9. COM S'ORGANITZA UNA RESPOSTA IMMUNITARIA

Les defenses contra els patògens invasors comencen ja en la superfície del cos, en la forma de barreres físiques (la pell i les membranes mucoses) i estratègies mecàniques (per exemple, estornudar o l'"escombrat" que realitzen els cilis respiratoris). A més, es produeixen factors antimicrobians locals, com els lisozims oronasals o els àcids gàstrics. Pel que fa a l'aparell immunològic, la IgA, present en les secrecions mucoses dels tractes nasofaringi i gastrointestinal, podria tenir un paper important en la prevenció de la penetració d'antígens estranys.

Si el patògen supera les defenses anteriors, el cos intenta eliminar-lo a través dels mecanismes inespecífics de la immunitat innata o natural, com la fagocitosi no millorada (Figura 2.3.).

Si aquest procés tampoc no té èxit, es posen en joc coordinadament diversos mecanismes immunològics específics a l'antigen, relatius a la immunitat cel·lular i a la immunitat humoral. Abans cal, però, que els macròfags reconeguin i processin l'antigen. Com ja hem dit, el processament els permet

manifestar en la seva superfície els determinants antigènics del patogen, juntament amb els seus determinants de "propi". Presenten llavors aquests determinants antigènics a les cèl.lules T cooperadores, supressores i citotòxiques. Perquè aquests limfòcits reconeguin l'antigen presentat pels macròfags, cal el reconeixement dels determinants de "propi" juntament amb els de "no propi". Justament a continuació, els macròfags secreten Il-1, la qual indueix les cèl.lules T cooperadores a produir Il-2 i a expressar en la seva superfície receptors per a ella. La Il-2 promou la proliferació de les clones específiques de cèl.lules T cooperadores, supressores i citotòxiques que han reconegut l'antigen (Figura 2.3.).

Les cèl.lules T cooperadores activades secreten també d'altres limfocines, a fi de millorar les respostes immunitàries cel.lular i humoral (Figura 2.3.):

1. Els factors de creixement i de diferenciació de les cèl.lules B causen respectivament, com ja hem vist, la proliferació de les cèl.lules B (procés també estimulat per la Il-1) i la seva maduració en cèl.lules plasmàtiques productores d'anticossos. Els anticossos secretats poden llavors lisar directament els patògens extracel.lulars o cooperar indirectament en la immunitat cel.lular (per exemple, poden facilitar la destrucció del patogen pels limfòcits T opsonitzant-lo).

2. El factor inhibidor de la migració inhibeix la migració atzarosa dels macròfags a través dels teixits, de manera que s'acumulen al voltant de l'àrea d'activació de les cèl.lules T.

3. El factor activador dels macròfags, conegut actualment també com interferon-gamma, millora l'activitat citolítica directa dels macròfags localitzats entorn del lloc de la invasió.

Totes aquestes limfocines permeten, doncs, amplificar els efectes del petit nombre de cèl.lules que inicialment reconeixen i destrueixen el patogen invasor.

Les cèl.lules T supressores que han estat activades secreten "factor(s) supressor(s)", "desconnectant" la resposta immunitària quan l'hoste s'ha defensat reeixidament contra l'invasor (Figura 2.3.).

Les limfocines circulants esmentades poden assolir el sistema nerviós central i afectar els neuromoduladors que influencien les funcions endocrines i el comportament.

2.10. CONTROL GENETIC DE LA RESPOSTA IMMUNITARIA HUMANA

La resposta immunitària humana és regulada per gens localitzats en el braç curt del cromosoma 6. Aquests gens constitueixen el complex d'histocompatibilitat major (major histocompatibility complex, MHC), també anomenat complex dels antígens dels leucòcits humans (human leukocyte antigen complex, HLA).

El MHC està present en totes les cèl.lules del cos, dirigint la síntesi dels marcadors de superfície cel.lulars que identifiquen una cèl.lula donada com a part natural del cos. Com hem vist anteriorment, els antígens estranys no són reconeguts pels limfòcits T per si mateixos, sinó en associació amb aquests marcadors o antígens "propis", producte dels gens del MHC.

D'aquesta forma, el MHC capacita les cèl.lules immunitàries per a distingir entre el "propi" i el "no propi".

Els defectes del MHC poden produir una regulació immunitària deficient. Així, es pot donar una resposta immunitària inapropiada als antígens "propis", de manera que són atacats els teixits de l'hoste, com és el cas en els desordres autoimmunitaris. Aquests defectes estan associats a malalties com la tiroiditis, la miastènia greu, l'artritis reumatoide, el lupus eritematós sistèmic i, possiblement, alguns desordres depressius (Weitkamp, Stancer, Persad, Flood i Guttormsen, 1981).

2.11. AVALUACIO DE LA FUNCIO IMMUNE

2.11.1. Proves d'avaluació de la funció immune

El sistema immunitari constitueix, com hem vist al llarg del capítol, una xarxa molt complexa -i no totalment compresa- de múltiples elements en interacció. Aquesta complexitat té dues implicacions de cara a l'avaluació de la funció immune:

1. Hi ha moltes mesures diferents, que avaluen diversos aspectes de la resposta immunitària.

2. L'avaluació d'un aspecte no és necessàriament representativa d'altres.

Aquests fets relativitzen conceptes generals com "immunosupressió" o "immunocompetència".

Les principals proves utilitzades actualment per a avaluar la funció immune (Borràs, 1990) són (Taula 2.1.):

TAULA 2.1.

Proves d'avaluació de la funció immunitària.

PROVA	CLASSIFICACIO	ASPECTE AVALUAT PRIMORDIALMENT
Quantificació de cèl.lules blanques de la sang perifèrica (WBC o PBL)		Producció de la medul.la òssia
Quantificació dels tipus cel.lulars (T, T cooperadors, T supressors, B o NK)	Immunitat cel.lular - <u>In vitro</u>	Immunoregulació cel.lular
Resposta limfocitària a l'estimulació amb mitògens (ConA, PHA, PWM)	Immunitat cel.lular (també immunitat inespecífica) - <u>In vitro</u>	Immunoregulació cel.lular Funcionalitat dels limfòcits T i/o B
Proves de citotoxicitat dels limfòcits T	Immunitat cel.lular - <u>In vitro</u>	Funcionalitat dels limfòcits T
Mesurament de l'actitat de les cèl.lules NK	Immunitat cel.lular - <u>In vitro</u> (en animals, també <u>in vivo</u>)	Funcionalitat de les cèl.lules NK
Avaluació de les interleucines o dels seus receptors	Immunitat cel.lular - <u>In vitro</u>	Immunoregulació bioquímica
Proves d'hipersensibilitat demorada de la pell	Immunitat cel.lular (també immunitat inespecífica) - <u>In vivo</u>	Hipersensibilitat demorada
Proves de rebuig de teixits transplantats (sols en animals)	Immunitat cel.lular - <u>In vivo</u>	Funcionalitat dels limfòcits T
Quantificació d'Ig en plasma (o saliva)	Immunitat humoral - <u>In vitro</u>	Funcionalitat dels limfòcits B
Resposta d'anticossos a la inoculació d'antígens (immunització)	Immunitat humoral - <u>In vivo</u>	Funcionalitat dels limfòcits B
Títols d'anticossos als virus herpes latents (HSV)	Immunitat humoral - <u>In vivo</u>	Immunitat cel.lular
Assaig formador de plaques (sols en animals)	Immunitat humoral - <u>In vivo</u>	Funcionalitat dels limfòcits B
Proves de desgranulació dels mastocits i basòfils	Immunitat humoral - <u>In vitro</u>	Hipersensibilitat immediata
Proves de funcionalitat dels granulocits (adherència, quimiotaxi, engoliment, capacitat de matar)	Immunitat inespecífica - <u>In vitro</u> (la quimiotaxi, també <u>in vivo</u>)	Funcionalitat dels granulocits
Proves de funcionalitat fagocítica dels monocits i macròfags	Immunitat inespecífica - <u>In vitro/In vivo</u>	Funcionalitat fagocítica dels monocits i macròfags

1. La quantificació de cèl.lules blanques de la sang perifèrica (white blood cells, WBC, o peripheral blood leukocytes, PBL) és indicativa de la producció de la medulla òssia. En la major part de la recerca en humans, les cèl.lules per a les anàlisis de laboratori són obtingudes de la sang perifèrica. Normalment s'enumeren els diferents subtipus de leucòcits [bandes i segmentats (neutròfils), limfòcits, monocits, eosinòfils i basòfils] com percentatge de cèl.lules constituït per cada subtipus respecte al total de leucòcits i com nombre absolut de cèl.lules en un volum determinat de sang.

2. Proves d'immunitat cel.lular. Inclouen:

2.1. Quantificació dels tipus cel.lulars. Com hem dit anteriorment, els diversos tipus cel.lulars mostren, característicament, diferents marcadors de superfície amb propietats antigèniques, cosa que fa possible la seva identificació in vitro usant anticossos monoclonals específics (Diamond, Yelton i Scharff, 1981). Els anticossos monoclonals són marcats (per exemple, amb marcadors fluorescents), de manera que poden ser identificats i comptats mitjançant un mètode anomenat citometria de flux. El desenvolupament de les tècniques de producció d'anticossos monoclonals, durant l'última dècada, ens permet disposar avui d'anticossos monoclonals per a quantificar els limfòcits T o B, els limfòcits T cooperadors o supressors i, recentment, les cèl.lules NK.

El quocient de cèl.lules T cooperadores:supressores (T4:T8) és emprat a vegades com un índex numèric immunològic global. És baix en pacients immunosuprimits, com, per exemple, els afectats per la SIDA.

Aquestes proves ens donen informació de la composició de les subpoblacions limfocitàries de la sang perifèrica i, per tant, indirectament, de la regulació cel·lular de la resposta immunitària. No ens diuen res, però, respecte a la seva funcionalitat o a d'altres processos immunoreguladors no cel·lulars.

Tot i que s'ha utilitzat en nombrosos estudis, la interpretació i significació dels nombres de limfòcits és controvertida (Cohen, 1987). És probable que sovint les alteracions en els nombres de cèl·lules de la sang reflecteixin la seva redistribució als (o des dels) òrgans limfoides més que no pas una destrucció cel·lular. Això qüestiona el seu ús per a inferir-ne conseqüències relatives a la susceptibilitat a les malalties.

2.2. La resposta limfocitària a l'estimulació amb mitògens és una de les proves més utilitzades en els estudis de la influència de l'estrès sobre el sistema immunitari. També s'anomena estimulació limfocitària, proliferació limfocitària o blastogènesi.

En aquest procediment, ja antic, es cultiven limfòcits, separats de la resta de la sang, amb estimulants artificials relativament inespecífics, anomenats mitògens. Els mitògens més utilitzats (Reinherz i Schlossman, 1980) són:

1. La concanavalina A (ConA), que estimula primordialment els limfòcits T, tant cooperadors com supressors i citotòxics.

2. La fitohemaglutinina (phytohemagglutinin, PHA), que també estimula de forma predominant els limfòcits T, encara que en major grau els cooperadors.

3. El mitogen de fitolaca (pokeweed mitogen, PWM), que estimula els limfòcits B i T.

L'especificitat dels mitògens és limitada, de manera que normalment la resposta als diferents mitògens està altament correlacionada.

Quan els limfòcits són estimulats, comencen a proliferar, de manera que incrementa la síntesi d'ADN. Aquesta es pot mesurar marcant els cultius amb un nucleòtid precursor de l'ADN radioactiu (per exemple, timidina tritiada), el qual és incorporat al nou ADN que s'està sintetitzant. La determinació de la radioactivitat incorporada s'utilitza com una mesura estàndard de la responsivitat limfocitària.

Els resultats entre assaigs són variables, essent afectats per variables com els reagents o el lot de mitogen utilitzats (òbviament s'han mantingut constants al llarg de l'estudi que posteriorment presentarem). Sembla que la tendència de la psiconeuroimmunologia avança en el sentit de complementar aquestes mesures amb proves més específiques de la funció immune, ja en ús o que estant essent desenvolupades.

L'estimulació amb mitògens avalua la interacció dels limfòcits que participen en la resposta immunitària i es considera indicativa de la funcionalitat immunològica in vivo contra agents patògens ambientals, com virus i bacteries.

2.3. En les proves de citotoxicitat dels limfòcits T es cultiven limfòcits T i cèl.lules al·logèniques -de membres genèticament diferents de la mateixa espècie- marcades radioactivament. La radioactivitat alliberada en el sobrenadant

(medi de cultiu) s'utilitza com una mesura de la capacitat de les cèl·lules T citotòxiques per a lisar cèl·lules diana.

2.4. El mesurament de l'activitat de les cèl·lules NK és una tècnica recent, similar a l'anterior i força utilitzada en psiconeuroimmunologia. S'incuben cèl·lules NK i cèl·lules d'una línia tumoral marcades amb una substància radioactiva (per exemple, crom). El comptatge del radioisòtop alliberat en el sobrenadant, mitjançant un comptador gamma, proporciona una mesura de la capacitat de les cèl·lules NK per a lisar cèl·lules tumorals. D'aquesta forma, és possible avaluar el sistema de vigilància immunològica contra cèl·lules transformades (Herberman i Ortaldo, 1981).

En animals, també és possible mesurar, encara que grollerament, l'activitat de les cèl·lules NK in vivo, segons el percentatge i temps de supervivència d'animals inoculats amb cèl·lules tumorals.

2.5. Avaluació de les interleucines o dels seus receptors. Aquestes noves tècniques d'avaluació in vitro dels processos immunoreguladors bioquímics s'afegeixen a aquelles que permeten avaluar els mecanismes immunoreguladors cel·lulars, com l'estimulació amb mitògens. De fet, aquests procediments requereixen prèviament a la seva execució l'estimulació limfocitària amb les tècniques descrites (Gillis, Ferm, Ou i Smith, 1978).

2.6. En les proves d'hipersensibilitat demorada de la pell es mesuren la induració i l'eritema cutanis locals que es produeixen a les 24-72 h d'administrar intracutàniament productes bacterians als quals virtualment tothom ha estat sensibilitzat

-exposat-, com l'antigen de les galteres, el derivat de proteïnes purificat (PPD) del bacil de la tuberculosi, l'estreptoquinasa o l'estreptodornasa.

Són mètodes in vivo utilitzats des de fa força anys, senzills i que reflecteixen aspectes clínicament importants. No es poden usar repetidament, però, ja que la resposta cutània es veuria alterada.

2.7. Les proves de rebuig de teixits transplantats (graft-versus-host, GvH) són també utilitzades des de fa anys, malgrat que, òbviament, en aquest cas sols en animals. Proporcionen una mesura de la funcionalitat de les cèl.lules T in vivo, encara que difícilment quantificable.

3. Proves d'immunitat humoral. Inclouen:

3.1. Quantificació d'Ig en plasma (o saliva). Simples reaccions de precipitació permeten quantificar ràpidament el nivell de cadascuna de les classes d'Ig.

La producció d'Ig reflecteix indirectament la funcionalitat de les cèl.lules B. Tanmateix, els mecanismes immunoreguladors cel.lulars implicats en la funcionalitat de les cèl.lules B i, en particular, els efectes de les cèl.lules T cooperadores i supressores sobre la proliferació i diferenciació de les cèl.lules B, poden ser indicats més directament per l'estimulació limfocitària amb PWM.

Alguns estudis psiconeuroimmunològics han determinat la IgA salival, que pot ser important en la protecció contra les infeccions de les vies respiratòries superiors.

3.2. La resposta d'anticossos a la inoculació d'antígens (immunització) és una mesura indicativa de la funcionalitat

immunitària humoral in vivo. Implica l'exposició a un antigen viral o microbià i el mesurament posterior del títol -nivell- d'anticossos específics, per tècniques in vitro d'hemaglutinació o fixació del complement.

Com a paradigma experimental en humans, té l'inconvenient de la seva invasivitat. A més, no es pot utilitzar en estudis longitudinals, ja que una segona immunització produiria una resposta d'anticossos alterada com a conseqüència de la immunització primària. Aquestes limitacions fan que, en l'estudi de la influència dels factors psicològics en la immunitat, s'emprin amb major freqüència els assaigs in vitro.

Alguns estudis psiconeuroimmunològics han avaluat els títols d'anticossos als virus herpes, que presenten algunes particularitats que salven les limitacions anteriors. A diferència del que passa amb d'altres virus, els quals són eliminats pel sistema immunitari, els individus infectats amb un virus herpes romanen infectats latentment de per vida (volem fer notar, incidentalment, la semblança amb el VIH, el qual pot infectar latentment els limfòcits T). La competència de la resposta immunitària cel·lular és crítica en el control de la infecció primària -inicial- i en el posterior control de la replicació dels virus herpes latents. Si aquest darrer fracassa, la seva reactivació pot desembocar en malaltia. No obstant, fins i tot en absència de simptomatologia poden ocórrer elevacions en el corrent circulatori dels títols d'anticossos als virus herpes, que reflecteixen la resposta d'anticossos a un increment en la síntesi del virus o de les seves proteïnes. Així doncs, en contra del que semblaria intuïtivament, títols d'anticossos alts

indiquen un sistema immunitari cel.lular poc competent en el control dels virus herpes latents.

Hi ha cinc virus herpes humans, essent els principals: els virus de l'herpes simple tipus 1 (herpes simplex virus type 1, HSV-1), que produeix refredats, i tipus 2 (herpes simplex virus type 2, HSV-2), que origina lesions genitals; el virus d'Epstein-Barr (Epstein-Barr virus, EBV), que pot causar en la infecció inicial, encara que no en tots els casos, mononucleosi infecciosa; i el citomegalovirus (CMV).

3.3. L'assaig formador de plaques és una tècnica in vivo utilitzada en animals, consistent en comptar el nombre de cèl.lules plasmàtiques de la melsa (plaque-forming cells, PFCs) després d'una estimulació antigènica.

3.4. Les proves de desgranulació dels mastocits i basòfils són procediments in vitro avaluatius de les reaccions d'hipersensibilitat immediata o al.lèrgiques.

4. Proves d'immunitat inespecífica. Inclouen:

4.1. Proves de funcionalitat dels granulocits. Són:

4.1.1. Proves d'adherència a fibres de nylon o boletes de vidre en sang heparinitzada. Són tècniques in vitro senzilles i que reflecteixen la capacitat d'adherència dels granulocits a les parets dels vasos sanguinis in vivo.

4.1.2. Proves de quimiotaxi. La migració quimiotàxica dels granulocits vers els teixits es pot avaluar in vitro per la seva capacitat migratòria vers substàncies quimioatracients. També es pot observar in vivo, mitjançant un tall en la pell.

Una baixa adherència o quimiotaxi indiquen una menor acumulació de granulocits en els teixits agredits.

4.1.3. Proves d'engoliment. Aquest es pot mesurar fàcilment per microscopi després d'incubar granulocits i bacteries, com, per exemple, el percentatge de granulocits que estan engolint bacteries o el nombre de bacteries engolides. D'altres mètodes més sofisticats mesuren la ingestió de bacteries marcades radioactivament o de partícules artificials.

4.1.4. Proves de capacitat de matar. Es cultiven granulocits i una quantitat coneguda de bacteries vives.

Els desordres en la capacitat d'adherència, quimiotaxi, captació o destrucció dels granulocits incrementen la vulnerabilitat a les infeccions (és a dir, la seva freqüència i/o severitat).

Les proves de funcionalitat dels granulocits tenen una alta fiabilitat, amb una baixa variabilitat diària que les fa avantatjoses en estudis en què cal prendre mesures repetides en un mateix subjecte.

4.2. En les proves de funcionalitat fagocítica dels monocits i macròfags s'incuben aquests amb eritròcits marcats radioactivament, mesurant-se posteriorment la radioactivitat alliberada en el medi de cultiu. Aquest assaig in vitro requereix un gran volum de sang per a obtenir prou cèl.lules, degut a la seva baixa concentració. D'altra banda, la manca d'estudis fa incerta la rellevància clínica dels resultats.

La capacitat fagocítica dels monocits i macròfags també es pot mesurar in vivo segons la taxa de desaparició de la sang perifèrica d'albúmina marcada radioactivament.

Els assaigs d'estimulació amb mitògens depenen, en part, de la capacitat dels macròfags per a preparar i presentar els

antígens als limfòcits. Pel que fa al seu paper en la hipersensibilitat demorada, es pot avaluar mitjançant les proves d'inducció d'hipersensibilitat demorada de la pell.

2.11.2. Variables estranyes

Les proves descrites són influenciades per variables estranyes com:

1. Variacions diàries. Afecten, particularment, les proves d'immunitat mitjançada per cèl.lules.

2. Ritmes circadians o circannuals (Shifrine i Rosenblatt, 1984). Afecten tant la immunitat cel.lular (per exemple, nivells de limfòcits circulants, proliferació limfocitària o activitat de les cèl.lules NK) com la humoral (per exemple, nivells de cèl.lules plasmàtiques o d'Ig). Estan íntimament relacionats amb els ritmes del sistema neuroendocrí. L'avaluació dels ritmes immunològics és força interessant, ja que la seva modificació pot ser tant, o més significativa, que les alteracions puntuals.

3. La raça.

4. El sexe.

5. L'edat. El nou nat no té plenament desenvolupat el seu aparell immunològic. D'altra banda, no està clar si es produeixen alteracions en la competència immunològica durant la pubertat (en la qual s'observa una involució del timus) o la menopausa. L'embaràs, en canvi, sí està clarament associat a un impediment en la immunitat cel.lular, presumiblement per a protegir el fetus. L'envelliment també està relacionat (Effros, 1984; Solomon, Fiatarone, Benton, Morley, Bloom i Makinodan, 1989) amb: a) nombroses alteracions immunològiques cel.lulars (per exemple,

disminució de la funció de les cèl.lules T, major variabilitat de l'activitat de les cèl.lules NK), que augmenten el risc de malalties infeccioses i neoplàsiques (la possibilitat d'alteracions humorals està menys clara, ja que els nombres i funció de les cèl.lules B no semblen estar impeditos); i b) defectes en la regulació immunitària, que es reflecteixen en un increment dels nivells d'autoanticossos (anticossos dirigits contra els propis teixits de l'hoste); això fa que augmenti el risc de desordres autoimmunitaris.

6. Diversos factors exògens i conductuals, com, per exemple, la nutrició, els patrons de son, l'exercici físic (Brahmi, Thomas, Park i Dowdeswell, 1985; Kanonchoff, Cavanaugh, Mehl, Bartel, Penn i Budd, 1984), o algunes drogues (per exemple, l'alcohol, el tabac, la cafeïna, els psicotrops, els analgèsics o els antiinflamatoris) (Kiecolt-Glaser i Glaser, 1988b).

Les variables anteriors fan inestable la línia base dels patrons immunològics, per la qual cosa és necessari mesurar-les i/o controlar-les acuradament.

3. CONNEXIONS ENTRE EL SISTEMA NERVIOS, EL SISTEMA ENDOCRI I EL SISTEMA IMMUNITARI

Els coneixements actuals pel que fa a la modulació psicològica de la immunitat constitueixen l'objectiu principal que volem revisar en la part teòrica d'aquest treball. Això ens ha portat, en el capítol anterior, a descriure sintèticament el sistema immunitari en tant que sistema reactiu biològic. I ho hem fet d'acord amb la concepció tradicional que d'ell ha tingut la immunologia: això és, considerar el sistema immunitari com un sistema orgànic autònom en la regulació i desenvolupament de les seves funcions. No es pot negar que aquesta concepció, estretament lligada a les estratègies d'estudi in vitro de les respostes immunològiques, ha estat enormement productiva. Així ho demostren els impressionants avenços de la immunologia, a nivell bàsic i aplicat, durant els darrers vint anys, esforços dissortadament impulsats en l'última dècada per l'aparició de la síndrome d'immunodeficiència adquirida (SIDA). No obstant, la psiconeuroimmunologia, al posar de manifest les relacions entre els factors psicològics i el sistema immunitari, ha suggerit una nova concepció interactiva en les relacions entre els sistemes nerviós, endocrí i immunitari. D'acord amb això, l'estudi aïllat de cadascun dels factors participants com si fossin autònoms sols pot conduir-nos a un coneixement fragmentari i parcial. Com ha escrit Spector (1984), "l'organisme és una unitat, encara que extremadament complexa, i no reconeix les

divisions artificials establertes en les Facultats de Medicina, tals com 'sistema immunitari', 'sistema nerviós', 'sistema endocrí', etc." (p. 205). Aquesta nova concepció ha representat, sens dubte, una extraordinària aportació per a les àrees afins de la immunologia, les neurociències, l'endocrinologia i, òbviament, la psicologia experimental. Estudiar el substrat anatòmic, fisiològic i bioquímic que possibilita les interaccions bidireccionals entre sistema nerviós, endocrí i immunitari, base per a una modulació psicològica de la immunitat, és l'objectiu que ens proposem tractar en aquest capítol.

En l'actualitat, les investigacions dirigides a localitzar les vies concretes d'interrelació entre el sistema neuroendocrí i el sistema immunològic són ja nombrosíssimes [veure, per exemple, les revisions d'Ader (1981a), Berczi (1986a), Berczi i Kovacs (1987), Guillemin, Cohn i Melnechuk (1985), Jankovic, Markovic i Spector (1987) i Plotnikoff, Faith, Murgó i Good (1986)]. En una recerca informatitzada de referències dels deu darrers anys sobre, únicament, la modulació endocrina del sistema immunitari, Michael i Chapman (1990) informen haver trobat més de 360.000 referències (!).

Les principals vies d'interacció explorades són:

1. Els efectes dels neurotransmissors en el sistema immune.
2. Els efectes de les hormones en el sistema immune.
3. Les influències neuroendocrines del sistema immunitari.

3.1. EFFECTES DELS NEUROTRANSMISSORS EN EL SISTEMA IMMUNE

Sembla que, entre d'altres regions cerebrals (per exemple, l'hipocamp, l'amígdala), l'hipotàlem pot jugar un paper fonamental en la immunoregulació (Brooks, Cross, Roszman i Markesbery, 1982; Cross, Brooks, Roszman i Markesbery, 1982; Spector i Korneva, 1981; Stein, Schleifer i Keller, 1981).

Adicionalment, s'ha demostrat la innervació neural de diversos teixits limfoides (Spector i Korneva, 1981). Per exemple, fibres postganglionars simpàtiques noradrenèrgiques innerven els òrgans limfoides primaris i secundaris, com la medulla òssia, el timus, els ganglis limfàtics, la melsa i l'apèndix, en els quals estableixen connexions amb les cèl.lules immunitàries, com els limfòcits T i els macròfags (Felten, 1988; Felten, Felten, Carlson i Livnat, 1985; Felten, Overhage, Felten i Schmedtje, 1981; Livnat, Felten, Carlson i Felten, 1985; Williams, Peterson, Shea, Schmedtje, Bauer i Felten, 1981). La major part de cèl.lules immunes, com els limfòcits, els monocits, els granulocits o els mastocits posseeixen receptors adrenèrgics del tipus beta, lligat als sistemes intracel.lulars del segon missatger (en les plaquetes, en canvi, se'n troben del tipus alfa). Les dades anteriors suggereixen, conjuntament, una possible relació entre fibres nervioses i funcions immunes tals com el reconeixement i presentació de l'antigen, l'activació limfocitària i el tràfic limfocitari. Els estudis funcionals mostren, de fet, que la simpatectomia induïda per drogues produeix una marcada disminució de les respostes immunitàries primària i secundària, de l'activitat citotòxica de les cèl.lules T i de les respostes d'hipersensibilitat demorada, alhora que un

increment de la proliferació dels limfòcits B i de l'activitat de les cèl.lules NK (Felten, 1988). Locke, Kraus, Kutz, Edbril, Phillips i Benson (1984), en canvi, han mostrat un increment de l'activitat de les cèl.lules NK després de la injecció de noradrenalina. S'han assenyalat, com funcions de la noradrenalina, la inhibició de la resposta dels limfòcits al lipopolisacàrid (LPS, un mitògen que estimula les cèl.lules B), la citotoxicitat dels macròfags i l'alliberament dels mitjancers dels mastocits (com la histamina), i la potenciació de la formació d'anticossos (Berczi, 1988). Aquestes dades semblen indicar un paper múltiple i complex de la noradrenalina en la modulació de la funció immune. Considerant els circuits que impliquen els nuclis hipotalàmics i el sistema límbic (regions fonamentals en el control de les emocions, no ho oblidem) en la regulació del flux de sortida autonòmic, les connexions autonòmiques noradrenèrgiques amb cèl.lules del sistema immune podrien ser utilitzades pel sistema nerviós central com una via important en la modulació de les respostes immunitàries. Felten i els seus col.laboradors (Felten, 1988; Felten, Felten et al., 1985) també han localitzat terminals nerviosos amb pèptids com la substància P (SP) o el neuropèptid Y a la melsa.

Entre els neurotransmissors que poden servir com intermediaris en una xarxa neuroimmunomoduladora, la investigació ha destacat les catecolamines (adrenalina, l'esmentada noradrenalina, dopamina), la serotonina, l'acetilcolina i els neuropèptids (Antoni, 1987; Berczi, 1988; Hall i Goldstein 1981).

A diferència del que hem vist ocorre en les innervacions catecolaminèrgiques directes de cèl.lules dels òrgans limfoides,

amb un paper destacat de la noradrenalina, és probable que, a nivell sanguini, els leucòcits sols estiguin exposats a l'adrenalina, la principal catecolamina circulant. L'adrenalina inhibeix la resposta limfocitària als antigens i mitògens, la citotoxicitat dels macròfags i la desgranulació dels mastocits i l'alliberament d'histamina. Produeix també leucocitosi, limfocitosi, neutrofilia i eosinofília (increments, respectivament, del nombre de leucòcits, limfòcits, neutròfils i eosinòfils), seguida d'eosinopènia (disminució del nombre d'eosinòfils), efectes que, al menys en part, podrien ser induïts indirectament a través de l'eix ACTH-adrenocortical. Aquests canvis responen a una redistribució dels leucòcits entre les àrees d'emmagatzematge i la circulació (Gader i Cash, 1975).

Algunes dades suggereixen que els efectes de les catecolamines en la funcionalitat immunològica es podrien adaptar, ja que s'ha observat que una exposició prolongada a les catecolamines produeix una disregulació dels receptors beta-adrenèrgics dels leucòcits (Feldman, Limbird, Nadeau, Fitzgerald, Robertson i Wood, 1983). És interessant assenyalar, finalment, que les catecolamines semblen ser especialment sensibles als efectes de l'estrès.

La serotonina, com la histamina, podrien ser substàncies que funcionen com transmissors de senyals tant en el sistema nerviós com en el sistema immunitari (Berczi, 1988) (veure l'apartat 3.3.).

Perl que fa a l'acetilcolina, s'han trobat receptors tant nicotínics com muscarínics en teixit limfoide. Els agents colinèrgics incrementen la síntesi limfocitària d'ARN i de

proteïnes, la proliferació limfocitària induïda per la PHA, l'activitat citotòxica dels limfòcits T, la formació de "rosetes" pels limfòcits T i les reaccions al·lèrgiques, efectes tots ells mitjançats pels receptors muscarínics. Els receptors nicotínics, per la seva part, mitjancen els efectes dels agents colinèrgics en la síntesi de complement pels monocits. Els pacients al·lèrgics semblen presentar una sensibilitat augmentada a l'estimulació colinèrgica (Berczi, 1986a, 1988).

Estudis recents han mostrat també, com abans ja anunciàvem, que diversos pèptids elaborats pel sistema nerviós central i/o perifèric són capaços de modular els fenòmens immunitaris. La SP té un efecte estimulador de la proliferació limfocitària, la producció de limfocines i d'IgA, la desgranulació dels mastocits, i les respostes quimiotàxiques i fagocítiques dels leucòcits polimorfonuclears (PMNs). El calcitonin gene-related peptide (CGRP) produeix, si és injectat en la pell, un intens eritema i vasodilatació, i promou la desgranulació dels mastocits. La somatostatina, en canvi, inhibeix les reaccions inflamatòries al·lèrgiques, la proliferació limfocitària i la secreció d'IgA. El pèptid intestinal vasoactiu (vasoactive intestinal peptide, VIP), finalment, sembla inhibir unes funcions limfocitàries i estimular-ne d'altres. D'altra banda, s'han demostrat connexions entre fibres nervioses i mastocits en la pell i d'altres llocs, alhora que els mastocits mostren receptors per a la SP. En conjunt, les dades indiquen que els neuropèptids poden tenir un paper especialment destacat en els fenòmens inflamatoris aguts associats a al·lèrgies o danys. En aquest sentit, els neuropèptids facilitaríen una reacció neurogènica ràpida en

absència de reconeixement antigènic que implicaria, bàsicament, fibres nervioses sensorials, neuropèptids i mastocits. De forma coherent, s'ha suggerit la seva implicació en l'etiologia de l'artritis reumatoide.

La influència dels pèptids opiacis (alfa i beta-endorfina, leu-encefalina i met-encefalina) en el sistema immunitari és controvertida (Berczi, 1988). La beta-endorfina, un pèptid relacionat amb l'hormona adrenocorticotròpica o corticotropina (ACTH), secretat com aquesta per la glàndula pituïtària, afecta, indubtablement, el sistema immunitari. Com que els addictes als opiacis exògens són immunodeficients, en un principi se suposà que els pèptids opiacis eren immunosupressors. No obstant, la majoria d'estudis, generalment in vitro, sobre els efectes de la beta-endorfina i pèptids relacionats en diversos paràmetres immunitaris mostren resultats variables (Morley, Kay, Solomon i Plotnikoff, 1987; Plotnikoff, Miller i Wybran, 1987). Plotnikoff et al. (1987) han proposat que l'estimulació dels receptors de morfina o μ per aquests pèptids indueix immunosupressió, mentre que l'estimulació dels receptors d'encefalina o δ tendeix a estimular les reaccions immunitàries.

A més d'una manera directa, com hem tractat fins ara, els neurotransmissors poden afectar els processos immunitaris d'una manera indirecta, a través dels seus efectes sobre les secrecions hormonals.

3.2. EFFECTES DE LES HORMONES EN EL SISTEMA IMMUNE

Les hormones, en tant que substàncies sota control nerviós, també poden tenir un paper mitjancer en una xarxa neuroimmunomoduladora (Ahlqvist, 1981; Antoni, 1987; Berczi, 1986a, 1988; Berczi i Kovacs, 1987; MacLean i Reichlin, 1981; Maestroni i Pierpaoli, 1981; Michael i Chapman, 1990). Semblen tenir una implicació important en la immunoregulació:

1. Les hormones hipofisàries, sota control hipotalàmic, com l'ACTH (que indueix la secreció de glucocorticoides o corticosteroides per l'escorça de les glàndules suprarenals), l'hormona del creixement (growth hormone, GH) i la prolactina (PRL).

2. Les hormones sexuals.

3. Les hormones tiroidees.

4. Les hormones tímiques.

3.2.1. Eix ACTH-còrtex adrenal (glucocorticoides)

El 1936 Hans Selye observà que els estímuls nocius que produeixen una "reacció d'alarma" causen una involució aguda del timus i dels ganglis limfàtics en rates intactes, però no en animals adrenalectomitzats (Selye, 1936). Posteriorment s'ha refermat la implicació de l'ACTH en les observacions prèvies: el tractament amb ACTH produeix, efectivament, una atròfia del timus i de la melsa, així com leucopènia i limfopènia, en diverses espècies animals. Aquests efectes es poden mantenir durant llargs períodes pel tractament continu amb grans quantitats d'ACTH o cortisona (un corticosteroide). Tal i com és d'esperar, l'ACTH

no és efectiu en animals adrenalectomitzats, però sí en animals hipofisectomitzats.

Actualment és plenament acceptat, com es desprèn de les línies anteriors, que l'ACTH té un paper altament immunosupressor, i que aquest efecte és mitjançat pels glucocorticoides. Els principals glucocorticoides són el cortisol, en humans, i la corticosterona, en rates i ratolins. Els glucocorticoides són hormones esteroides, com les hormones sexuals, que estudiarem posteriorment. Actuen com potents agents immunosupressors i antiinflamatoris.

Totes les cèl.lules leucocitàries tenen receptors per als glucocorticoides. En tots els vertebrats aquestes hormones influencien el timus, en el qual s'hi troben receptors, explicant els efectes prèviament descrits del tractament amb ACTH sobre aquest.

Els glucocorticoides inhibeixen les funcions cooperadores, supressores i citotòxiques dels limfòcits T, normalment per una disminució de la producció de limfocines, com el factor de creixement de les cèl.lules T (Il-2) i l'interferon (Gillis, Crabtree i Smith, 1979; Gordon i Nouri, 1981). Encara que en menor grau, també els limfòcits B són afectats pels glucocorticoides, deprimint els nivells d'Ig en sèrum. Els glucocorticoides també inhibeixen les funcions de certs tipus de cèl.lules NK, així com les dels monocits i macròfags (metabolisme cel.lular, quimiotaxi, fagocitosi, reaccions citotòxiques, presentació de l'antigen, secreció d'Il-1 i resposta a les limfocines). També tenen efectes adversos sobre els granulocits: a) inhibició de l'alliberament dels mitjancers dels basòfils i

mastocits; b) impediment de la resposta quimiotàxica dels eosinòfils; i c) esdevenen no funcionals els receptors beta-adrenèrgics (que activen l'adenilciclase, incrementant l'AMPC intracel.lular), de Fc (part constant de les Ig; importants en la fagocitosi i en la citotoxicitat mitjançada per cèl.lules dependent d'anticossos), del complement i els receptors quimiotàxics dels neutròfils. Finalment, produeixen leucopènia, limfopènia (primordialment de les cèl.lules T), una reducció del nombre de monocits i un increment del nombre de neutròfils, deguts principalment a una redistribució de les cèl.lules (Dale, Fauci i Wolff, 1974; Fauci i Dale, 1975) (veure les revisions de Berczi, 1986a, 1988; Berczi i Kovacs, 1987; Cupps i Fauci, 1982; Grossman, 1990; Meuleman i Katz, 1985; Michael i Chapman, 1990).

Els glucocorticoides són emprats en pacients receptors de transplantaments, en el tractament de diverses malalties autoimmunitàries i per a alleujar els xocs sèptics (un tipus de reaccions d'hipersensibilitat immediata).

Informes recents han implicat la producció per part dels limfòcits sanguinis d'un factor incrementador dels glucocorticoides, que actuaria a nivell hipofisari, així com hormones tímiques antagonistes de la corticotropina, en la modulació de la resposta immune pels glucocorticoides (Grossman, 1988) (veure apartat 3.3.).

3.2.2. Hormona del creixement (GH)

Algunes línies cel.lulars limfocitàries (IM9) expressen receptors específics amb una alta afinitat per la GH, encara que no es tenen dades convincents de la seva presència en el teixit

limfoide normal. No obstant, nombrosos experiments indiquen la importància de la GH en el desenvolupament del teixit limfoide i en el manteniment de la immunocompetència. La GH sembla tenir un efecte immunoestimulador, tant a nivell d'immunitat cel·lular com humoral. Així, pot antagonitzar la leucopènia i d'altres efectes immunosupressors induïts per l'ACTH i la cortisona. També es considera una hormona estimuladora del timus. No obstant el que hem dit fins ara, la GH podria tenir un efecte immunoinhibidor a concentracions molt altes (Berczi, 1986b; Michael i Chapman, 1990).

3.2.3. Prolactina (PRL)

S'ha informat de la presència de receptors per a la PRL en limfòcits T i B i en monocits/macròfags. La PRL té un paper important en la concentració de cèl·lules productores d'IgA en el teixit mamari lactant i en el manteniment de la immunocompetència cel·lular i humoral. Com la GH (ambdues substàncies són pèptids), el seu efecte és immunoestimulador i és antagonitzat per l'ACTH. Algunes dades indiquen, tanmateix, que nivells molt alts de PRL també poden ser immunoinhibidors.

Berczi (1988) ha suggerit que la PRL i la GH podrien induir la proliferació limfocitària activant el gen c-myc, el qual ha de ser activat prèviament a la divisió cel·lular. S'ha hipotetitzat que el gen c-myc regula els receptors de la superfície cel·lular per als factors de creixement. Algunes dades indiquen, addicionalment, que l'eix ACTH-glucocorticoides és capaç de suprimir l'expressió del gen c-myc.

Recentment s'ha mostrat que la poderosa droga immunosupressora ciclosporina-A, utilitzada en receptors d'òrgans, actua antagonitzant els receptors de PRL dels limfòcits.

Una hormona relacionada amb la PRL, el lactogen placentari, té efectes similars als d'aquesta en la funció immune (Berczi, 1986a, 1988; Berczi i Kovacs, 1987; Michael i Chapman, 1990).

3.2.4. Hormones sexuals

Encara que no està clar si les gonadotropines (hormona luteinizant, LH, i hormona estimulant del fol·lícul, FSH) influencien significativament la funció immune (Michael i Chapman, 1990), sí sembla ben establert que el paper immunomodulador de les hormones esteroides sexuals. Els limfòcits i les cèl·lules del timus i de la bursa de Fabricius presenten receptors per als estrògens i andrògens (Berczi, 1988; Berczi i Kovacs, 1987). En el cas particular de la progesterona, encara que s'ha proposat l'existència de receptors específics, sembla actuar a través dels receptors de glucocorticoides. De fet, els altres estrògens i andrògens també es poden combinar amb els receptors de glucocorticoides dels limfòcits, afectant així les seves funcions.

Els estrògens poden funcionar com immunoestimuladors o com immunoinhibidors, depenent de variables com la concentració d'estrògens, el sexe dels subjectes o la resposta immune concreta que és avaluada. Reconeixent la provisionalitat de les investigacions realitzades fins el moment, els estrògens (per exemple, l'estradiol) semblen tenir un paper immunoestimulador

de les respostes humorals (com la síntesi d'anticossos) i inhibidor de les respostes immunes mitjançades per cèl.lules (per exemple, la resposta limfocitària als mitògens, el rebuig d'injerts, les respostes d'hipersensibilitat demorada o l'activitat NK) (Berczi, 1988; Grossman, 1984, 1985, 1990; Michael i Chapman, 1990). Els estrògens també poden modular l'alliberament de les hormones tímiques i produir limfopènia. L'activitat potenciadora de la producció d'anticossos de l'estradiol podria ser mitjançada pel seu efecte depressor de l'alliberament d'un factor tímic sèric de naturalesa peptídica responsable de l'activitat de les cèl.lules T supressores, que normalment inhibeixen la maduració de les cèl.lules B i la producció d'anticossos (Grossman, Sholiton i Roselle, 1982).

La testosterona, en canvi, antagonitza els efectes dels estrògens, considerant-se immunosupressora (Grossman, 1988).

L'estradiol regula la secreció d'IgA en el tracte genital femení. La testosterona afecta la secreció d'Ig per la glàndula lacrimal. Com la PRL, l'estradiol i la progesterona semblen tenir un paper en el desenvolupament de la immunitat mamària, havent-se suggerit inicialment un paper immunosupressor per a la progesterona. L'acció immunosupressora de la progesterona (per exemple, de la resposta blastogènica limfocitària) podria ser deguda a un efecte potenciador de l'activitat de les cèl.lules T supressores. Els alts nivells de progesterona durant l'embaràs semblen prevenir el rebuig del fetus per la mare, alhora que incrementen el seu risc de malaltia (Berczi, 1988; Berczi i Kovacs, 1987; Grossman, 1988; Michael i Chapman, 1990).

En general, les dades indiquen que les femelles mostren millors respostes immunitàries que els mascles, tot i que els mecanismes subjacents en el dimorfisme sexual immunològic romanen obscurs. D'altra banda, mostren una major incidència de malalties autoimmunes (Michael i Chapman, 1990).

3.2.5. Eix pituïtària-tiroides

Les hormones tiroidees no tenen un paper immunoregulator primari, sinó que més aviat afecten la immunitat indirectament, potser a través d'alteracions metabòliques. S'ha suggerit també que la funció tiroidea pot modular l'activitat endocrina del timus. Com que el factor hipotalàmic "hormona alliberadora de tirotropina" (thyrotropin releasing hormone, TRH), regulador de la secreció per part de la pituïtària de l'hormona estimulant del tiroides (thyroid-stimulating hormone, TSH), també estimula la secreció de PRL, les anormalitats en la funció tiroidea, en presència d'un mecanisme regulador hipotalàmic intacte, encara poden afectar indirectament les reaccions immunitàries a través de canvis en la secreció de PRL (Berczi, 1988).

3.2.6. Hormones tímiques

La glàndula tímica, a més d'actuar com a lloc de maduració i proliferació dels limfòcits T i com a reserva de limfòcits, funciona com un òrgan endocrí. Per al desenvolupament d'aquestes funcions, secreta diversos factors hormonals tímics, com la timulina, la timopoiatina, el factor humoral tímic, la timoestimulina i la timosina. La fracció 5 de la timosina (Tf5), l'hormona tímica millor caracteritzada, consisteix, de fet, en

una família de quaranta o més hormones peptídiques. Pot actuar sobre la medul·la òssia, el teixit limfoide perifèric i el propi timus. La seva funció és influenciar diferents punts del procés de maduració des de les cèl·lules mare indiferenciades de la medul·la òssia vers les cèl·lules T cooperadores i supressores. Aquest efecte tenen, per exemple, les timosines β_3 , β_4 , α_1 i α_7 de la Tf5 (Low i Goldstein, 1984). Altres efectes de la timosina α_1 són la inducció de factor inhibidor de la migració i d'interferon, la modulació de l'activitat citotòxica de les cèl·lules NK, la modulació de l'expressió dels receptors de glucocorticoides dels timocits i l'estimulació de la immunitat viral i tumoral. Relacionades amb la timosina α_1 estan la protimosina α , possible precursor d'aquella, i la paratimosina α , potser antagonista de la protimosina α i la timosina α_1 . Pel que fa a la timosina β_4 , i al marge de la seva esmentada influència en la maduració de les cèl·lules T, pot estimular la producció de limfocines com el factor estimulador de colònies, la Il-2, el factor inhibidor de la migració o els interferons α i gamma en presència d'antígens o mitògens (Michael i Chapman, 1990).

S'ha estudiat la utilitat clínica de la Tf5 en el tractament d'immunodeficiències primàries, SIDA, càncer, malalties autoimmunes i al·lèrgies, amb resultats esperançadors (Low i Goldstein, 1984; Michael i Chapman, 1990).

El timus interactua amb els eixos hipotàlamo-pituitari-gonadal, -adrenal, -tiroidal, -GH i -PRL en la regulació del sistema immunitari (Grossman, 1988, 1990; Michael i Chapman, 1990). Així, per exemple, la timosina β_4 estimula l'alliberament

per part de l'hipotàlem d'hormona alliberadora de gonadotropines (gonadotropin-releasing hormone, GnRH), la qual, al seu torn, estimula la pituitària a secretar LH i FSH. Aquestes estimularan la producció d'hormones esteroides sexuals per les gònades, amb els efectes prèviament descrits sobre la immunitat.

3.3. LES INFLUÈNCIES NEUROENDOCRINES DEL SISTEMA IMMUNITARI

Anteriorment (Apartat 3.1.) hem assenyalat que substàncies com la serotonina o la histamina semblen funcionar com transmissors de senyals tant en el sistema nerviós com en el sistema immunitari. Altres substàncies compartides pels teixits neurohormonals i limfoides, amb bioactivitat demostrada en ells en alguns casos, són: l'ACTH, l'endorfina, la met-encefalina, la gonadotropina coriònica (chorionic gonadotropin, CG, una substància similar a la LH), la LH, la FSH, la PRL, la TSH, la somatostatina, l'oxitocina, la vasopressina arginina, les neurofisines, la bombesina, la Il-1 i la Il-3. Ambdós sistemes semblen posseir receptors per a elles (Blalock, Harbour-McMenamin i Smith, 1985; Blalock, 1984, 1989; Dion i Blalock, 1988). No obstant, no està clar si aquestes molècules estan estretament relacionades o són idèntiques, ni si funcionen com a missatgers intersistèmics i/o interns.

Tenen significació fisiològica in vivo les hormones neuroendocrines sintetitzades per les cèl.lules immunitàries? En suport d'aquesta concepció, s'ha demostrat, per exemple, que en ratolins hipofisectomitzats (sense producció neuroendocrina d'ACTH, per tant) infectats per virus hi ha una generació

immunològica d'ACTH (en la melsa, per exemple) suficient per a produir increments dels nivells de corticosterona circulant (Smith, Meyer i Blalock, 1982).

Existeixen dades (Besedovsky i Sorkin, 1981; Hall i O'Grady, 1989), doncs, que indiquen, efectivament, que no sols el sistema neuroendocrí és capaç de modular el sistema immunitari, sinó que també substàncies "immunotransmissores" produïdes per les cèl.lules d'aquest darrer (com les hormones neuroendocrines i limfocines dalt esmentades) poden, al seu torn, modular l'activitat neuroendocrina.

Alguns mitjancers immunitaris poden influenciar l'alliberament de diverses hormones pituitàries, com l'ACTH, l'endorfina, la GH, la PRL i les gonadotropines i afectar el funcionament de glàndules endocrines com les adrenals, la tiroides, les gònades o les illetes de Langerhans. Aquests efectes són mitjançats per les hormones tímiques, la Il-1 i l'interferon- α (Berczi, 1986a, 1988; Berczi i Kovacs, 1987). També els anticossos poden mitjançar les interaccions immunoneuroendocrines. Així, la part Fc de les Ig es pot acoblar a les cèl.lules productores d'ACTH de la pituitària (Besedovsky, Del Rey i Sorkin, 1985).

El sistema immunitari pot també influenciar el teixit nerviós i les funcions cerebrals causant febre, modulant el somni o, fins i tot, modificant el comportament, com suggereixen estudis recents amb ratolins de soques propenses a malalties autoimmunes (Ader, Grotta i Cohen, 1987; Grotta, Ader i Cohen, 1987). Alguns missatgers intersistèmics identificats en aquest sentit són la Il-1, l'interferon- α , l'anafilatoxina C5a i la

neuroleucina (Berczi, 1986a, 1988; Besedovsky i Del Rey, 1987; Besedovsky, Del Rey i Sorkin, 1985). Besedovsky i els seus col.laboradors (Besedovsky, Del Rey i Sorkin, 1985; Besedovsky, Del Rey, Sorkin, Da Prada, Burri i Honegger, 1983) han mostrat en rates que durant les respostes immunitàries hi ha, probablement degut a un factor mitjancer alliberat per les cèl.lules immunitàries, una inhibició de la síntesi de noradrenalina en l'hipotàlem i un conseqüent augment de la taxa de dispar de neurones del nucli ventromedial de l'hipotàlem, amb un increment dels nivells de glucocorticoides. De manera aclaridora, paral.lelament han mostrat in vitro que els limfòcits estimulats amb ConA alliberen al medi de cultiu una factor (glucocorticoid-increasing factor, GIF) que augmenta els nivells de corticosterona en rates (Besedovsky, Del Rey, Sorkin, Lotz i Schwulera, 1985). Posteriorment, s'ha vist que aquest factor podria ser Il-1 i que actua com un factor alliberador de corticotropina (Breder, Dinarello i Saber, 1988; Dion i Blalock, 1988). Besedovsky, Del Rey i Sorkin (1985) han suggerit per a aquest circuit un paper moderador de l'expansió clonal en resposta a l'antigen.

Besedovsky, Del Rey i Sorkin (1985) informen també que l'exposició antigènica indueix una disminució dels nivells de noradrenalina en els òrgans limfoides (innervats, recordem-ho, per fibres noradrenèrgiques simpàtiques). Així mateix, indiquen que els limfòcits T poden influenciar el desenvolupament de la innervació simpàtica noradrenèrgica de la melsa.

S'ha mostrat que certs tractaments immunològics, com l'administració d'interferon per al tractament del càncer, tenen efectes neurològics (Smedley, Katrak, Sikora i Wheeler, 1984).

De fet, el sistema immunitari pot influenciar tot l'organisme en interès de la defensa de l'hoste, per exemple, fent que el fetge produeixi proteïnes de fase aguda, induint protelisi en els músculs o afectant el metabolisme ossi (Berczi, 1988).

Tot plegat ens convida a considerar el sistema immunitari en interacció regulatòria i funcional amb la resta de tot l'organisme en el manteniment de l'homeostasi, més aviat que com una entitat autònoma autoregulada. Com han escrit Spector i Korneva (1981), el més probable és que els sistemes nerviós central i immunitari es controlin i influeixin mútuament, en una interacció dinàmica i permanent. Més recentment, Jankovic i Spector (1986), en una àmplia revisió del tema, conclouïen de manera similar que "els sistemes nerviós, immunitari i endocrí es troben inextricablement interconnectats a través de nombrosos circuits amb retroalimentació" (p. 204).

4. APRENTATGE DE RESPOSTES IMMUNOLOGIQUES

Una vegada hem estudiat el sistema reactiu biològic immune (Capítol 2) i les seves interconnexions bidireccionals amb el sistema neuroendocrí (Capítol 3), és el moment de preguntar-nos si la interacció d'un organisme total amb el seu medi pot originar noves modalitats de resposta immune deslligades funcionalment de la reactivitat biològica invariant filogenèticament determinada (això és, respostes "apreses", condicionals, les quals incrementarien la capacitat d'adaptació de l'organisme). En aquest apartat estudiarem, fonamentalment, si la reactivitat immunològica específica enfront d'una determinada estimulació immunomoduladora pot expandir-se sistemàticament a formes i modalitats d'estimulació ("neutrals") que no produeixen l'esmentada reactivitat des d'un punt de vista exclusivament biològic, essent aquest "deslligament funcional" de la resposta conseqüència de la història d'interacció de l'organisme individual amb circumstàncies situacionals que comprenen relacions consistents entre esdeveniments (Ribes i López, 1985). En definitiva, es tracta d'explorar l'aplicabilitat del principi de condicionament clàssic o pavlovià a les respostes immunològiques ("immunomodulació condicional o pavloviana"). Aquesta atractiva possibilitat permetria mostrar la generalitat dels processos d'aprenentatge i condicionament en un subsistema biològic tradicionalment considerat com autònom en la regulació i desenvolupament de les seves funcions.

Amb tot això ens aventurem ja pròpiament en el camp de la modulació psicològica de la funció immune, que en general es coneix amb el nom de "psiconeuroimmunologia" (Ader, 1980, 1981a; Ader, Cohen i Felten, 1987). També s'han proposat, amb diferents matisos restrictius, termes com "immunologia conductual" (Locke i Hornig-Rohan, 1983), "psicoimmunologia" (Solomon, 1985) o "immunopsiquiatria" (Jankovic, 1985), i el concepte "neuroimmunomodulació" (NIM) (Spector, 1989; Spector i Korneva, 1981) per a emfasitzar l'estudi de les intercomunicacions entre els sistemes nerviós, endocrí i immune.

4.1. IMMUNOMODULACIO CONDICIONAL

4.1.1. Antecedents històrics

Abans d'entrar en el camp modern de la psiconeuroimmunologia, considerem interessant revisar alguns treballs pioners d'investigadors soviètics que, ja en la dècada dels anys vint, van aconseguir les primeres dades experimentals que mostren la possibilitat de condicionament pavlovià de respostes immunològiques, malgrat les lògiques limitacions metodològiques.

El 1928 Metalnikov i Chorine publicaren un treball titulat "Paper dels reflexos condicionals en la formació d'anticossos", que té com antecedents un altre treball dels mateixos autors publicat a la revista de l'Institut Pasteur de París (Metalnikov i Chorine, 1926) i la seva replicació amb èxit per Vygodchikoff i Barykini (1927) a l'Institut Microbiològic de Moscou.

Metalnikov i Chorine (1926) consideren les reaccions immunològiques "reflexos interns molt complexos" (p. 894) de tipus incondicional (resposta incondicional, RI). L'associació d'un estímul extern -inicialment estímul neutral (En)- amb l'administració d'un antigen -estímul incondicional (EI)- originaria reaccions immunològiques condicionals (resposta condicional, RC) a l'estímul extern (ara ja estímul condicional, EC). D'acord amb aquesta hipòtesi, en el treball esmentat (Metalnikov i Chorine, 1928) injectaren intraperitonealment (i.p.) a conills 2 ml diaris d'una emulsió escalfada de vibrions de còlera (un antigen específic, com EI) durant dues setmanes consecutives. Cada injecció era precedida, durant 1-2 min, per l'escalfament d'una orel·la a 50-55°C o pel rascat d'una zona concreta del costat de l'animal (En-EC). A les tres setmanes d'acabada aquesta fase, es determinà el títol d'anticossos en sang i, a continuació, s'administrà a dos dels subjectes l'En-EC habitual, deixant d'administrar-se a un tercer subjecte de control. Durant els dies següents, s'avaluà el títol d'anticossos, trobant-se que assolía el seu màxim als cinc-sis dies de l'estimulació en els animals experimentals (RC), romanent estable en el subjecte de control. Els mateixos autors replicaren l'experiment amb resultats igualment exitosos utilitzant el so d'una trompeta com En-EC.

En d'altres treballs (Metalnikov i Chorine, 1926) obtingueren també RCs com leucocitosi i respostes inflamatores inespecífiques usant activadors de la immunitat inespecífica com EIs (per exemple, tapioca).

En un treball de la mateixa època, Nicolau i Antinescu-Dimitriu (1929) van sotmetre diàriament durant tres setmanes cinc conillets d'Indies a un estímul tèrmic seguit per la injecció d'una emulsió de tapioca i a un altre cinc a un estímul somatosensorial seguit per la injecció d'un altre antigen. Després de tres setmanes més de descans, es presentà a quatre subjectes de cada grup l'estimulació "condicional" sola, examinant-se mostres d'exsudat peritoneal extretes immediatament abans i a les 3, 6 i 24 h. També s'obtingueren mostres dels dos subjectes de control. Es trobaren increments de cèl·lules polimorfonuclears (PMNs) en tots els subjectes. Així doncs, els resultats coincideixen amb els dels treballs anteriors de Metalnikov i Chorine en els subjectes experimentals, però no en els controls. Ader (1981b) ha suggerit que aquest efecte podria ser degut a l'adquisició de propietats condicionals, al marge de la voluntat dels investigadors, de la introducció de la agulla hipodèrmica per a obtenir l'exsudat peritoneal. Com assenyala Bayés (1989), és interessant la coincidència d'aquesta explicació amb l'anàlisi experimental que realitza Herrnstein (1962) de l'"efecte placebo" com una RC (veure Ader, 1988, 1989a).

Anys més tard, Pelts (1955), després d'haver observat en gossos i conills que l'aplicació d'una descàrrega elèctrica cutània (EI) incrementa la funcionalitat fagocítica dels leucòcits i la secreció d'anticossos (RI), l'aparellà al so d'una campana (En-EC). Després del període de condicionament, la funcionalitat fagocítica leucocitària enfront de l'EC fou similar a la produïda per l'EI.

Strutsovskaya (1953) observà canvis condicionals en la funcionalitat fagocítica en catorze nens de cinc a vuit anys d'edat que es recuperaven de patir l'escarlatina. Durant quatre dies consecutius, administrà a cada nen una injecció intramuscular de 3 ml d'immunoglobulines (Ig) com EI activador de la immunitat inespecífica, avaluant la funcionalitat fagocítica 3 h abans i 3 h després. Al cinquè dia, els administrà una injecció salina. A diferència dels subjectes de control, que havien rebut una solució salina en totes les ocasions, els subjectes experimentals mostraren un increment en la funcionalitat fagocítica a l'administrar-los la injecció salina. Una persona desconixedora del protocol, no hauria parlat d'un sorprenent "efecte placebo"? En aquest sentit, creiem que molts fenòmens tradicionalment descrits com "efectes placebo" poden ser explicats per una història prèvia de condicionament, en què un En -placebo- ha adquirit propietats immunomoduladores condicionals -"efecte placebo" (RC)- per la seva associació amb un determinat antigen o fàrmac immunomodulador (EI).

A Ader (1981b) hom pot trobar una revisió històrica detallada dels nombrosos treballs realitzats per investigadors de països socialistes que donen suport a la hipòtesi de la condicionabilitat de les respostes immunològiques inespecífiques i específiques, usant ratolins, rates, conillets d'Indies, conills, gossos, bous i humans com subjectes, i EIs com tapioca, gammaglobulines, sèrum de cavall, virus, vacunes bacterianes, albúmina, eritròcits i paràsits com la malària. Dissortadament, els seus resultats van romandre aïllats del corrent contemporani principal de la ciència occidental.

L'any 1964 suposa, en cert sentit, i des d'un altre punt de vista, el descobriment del tema pels científics occidentals, amb l'aparició de l'article de Solomon i Moos (1964) titulat "Emocions, immunitat i malaltia: una integració teòrica especulativa" -un subtítol que, com ha indicat el mateix Solomon (1985), avui resultaria innecessari-, basat fonamentalment en la investigació clínica de l'artritis reumatoide (veure el capítol 5).

4.1.2. Treballs actuals

Malgrat el treball citat de Solomon i Moos (1964), caldrà esperar deu anys més perquè, en un cas de serendipity, Ader i Cohen (1975), de la Universitat de Rochester (Nova York), recullin les dades experimentals que constituïran, en bona part, el punt de partença per al ràpid desenvolupament assolit per la psiconeuroimmunologia en els països occidentals en els darrers quinze anys. Bona prova d'aquesta ràpida expansió és el fet que, l'any 1983, Locke i Hornig-Rohan (1983) recollien ja prop de mil cinc-cents referències sobre el tema.

L'any 1974, Ader i Cohen (Ader, 1974) estaven estudiant els efectes de la variació del volum d'una solució de sacarina en l'adquisició i extinció d'una aversió gustatòria condicional (una situació d'evitació passiva). Per a això, administraven a rates injeccions i.p. de ciclofosfamida (CY) -l'EI aversiu- 30 min després que ingerissin 1, 5 o 10 ml de la solució de sacarina (En-EC). Com s'esperava, la magnitud i la resistència a l'extinció de la RC van ser directament proporcionals al volum de solució consumida en l'associació única. Tanmateix, de forma

completament imprevista, alguns dels subjectes moriren durant l'extinció, en la qual els animals eren reexposats a la solució de sacarina cada tres dies; els primers en morir foren aquells que havien ingerit el major volum de la solució edulcorada (i que, per tant, presentaven una major magnitud de l'aversion condicional a la sacarina). La transcendència d'aquestes observacions no aparegué als ulls dels investigadors fins després d'acabar l'experiment. En efecte, tot i que la CY s'havia usat pels seus efectes aversius, posseeix també propietats immunosupressores, cosa que suggeria que, durant l'extinció, els animals havien reaccionat amb immunodepressió o immunosupressió condicional, la qual cosa els hauria fet vulnerables als nombrosos microorganismes patògens que, en circumstàncies normals, són eliminats pel sistema immunitari.

Després de reflexionar sobre els resultats anteriors, Ader i Cohen (1975, 1981, 1985; Ader, Cohen i Bovbjerg, 1982) realitzaren una sèrie d'experiments elegantment dissenyats dirigits a verificar explícitament la seva hipòtesi. Per exemple, en un d'aquests primers experiments, després d'adaptar gradualment rates a consumir la seva racció diària d'aigua en un període de 15 min, sempre a la mateixa hora, formaren tres grups:

1. Grup experimental (sacarina + CY): ingeriren una solució de sacarina, en l'hora i període habituals, seguida d'una injecció i.p. de CY.

2. Grup control general (aigua + CY): consumiren aigua seguida d'una injecció de CY.

3. Grup placebo (aigua + salina): reberen aigua i, a continuació, una injecció salina.

En d'altres experiments, s'inclouen un grup que rep la solució de sacarina i la injecció de CY de forma no contingent o un grup placebo al qual s'administren la solució de sacarina i una injecció salina.

Als tres dies d'aquesta sessió única, tots els subjectes foren injectats i.p. amb un antigen (eritròcits de multó, SRBC). 30 min després, els subjectes del grup experimental foren subdividits a l'atzar en quatre grups:

1.1. Subgrup incondicional (aigua + CY): ingeriren aigua seguida d'una injecció de CY.

1.2. Subgrup control de l'estímul condicional (aigua + salina): se'ls donà aigua i, tot seguit, una injecció salina.

1.3. Subgrup condicional 1 (sacarina + salina): consumiren la solució de sacarina seguida d'una injecció salina.

1.4. Subgrup condicional 2 [(sacarina + salina) x 2]: reberen el mateix tractament que el subgrup condicional 1 i, tres dies més tard, una nova administració de solució de sacarina i injecció salina. (En altres experiments s'inclou un subgrup que sols és reexposat a la sacarina tres dies després de la immunització).

Els animals no sotmesos a condicionament del grup control general eren exposats a la solució de sacarina paral·lelament que els subgrups condicionals.

Als sis dies d'administrar l'antigen, s'extragueren mostres de sang a fi d'avaluar la resposta d'anticossos, amb resultats inambigus: a) el títol d'anticossos màxim corresponia al grup placebo, que en cap moment rebé la droga immunosupressora, i el mínim al subgrup incondicional, com a conseqüència de la injecció

de CY poc després de la de l'antigen; b) el grup control general i el subgrup control de l'EC mostraven els efectes residuals de la CY administrada tres dies abans que l'antigen, amb títols una mica inferiors als del grup placebo; c) finalment, en els subgrups condicionals 1 i 2 apareixien clarament els efectes de la immunosupressió condicional, majors en el subgrup condicional 2, en el qual s'havia repetit la reexposició. L'associació de la ingesta d'una solució de sacarina amb l'administració d'un fàrmac immunosupressor havia conferit a la solució edulcorada la propietat de provocar una resposta immunodepressora.

Usant dissenys similars, Rogers, Reich, Strom i Carpenter (1976) i Wayner, Flannery i Singer (1978) obtingueren, essencialment, els mateixos resultats.

Ja que la magnitud dels canvis immunològics condicionals observats és relativament petita, Engel (1985) ha suggerit, en un comentari crític als treballs d'Ader i Cohen, que això podria ser degut a l'edat dels subjectes utilitzats. Amb subjectes d'edat avançada, en els quals la resistència immunològica es troba disminuïda, probablement els canvis serien majors, cosa que, segons Engel (1985), podria estar relacionada amb l'augment de morbiditat i mortalitat que s'observa en la vellesa. Elkins (1985), per la seva banda, basant-se en la gran variabilitat individual que s'observa en els experiments de condicionament d'aversions gustatòries, suggereix que es podria eliminar una de les fonts de variància dels experiments d'Ader i Cohen si s'aconsegüís, mitjançant la cria selectiva, una soca altament condicionable.

Posteriorment, s'han observat RCs d'immunosupressió d'anticossos en rates i ratolins en resposta a un antigen independent de les cèl.lules T (Cohen, Ader, Green i Bovbjerg, 1979) i en experiments amb ECs diferents (Ader i Cohen, 1985); també s'han mostrat en estudis en els quals es mesuren les cèl.lules formadores de plaques de la melsa (PFCs) (Gorczynski, Macrae i Kennedy, 1984; McCoy, Roszman, Miller, Kelly i Titus, 1986). El fenomen ha estat confirmat usant un EC associat a una estimulació estressant (EI) per a deprimir la resposta PFC en ratolins (Sato, Flood i Makinodan, 1984). La immunosupressió condicional pot atenuar la inflamació artrítica en rates (Klosterhalfen i Klosterhalfen, 1983).

Bovbjerg, Ader i Cohen (1982) demostraren que, com la immunitat humoral, la immunitat mitjançada per cèl.lules és susceptible de condicionament pavlovià. Així, les rates que reberen una exposició conjunta a solució de sacarina i CY mostraren, al presentar-los set setmanes després la sacarina sola, una supressió de la resposta de rebuig d'un injert (GVH) realitzat en aquest mateix darrer moment equivalent a la dels subjectes que havien rebut tres injeccions de la droga immunosupressora. Quan es van introduir reexposicions a l'EC no reforçades entre el condicionament i l'estimulació immunogènica s'observà que l'extinció de la RC immunosupressora estava en funció del nombre de presentacions no reforçades de l'EC (Bovbjerg, Ader i Cohen, 1984). Kusnecov, Sivyer, King, Husband i Clancy (1983) aparellaren una solució de sacarina amb la injecció d'un immunosupressor de la funcionalitat dels limfòcits T (sèrum antilinfocitari, un immunosupressor més aviat biològic

que farmacològic), obtenint el condicionament d'aquest efecte. Gorczynski, Kennedy i Ciampi (1985) han mostrat en ratolins un impediment condicional de la immunitat antitumoral, el qual és revertit pel la cimetidina, un antagonista dels receptors d'histamina de tipus II de les cèl.lules T supressores. O'Reilly i Exon (1986), finalment, han obtingut el condicionament de la supressió de la resposta de les cèl.lules natural killer (NK), amb CY com EI.

Gorczynski, Macrae i Kennedy (1982), entre d'altres, han mostrat que també és possible condicionar pavlovianament increments en la reactivitat immunològica (podríem parlar d'immunoestimulació o immunocompetència condicional). En l'experiment citat, la presentació de senyals prèviament associats a la realització d'un injert cutani al·logènic provocà en ratolins un augment condicional del nombre de cèl.lules T citotòxiques en sang. Ghanta, Hiramoto, Solvason i Spector (1985), per la seva part, utilitzaren com En-EC olor a càmfora i com EI àcid polinosínic-policítidílic (Poly I:C), el qual incrementa l'activitat de les cèl.lules NK. Realitzaren nou sessions d'aparellament i una sessió final de prova consecutives, separades entre si 72 h, en la qual l'exposició a l'olor a càmfora provocà un increment condicional significatiu de l'activitat NK. Bovbjerg, Cohen i Ader (1987) mostren un millorament condicional de la reacció d'hipersensibilitat demorada a SRBC en ratolins. Russell, Dark, Cummins, Ellman, Callaway i Peeke (1984) han condicionat pavlovianament l'alliberament d'histamina. Per últim, MacQueen, Marshall, Perdue, Siegel i Bienenstock (1989) han condicionat increments

d'un mitjancer específic de la funció dels mastocits de les mucoses.

Tot i que la major part d'investigacions adopten el paradigma d'aversion condicional al gust, amb una droga immunomoduladora com EI, el fenomen no es limita a les RCs immunofarmacològiques: recordem, en aquest sentit, que s'han obtingut efectes condicionals amb antigens com EIs (Gorczynski *et al.*, 1982; MacQueen *et al.*, 1989); o que s'han condicionat els efectes immunològics de l'estrès (Lysle, Cunnick, Fowler i Rabin, 1988; Sato *et al.*, 1984; Zalcmán, Richter i Anisman, 1989).

En conjunt, els nombrosos treballs experimentals realitzats documenten l'adquisició i extinció de RCs immunes mitjançades per anticossos, mitjançades per cèl·lules i de defensa inespecífica de l'hoste, tant en sentit de supressió com de millorament, i usant diferents EIs, ECs, paradigmes de condicionament, antigens i mesures de la resposta immune (veure la revisió d'Ader i Cohen, en premsa).

4.1.3. Treballs en humans

A les anteriors podem afegir encara un grup d'investigacions experimentals que estudien la possibilitat de condicionament pavlovià de la reactivitat immunològica en humans. En aquest sentit, existeixen dades clíniques ja antigues coherents amb les aportades anteriorment, procedents del laboratori animal. Smith i Salinger (1933), per exemple, citen que Osler descriu el cas d'una pacient que patia atacs asmàtics quan li mostrava una rosa artificial. Hill (1930), per la seva part, observà que la fotografia d'un camp de fenc produïa atacs de febre en alguns

subjectes. En conjunt, les observacions i investigacions clíniques recolzen la hipòtesi d'un component psicològic en les reaccions d'hipersensibilitat immediata, com l'asma (Bayés, 1987a, 1989; De Araujo, Dudley i van Asdel, 1972; Purcell, Thurnbull i Bernstein, 1962), així com en diverses afeccions dermatològiques, trastorns en els quals els mecanismes immunològics hi tenen una implicació fonamental.

Fonamentant-se en els estudis realitzats en mamífers inferiors i en un treball ja antic de Black, Humphrey i Niven (1963), Smith i Salinger (1983) han estudiat la possibilitat de condicionar pavlovianament les reaccions d'hipersensibilitat demorada de la pell en humans. En el seu treball, Black et al. (1963) havien mostrat que, sotmetent els subjectes a suggestió hipnòtica, era possible inhibir la reacció cutània a la tuberculina, tal com s'observa en la prova clínica de Mantoux.

Smith i McDaniel (1983) exposaren cadascun dels set subjectes voluntaris a la prova de la tuberculina sis vegades a intervals d'un mes. En les cinc primeres sessions, una infermera, que desconeixia el protocol experimental, injectava en un dels braços de cada subjecte -sempre el mateix- una substància procedent d'un vial de color verd (tuberculina) i en l'altre una substància procedent d'un vial de color vermell (solució salina). En la sisena sessió, el contingut dels vials s'invertí sense coneixement de la infermera. El tractament amb solució salina -placebo- no produí cap reacció, però la injecció de tuberculina provocà un eritema i una induració significativament inferiors a l'estable nivell de resposta obtingut en les sessions precedents. Ader i Cohen (1985) han assenyalat que és possible

que usant una altra estratègia s'hagués obtingut també una resposta d'immunoestimulació condicional.

Bovbjerg, Redd, Maier, Holland, Lesko, Niedzwiecki, Rubin i Hakes (1990) han realitzat recentment un estudi amb vint dones que rebien quimioteràpia cíclica mensual per al tractament de càncer d'ovaris. Els investigadors han comparat les nàusees i la resposta de proliferació limfocitària a mitògens estimuladors de les cèl.lules T a l'hospital, abans de la quimioteràpia, i a casa, uns dies abans. A l'hospital s'observen més nàusees i una menor resposta als mitògens, sense relació amb un increment de l'ansietat. Els autors consideren que el repetit aparellament d'estímul hospitalaris amb la quimioteràpia, que té coneguts efectes secundaris emètics i immunosupressors, originaria les nàusees i immunosupressió anticipatòries condicionals observades.

4.1.4. Implicacions

Com han assenyalat Ader i Cohen (1982), encara que el condicionament del sistema immunològic sembla un fet establert, la magnitud relativament petita dels canvis obtinguts deixa l'interrogant del seu impacte biològic, de les seves implicacions per a la salut i la malaltia. A fi de contestar, en part, aquesta pregunta van idear l'experiment que tot seguit descrivim.

Ader i Cohen (1982) utilitzaren com subjectes ratolins femella de la soca híbrida Nova Zelanda, els quals desenvolupen espontàniament una malaltia autoimmunitària letal -lupus eritematós sistèmic-, el desenllaç de la qual es pot retrassar mitjançant l'administració de drogues immunosupressores, com la CY. Els proporcionaren com beguda, una

vegada a la setmana durant vuit setmanes, una solució de sacarina en comptes d'aigua. Un grup de ratolins rebé després de cada presentació de sacarina una injecció de CY, tractament que retrassà l'inici i desenllaç de la malaltia. Un segon grup rebé la droga la meitat de les vegades que es presentà la sacarina (en la resta d'ocasions se'ls injectà salina). Un tercer grup rebé el mateix nombre d'injeccions de CY que l'anterior, però de forma no contingent a la ingesta de solució de sacarina. Mentre que la taxa de desenvolupament de la malaltia i el temps de vida dels ratolins del tercer grup no diferien dels d'un grup de control que no rebé la droga en cap moment, ambdós eren significativament superiors en els ratolins del segon grup. De fet, en aquests el temps de supervivència no diferia del dels animals que havien rebut una dosi doble de CY. Així doncs, encara que la droga s'usava en una quantitat acumulada que normalment tindria un impacte petit en el curs de la malaltia, els animals del grup condicional mostraven demores significatives en l'inici de la malaltia i en mortalitat.

Estudis preliminars d'extinció indicaven que, quan s'interrompia la quimioteràpia, la taxa de mortalitat dels ratolins del primer grup (sotmesos inicialment, des d'un punt de vista conductual, a un programa de reforçament continu o del 100%) que ara continuaven essent exposats setmanalment a l'EC no diferia de la d'aquells que continuaven rebent la droga activa, essent significativament major que la dels animals que ara eren privats tant de l'EC com de la droga (Ader, 1985a, 1989a).

Klosterhalfen i Klosterhalfen (1983) han demostrat, en un treball citat prèviament, de manera similar, que la presentació

de diversos aparellaments de sacarina i CY atenua, en part degut als efectes del condicionament, el desenvolupament de l'artritis induïda experimentalment. Gorczynski et al. (1985), per la seva part, han mostrat l'impacte biològic de les RCs immunosupressores alterant la mortalitat deguda a un plasmacitoma transplantat per la reexposició a un EC prèviament aparellat amb CY.

Segons Ader i Cohen (1985; Ader, 1989a), aquests resultats recolzen la idea que "la introducció de programes de reforçament farmacoterapèutic parcial pot capacitar el metge per a mantenir un estat fisiològic dins dels límits normals amb una quantitat acumulada de droga activa inferior a l'habitualment usada" (p. 391), disminuint tant el risc de iatrogènia (cosa que, incidentalment, en alguns casos pot augmentar el compliment de les prescripcions terapèutiques), com possibles problemes de dependència, com les despeses econòmiques. D'altra banda, els assaigs amb drogues haurien d'afegir als grups habituals, que reben la droga activa (programa de reforçament del 100%) o placebo (programa de reforçament del 0%), d'altres que rebessin droga i placebo (segons programes de reforçament parcial). Encara més: al suspendre's un règim farmacoterapèutic, caldria comparar els subjectes que deixen de rebre qualsevol medicació amb subjectes que continuen rebent un placebo (EC) prèviament associat a la droga activa. Pot ser heurísticament útil, en definitiva, considerar els règims farmacoterapèutics com processos d'aprenentatge i condicionament (Ader, 1985b, 1988, 1989a, 1989b). En aquest sentit, Kimmel (1985) ha suggerit la possibilitat d'utilitzar un procediment del tipus esmentat amb les drogues que s'administren per a evitar el rebuig en les

operacions de transplantament d'òrgans, disminuint així el notable risc iatrogènic que intrínsecament (sense mitjançament del sistema nerviós central) suposen. Sotmetent el receptor a un programa intermitent adient d'administració de droga antirebuig -ciclosporina, generalment- i placebo, abans i després de la intervenció, possiblement es podrien aconseguir reaccions antirebuig similars disminuint el nivell de toxicitat. Kiecolt-Glaser i Glaser (1988a) han assenyalat que un procediment de condicionament similar també podria jugar un paper valuós en els assaigs amb drogues contra el virus d'immunodeficiència humana (VIH), com la zidovudina (AZT), que també tenen efectes secundaris tòxics molt importants.

4.1.5. Mecanismes conductuals i fisiològics

Ader i Cohen (1985, Cohen i Ader, 1988) han assenyalat que l'aplicabilitat dels principis i tècniques del condicionament posa de manifest el paper que juguen els processos conductuals (i, en darrer terme, el sistema nerviós central) en la modulació de la immunitat. Al mateix temps, com ha subratllat Dantzer (1988), el condicionament de respostes immunològiques proporciona la prova definitiva d'una relació funcional entre cervell i sistema immune, alhora que dota de sentit funcional les interaccions neuroendocrino-immunes. Com hem vist en el capítol 3, el fet que algunes reaccions immunològiques puguin desenvolupar-se autònomament en un tub d'assaig no ens hauria de fer oblidar que les esmentades reaccions sols representen una part de l'organisme complet, la resta de components del qual interactuen constantment amb elles modificant-les i essent

modificades per elles. El condicionament de respostes immunològiques ens permet estudiar el sistema immunitari com part integrant d'un organisme complet constituït per diversos sistemes complexos interactuants, en interacció alhora -com organisme total- amb el medi ambient. Com ha escrit Ader (1981b), els sistemes nerviós central i immunitari "operen de forma concertada per a incrementar la capacitat adaptativa de l'individu" (p. 349). No obstant, els treballs d'Ader i Cohen (1985, en premsa) deixen plantejat el problema del significat adaptatiu, funcional, de la immunomodulació condicional: per què la RC mimetitza la RI immunofarmacològica induïda per la droga, en comptes d'induir una reacció anticipatòria compensadora dels efectes immunomoduladors de l'EI?

En principi, el condicionament de respostes immunes és similar al condicionament dels efectes fisiològics induïts per drogues. Des del punt de vista de la teoria de l'aprenentatge, aquest darrer és insòlit en el sentit que l'efecte condicional és pot donar tant en la mateixa direcció com en direcció oposada a l'efecte incondicional de la droga. La interpretació d'aquest fenomen és polèmica, especialment en relació a la possible influència de variables no associatives. Les teories associatives actuals sobre el condicionament dels efectes de drogues donen importància al nivell a què actua el tractament. D'acord amb les hipòtesis d'Eikelboom i Stewart (1982), per exemple, les drogues que actuen a nivell efector (cas dels tractaments immunomoduladors, que ho fan a nivell de les cèl·lules limfoides) indueixen RCs compensatòries que originen tolerància conductual (o específica al context). De fet, els processos de

condicionament han estat implicats en el desenvolupament de tolerància a un agent immunomodulador (Dyck, Driedger, Nemeth, Osachuk i Greenberg, 1987; Dyck, Greenberg i Osachuk, 1986). No obstant, gairebé mai les RCs immunitàries es donen en direcció oposada als tractaments immunomoduladors (Ader i Cohen, en premsa; Ader, Felten i Cohen 1990; Dantzer, 1988). Algunes recents excepcions (Krank i MacQueen, 1988; MacQueen i Siegel, 1989) sols permeten inferir mecanismes compensatoris, i probablement són explicables per diferències metodològiques. Alguns autors defensen, en base a tot l'anterior, que la immunomodulació pavloviana podria ser un artefacte del procediment o una resposta (condicional) d'estrès (Cfr. Ader i Cohen, 1985). Com que la majoria de tractaments immunomoduladors són molt aversius, és possible que els estímuls ambientals que s'hi associen indueixin respostes neuroendocrines similars a les d'estrès que mitjancin de forma inespecífica canvis immunitaris en els animals sotmesos a condicionament. La major part de treballs realitzats en aquesta àrea han intentat descartar un paper dels corticosteroides en la immunosupressió condicional. En opinió de Dantzer (1988), els resultats no són concloents, i fins i tot hi ha dades que indiquen que l'adrenalectomia pot bloquejar la immunosupressió condicional en alguns models (Gorczyński et al., 1984) (cal reconèixer les limitacions dels experiments d'extirpació, però). En canvi, Cohen i Ader (1988; Ader, 1987) rebutgen que els efectes immunofarmacològics condicionals puguin ser atribuïts, com a condició necessària i suficient al menys, a una elevació dels esteroides

adrenocorticals induïda per l'estrès o condicional. Vegem alguns arguments en defensa de la seva posició:

a) Ader i Cohen (1975) han mostrat que el clorur de liti (LiCl) incrementa els nivells de glucocorticoides i indueix aversió condicional al gust, però ni és immunosupressor ni produeix una resposta d'anticossos atenuada quan els animals experimentals són reexposats a l'EC. Addicionalment, en animals sotmesos a condicionament amb CY, si se'ls injecten LiCl o corticosterona en comptes de reexposar-los a l'EC, no es deprimeix la resposta d'anticossos (Ader, Cohen i Grotta, 1979);

b) diversos autors (Ader et al., 1982; Bovbjerg et al., 1984; Gorczynski et al., 1982; Kusnecov et al., 1983) han observat RCs humorals i/o cel·lulars de supressió o millorament en absència, o amb canvis equivalents, de corticosterona i altres hormones d'estrès;

c) s'ha obtingut immunosupressió condicional de la resposta d'anticossos a antígens T-dependents i T-independents (Ader et al., 1982; Cohen et al., 1979), de la reacció GvH (Bovbjerg et al., 1984) i de la resposta de les cèl·lules blanques sanguínies (WBC) (Klosterhalfen i Klosterhalfen, 1987) amb CY com EI en un procediment de prova de preferència que equipara el consum de fluids i obvia el conflicte que hi ha quan els animals sols són exposats a la solució EC;

d) en un paradigma de condicionament discriminatiu, tant l'EC+ com l'EC- induïen elevacions d'esteroides, però sols l'EC+ induïa un alliberament condicional d'histamina (Peeke, Ellman, Dark, Salfi i Reus, 1987);

e) finalment, ja hem vist a través dels treballs revisats que les RCs immunitàries no han d'anar necessàriament lligades a RCs d'evitació i que no hi ha una relació directa entre les RCs conductuals i immunològiques.

La immunosupressió condicional no sembla ser dependent de l'antigen, és a dir, no és necessari que l'antigen interactuï amb l'EC perquè es produeixi immunosupressió. Aquesta conclusió es fonamenta en experiments en què es presenta als animals sotmesos a condicionament l'EC i, amb demores variables, se'ls injecta l'antigen. Ader et al. (1982), per exemple, immunitzen les rates amb SRBC quatre setmanes després del condicionament i dues setmanes després de la presentació de l'EC, obtenint una depressió significativa de la resposta en el grup condicional, en comparació a controls no sotmesos a condicionament o exposats a condicionament però sense reexposició a l'EC. Aquest experiment recolza, com hem vist, que l'antigen no és més que una de les formes de demostrar que el condicionament produeix alteracions en el sistema immunitari.

Com que una immunomodulació pavloviana "vertadera" exigeix que el sistema nerviós central mitjanci la RI (i la RC), Klosterhalfen (1988) ha suggerit que la CY (o l'antigen) produiria alteracions en la secreció d'"immunohormones"; aquestes alteracions actuarien com un EI augmentant l'alliberament de neurohormones com l'ACTH (recordem els treballs de Besedovsky i els seus col·legues, exposats breument en l'apartat 3.3.), que alhora afecten la immunitat. Segons Ader et al. (1990), podrien estar subjacents a la modulació condicional de la funció immune tant canvis condicionals en l'alliberament de productes immunes

capaços d'ésser reconeguts pel sistema nerviós com canvis condicionals en el patró d'augment o disminucions de l'activitat nerviosa o endocrina que puguin ser reconeguts pels limfòcits.

Cal reconèixer, en definitiva, que els mecanismes conductuals i fisiològics implicats en les RCs immunitàries no estan totalment aclarits, essent probablement múltiples.

4.1.6. Conclusions

Els experiments revisats en aquest apartat permeten, al nostre entendre, establir les següents conclusions:

1. Les respostes immunes mitjançades per anticossos, mitjançades per cèl.lules i de defensa inespecífica de l'hoste són susceptibles de modulació psicològica (aprenentatge) per condicionament (pavlovià).

2. La immunomodulació condicional es pot donar tant respecte a respostes d'immunosupressió com d'immunoestimulació.

3. És possible en animals i humans.

4. Pot tenir un impacte biològic important en la regulació de les funcions immunes, amb implicacions per a la salut de l'organisme.

5. Pot generar valuoses aportacions teòriques, experimentals i clíniques en la consideració dels règims (immuno)farmacoterapèutics com processos d'aprenentatge i condicionament i en l'anàlisi experimental de l'"efecte placebo" com una RC (immune).

6. Els mecanismes conductuals i fisiològics implicats romanen, en gran part, desconeguts.

5. ESTRES I FUNCIO IMMUNE

5.1. ALGUNS ASPECTES CONCEPTUALS: CONDUCTA IMMUNE "BIOLOGICA" I "PSICOLOGICA"

La interacció d'un organisme amb el seu medi origina formes de conducta qualitativament diferenciades. La conducta "biològica" fa referència a modalitats de funció estímul-resposta invariants, filogenèticament determinades. En els capítols 2 i 3 hem estudiat les modalitats "biològiques" de reactivitat immunològica. No obstant, en el capítol 4 hem vist que els organismes poden veure ampliada la seva capacitat d'adaptació al medi gràcies a modalitats "psicològiques" de reactivitat immunològica [recordem, per exemple, l'experiment d'Ader i Cohen (1982) sobre immunosupressió condicional en ratolins propensos a una malaltia autoimmunitària letal]. La conducta "psicològica" es refereix a formes de resposta "apreses", condicionals; obeeix a circumstàncies situacionals que comprenen relacions consistents entre esdeveniments i, per tant, depèn de la història d'interacció de l'organisme individual. Mentre que en el primer cas ens interessen, per exemple, les respostes immunes (incondicionals) induïdes per la interacció d'un organisme amb una determinada estimulació antigènica o farmac immunomodulador, en el segon cas ens podem ocupar d'estudiar les respostes immunes (condicionals) sorgides de la interacció d'un organisme amb una situació que comprèn relacions contingencials entre les anteriors

estimulacions (incondicionals) i una determinada estimulació neutral(-condicional).

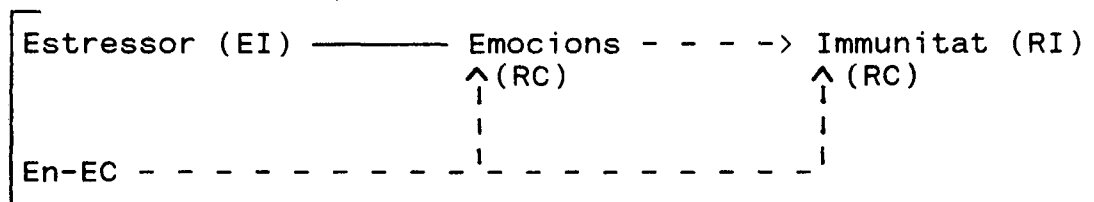
En aquest capítol volem introduir-nos en l'estudi de la reactivitat immunològica en la interacció dels organismes amb circumstàncies que impliquen estimulacions estressants. La conducta "biològica" vindrà definida per la interacció de l'organisme amb estímuls estressants incondicionals que el·licitin formes de resposta immune incondicionals. No obstant, a diferència del que passa, al menys intrínsecament, amb estímuls incondicionals com un antigen o fàrmac immunomodulador, els estímuls estressants incondicionals (per exemple, descàrregues elèctriques) indueixen alteracions immunològiques "a través de" respostes emocionals(-cognitives) (per exemple, ansietat):

Estressor (EI) ————— Emocions - - - -> Immunitat (RI)

Els estímuls estressants incondicionals podrien ser qualificats de "biològics" en el sentit que el·liciten respostes (incondicionals) en virtut de la pròpia reactivitat biològica de l'organisme, filogenèticament determinada.

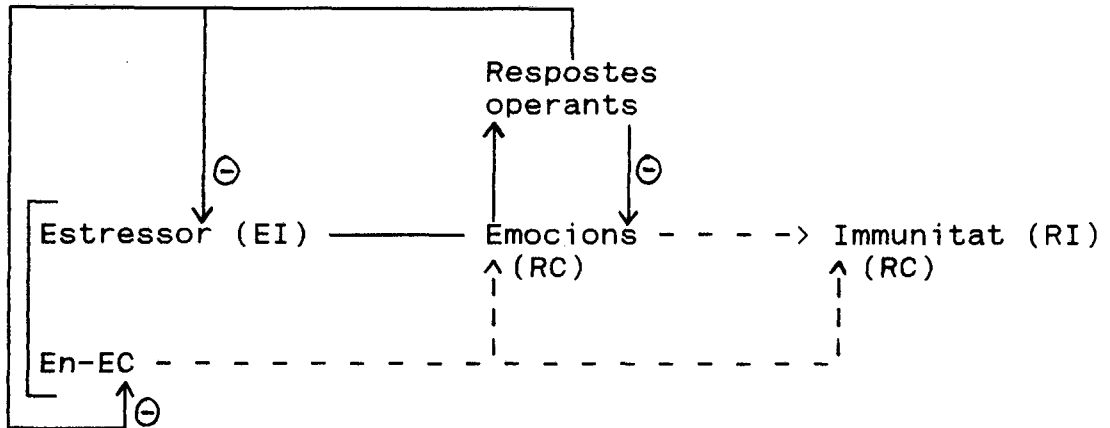
La conducta "psicològica" vindria definida per aquelles formes de reactivitat immunològica que depenen de la història interconductual de cada organisme individual amb circumstàncies que impliquen estímuls estressants. Així, diversos estudis (Lysle et al., 1988; Sato et al., 1984; Zalcman et al., 1989) han estudiat la possibilitat d'immunomodulació condicional utilitzant estressors com EIs. Però, d'acord amb el que hem dit, aquests treballs inevitablement superposen de manera indestriable dos

possible processos de condicionament que sols podem intentar distingir conceptualment: a) el condicionament "directe" de les respostes immunes el·licitades inicialment per l'estressor a l'En-EC que s'hi ha associat contingentment; i b) el condicionament "indirecte" a través del condicionament de les respostes emocionals a l'estressor, de manera que l'EC induiria respostes emocionals condicionals que suposarien una alteració de la immunitat. Aquestes relacions podrien ser representades de la següent forma:



Els estímuls estressants condicionals es poden anomenar "psicològics" pel fet que han adquirit la propietat d'induir respostes emocionals (i immunològiques) (condicionals) a través de la història interactiva de l'organisme individual.

Les possibilitats de modulació psicològica "indirecta" de la reactivitat immunitària són encara ampliades per les respostes (per exemple, estratègies d'afrontament) motivades per les anteriors respostes emocionals, que podran ser reforçades negativament per l'eliminació o atenuació de l'estressor (EI), de l'EC que el senyala o directament de les pròpies respostes emocionals, amb els corresponents efectes en la immunitat [veure més endavant, per exemple, l'il·lustratiu experiment de Laudenslager, Ryan, Drugan, Hyson i Maier (1983)].



Interessar-nos pels efectes immunològics incondicionals d'una intervenció quirúrgica (sovint referida com "estrès quirúrgic") suposaria, en principi, un exemple d'estudi de conducta immune "biològica". En canvi, si el que ens interessen són les possibles alteracions immunològiques produïdes per l'anticipació de la intervenció quirúrgica ("estrès pre-quirúrgic"), amb la consegüent participació dels processos d'aprenentatge i condicionament en les respostes emocionals i immunològiques condicionals anticipatòries, estem en el camp de la conducta immune "psicològica". Afegim que la possibilitat d'aquestes respostes condicionals anticipatòries en absència de l'EI (potser fins i tot sense haver-hi tingut experiència prèvia directa) és multiplicada i complicada extraordinàriament en humans per la possibilitat d'establir interaccions substitutives referencials i no referencials que caracteritza el llenguatge, que amb una extrema simplificació podríem conceptualitzar com EC d'ordre superior que senyala el futur EI.

En resum, podem assenyalar dues vies principals de potencial modulació psicològica de la funció immune: a) el condicionament

de respostes immunològiques; i b) la influència dels processos emocionals en la immunitat, amb el seu possible condicionament i modulació per la pròpia activació conductual que generen.

5.2. ESTUDIS EN ANIMALS

5.2.1. Introducció

Des de temps antics, és un pensament corrent que l'estat emocional d'un individu influencia profundament el seu estat de benestar físic, afectant la seva susceptibilitat a les malalties i el curs d'aquestes. El descobriment a finals del segle passat dels patògens com causa de malalties infeccioses centrà els esforços de la investigació biomèdica en el control i eliminació d'aquests agents, amb avenços tant importants com la vacunació i els antibiòtics. En l'actualitat, i en contrast amb l'antic model mèdic de tipus lineal, segons el qual tot transtorn o malaltia poden explicar-se per l'acció d'un agent causal que cal localitzar, s'admet amb major fermesa cada dia que tots els transtorns i malalties, fins i tot aquells d'etiologia i evolució millor delimitades, estan multideterminats, constituint el producte final de permanents i complexes interrelacions entre el microorganisme, substància o condició patògens, d'una part, i factors genètics, immunològics, endocrins, nerviosos i psicològics, d'altra (Bayés, 1987b, 1987c; Bayés i Ribes, 1989; Cunningham, 1981; Stein, 1981). El germen, estimulació o situació patògens constitueixen, en molts casos, condició necessària, però no suficient, per a explicar l'aparició o curs d'un transtorn o

malaltia específics en un organisme concret; addicionalment, cal considerar la vulnerabilitat de l'organisme, la qual és resultat, bàsicament, de la interacció entre els sistemes nerviós, endocrí i immunitari, els quals, com sistemes reactius orgànics, són afectats, entre d'altres, pels factors psicològics. Des d'aquest punt de vista, l'estudi de les variables conductuals i psicosocials que modulen la vulnerabilitat de l'organisme, afectant tots i cadascun dels elements interactuants del conjunt, pot tenir importants implicacions en els processos de salut-malaltia. En aquest moment, sols volem recordar, per exemple, la gran incidència que tenen, en els països occidentals, malalties com el càncer i, potser de forma especialment emfàtica per l'amenaça que representa, la síndrome d'immunodeficiència adquirida (SIDA). D'acord amb la concepció prèvia, sembla lògic que l'estudi aïllat de cadascun dels factors participants com si fossin autònoms sols pugui conduir-nos a un coneixement fragmentari i parcial. El que emergeix és, doncs, en definitiva, un model multideterminat i interdisciplinari de salut i malaltia (Bayés, 1987a; Bayés i Ribes, 1989). Aquesta concepció ha estat impulsada, en anys recents, per un creixent nombre de dades empíriques que assenyalen la influència dels factors psicosocials (per exemple, els esdeveniments vitals) en les malalties d'implicació immunològica, com les malalties infeccioses, el càncer, les al·lèrgies o les malalties autoimmunitàries (Holmes, Hawkins, Bowerman, Clarke i Joffe, 1957; Jemmott III i Locke, 1984). No obstant, l'assumpció que aquests efectes són mitjançats per la modulació psicològica de la funció immune no ha pogut ser realment contrastada fins que no han estat disponibles mètodes

millorats per a mesurar els paràmetres immunològics. En aquest sentit, els sorprenents avenços de la immunologia en els darrers anys han contribuït de manera decisiva a la consolidació de la psiconeuroimmunologia.

Durant les últimes dècades, s'ha escrit molt sobre els efectes dels processos d'estrès en la salut, un tema enormement complex i difícil (Bensabat, 1984; Borràs, 1989; Lazarus i Folkman, 1984; Toro, 1983; Valdés i De Flores, 1985). L'estrès produeix alteracions de l'activitat autonòmica, neuroendocrina i immunitària, la qual cosa òbviament pot influir en l'estat de salut (Valdés i De Flores, 1985). Concretament, és conegut que l'estrès activa els sistemes simpàtic adrenal-medul·lar (SAM) i hipotalàmic-pituïtari-adrenocortical (HPAC), entre d'altres sistemes endocrins, i que indueix l'alliberament de pèptids opiacis endògens (Valdés i De Flores, 1985; Vingerhoets, 1985), tots els quals afecten, com hem vist en el capítol 3, nombrosos aspectes de la immunitat. En les situacions d'estrès, una de les respostes fisiològiques característiques consisteix, per exemple, en la mobilització de corticosteroides, els quals produeixen alteracions immunològiques com una involució del teixit limfoide, una pertorbació de la funcionalitat dels leucòcits o una detenció de la formació d'immunoglobulines (Ig) (Riley, 1981; veure també l'apartat 3.2.1.). D'aquesta forma es podrien explicar, per exemple, alguns efectes perjudicials de l'estrès sobre la salut. No obstant, i malgrat la nitidesa de suggeriments com l'anterior, les dades referents a les relacions entre estrès, immunitat i malaltia no són sempre coincidents. Tot seguit ho podrem començar a comprovar.

El nostre interès en aquest capítol serà, d'acord amb l'objectiu principal del treball experimental que posteriorment presentarem, revisar les principals dades de què es disposa actualment pel que fa a la modulació de la funció immune per estímuls estressants, ocupant-nos tant dels estímuls estressants "biològics" (incondicionals) com "psicològics" (condicionals, en un sentit ampli del terme). Ambdós indueixen respostes emocionals que, conjuntament amb la immunomodulació condicional, estudiada en el capítol 4, hem vist constitueixen les dues vies principals de possible modulació psicològica de la funció immune.

Els treballs a nivell de laboratori animal, en els quals ens centrarem en aquest apartat, sovint s'interessen pels efectes immunes dels estressors incondicionals (conducta immune "biològica"), encara que, com veurem, no s'ha exclòs en absolut l'estudi de situacions en què hi participen de manera crítica els processos d'aprenentatge i condicionament (conducta immune "psicològica") i, fins i tot, processos "socials". La major part de dades disponibles referents a la relació entre estrès i funció immunitària (i malaltia) procedeixen dels estudis en animals.

5.2.2. Estrès i malaltia

Les investigacions realitzades en mamífers inferiors indiquen, en conjunt, que l'estrès està relacionat amb un increment en la susceptibilitat a aquelles malalties de les quals ens defensa el sistema immunitari (Ader, 1981a).

5.2.2.1. Malalties infeccioses

La restricció física augmentà la susceptibilitat als virus de l'herpes simple (HSV) (Rasmussen, Marsh i Brill, 1957). Per la seva part, l'exposició a xocs elèctrics inevitables incrementà la morbiditat deguda al virus Coxsackie B (Friedman, Ader i Glasgow, 1965). Un entrenament en evitació intensiu augmentà també la susceptibilitat als virus HSV (Rasmussen et al., 1957), de la poliomeilitis (Johnson i Rasmussen, 1965) i Coxsackie B (Johnson, Lavender, Hultin i Rasmussen, 1963).

Les condicions socials (per exemple, manipulació de subjectes nou nats, canvis en les condicions d'engabiament, aïllament, hacinament) també poden alterar la susceptibilitat a les malalties infeccioses en animals, encara que existeixen dades discordants que suggereixen efectes diferencials en funció del tipus concret de virus (Friedman, Glasgow i Ader, 1970; Plaut, Ader, Friedman i Ritterson, 1969) i de la soca dels animals (Friedman i Glasgow, 1973). Així, per exemple, mentre que els ratolins infectats amb el virus encefalomiocardític tenen una vida més curta si són engabiats individualment (Friedman et al., 1970), aquells infectats amb Plasmodium berghei -un paràsit de la malària o paludisme- moren abans si són engabiats en grans grups (Plaut et al., 1969). És possible que aquests patògens siguin afectats diferencialment pel medi neuroquímic i hormonal induït per aquests estressors.

5.2.2.2. Malalties autoimmunes

Els estudis realitzats han mostrat una influència dels estressors en models animals de desordres autoimmunitaris, com

l'artritis induïda experimentalment, encara que els resultats són conflictius. Per exemple, l'hacinament intensificà la inflamació de les articulacions, però augmentà la taxa de recuperació (Amkraut, Solomon i Kraemer, 1971). Encara més, l'exposició repetida a un predador reduí la incidència de l'artritis experimental (Rogers, Trentham, McCune, Ginsberg, Reich i David, 1979).

5.2.2.3. Càncer

Els treballs realitzats indiquen que els estressors "biològics" i "psicològics" poden influir en les malalties neoplàsiques (Bayés, 1985b; LaBarba, 1970; Riley, Fitzmaurice i Spackman, 1981; Sklar i Anisman, 1981).

Estressors "biològics" aguts com irradiació (Jamabji i Nettesheim, 1977; Marayuma i Johnson, 1969; Peters, 1975; Peters i Kelly, 1977), cirurgia (Fisher i Fisher, 1959; Hattori, Hamai, Ikeda, Takiyama, Hirai i Miyoshi, 1982; Lundy, Lovett, Wolinsky i Conran, 1979; Peters i Kelly, 1977; Saba i Antikatzides, 1976), xocs elèctrics (Kalisnik, Vraspir-Porenta, Logonder-Mlinsek, Zorc i Pajntar, 1979; Nieburgs, Weiss, Navarrete, Strax, Teirstein, Grillione i Siedlacki, 1979; Sklar i Anisman, 1979; Visintainer, Volpicelli i Seligman, 1982), immobilització o agitació (Newberry i Segbusch, 1979; Van Den Brenk, Stone, Kelly i Sharpington, 1976) augmenten la taxa de creixement de tumors induïts experimentalment per carcinògens o transplantament i la formació de metàstasis (neoplàsies secundàries). Aquests efectes semblen atenuar-se si els animals són tractats amb drogues immunopotenciadores abans de la inducció del tumor (Hattori et

al., 1982). D'acord amb això, s'ha suggerit que la supressió del sistema immunitari provocada per l'estimulació estressant podria ser responsable, si més no en part, de la seva influència en els processos neoplàsics. Els estressors indueixen l'alliberament de corticosterona, la qual, com hem esmentat anteriorment, té propietats immunosupressores, de manera que resultaria facilitat el creixement tumoral (Riley, 1981; Riley et al., 1981; Riley i Spackman, 1977; Riley, Spackman, McClanahan i Santisteban, 1979). No obstant, poden estar implicats d'altres mecanismes, ja que l'adrenalectomia no prevé els efectes dels estressors en el creixement tumoral (Peters i Kelly, 1977). A més, aquests efectes s'han seguit observant usant tumors singènics -és a dir, histocompatibles amb l'hoste- (Jamasbi i Nettesheim, 1977).

A diferència de l'estrès agut, sembla que l'estrès crònic -per exemple, per administració repetida de xocs elèctrics (Kalisnik et al., 1979; Nieburgs et al., 1979; Sklar i Anisman, 1979)- inhibeix el creixement de tumors induïts experimentalment. Anisman i Sklar (1982) han suggerit que aquest efecte podria ser degut a una resposta adaptativa als estressors i/o a algun procés actiu, probablement neuroquímic, que inhibeixi la proliferació de les cèl.lules malignes.

La seqüència temporal de presentació de les estimulacions estressant i patògena pot ser un altre factor crític per al desenvolupament tumoral. Per exemple, Amkraut i Solomon (1972) observaren que, quan s'administraren xocs elèctrics durant diversos dies després de la inoculació de cèl.lules tumorals, la taxa de creixement tumoral augmentà; en canvi, disminuï en els ratolins exposats a xocs abans de la inoculació patògena.

Similarment, Riley, Fitzmaurice i Spackman (1982) han trobat que l'administració de dexametasona -una hormona artificial amb algunes de les propietats de la corticosterona- una setmana abans d'injectar les cèl.lules tumorals inhibeix el creixement tumoral; si s'administra una setmana després, l'afavoreix. Novament, aquestes dades recolzen el paper mitjancer de la corticosterona en els efectes de l'estrès sobre el creixement tumoral.

D'altra banda, la controlabilitat de l'estimulació aversiva és determinant en la taxa de creixement del tumor. Sklar i Anisman (1979) exposaren ratolins a una sessió única de xocs escapables o inescapables, 24 h després de transplantar-los cèl.lules tumorals. Mentre que en els animals sotmesos a xocs escapables no es trobaren diferències respecte als animals de control, en els sotmesos a xocs inescapables el tumor aparegué abans, fou de mida major i el temps de supervivència d'aquests animals fou inferior. De forma coherent, Visintainer et al. (1982) trobaren que els xocs inescapables, però no els escapables, reduïren significativament el rebuig d'un tumor transplantat i la supervivència dels animals.

Com en les malalties infeccioses i autoimmunes, les condicions socials poden influir en els processos neoplàsics (Dechambre, 1981; Dechambre i Gosse, 1973; Sklar i Anisman, 1980).

5.2.3. Estrès i funció immune

Passant ja als experiments en animals que han avaluat directament els efectes dels estressors en la immunocompetència, estudiarem separadament aquells que s'han concentrat en cadascun

dels diversos aspectes de la funció immunitària (Borysenko i Borysenko, 1982; Monjan, 1981).

5.2.3.1. Funcionalitat fagocítica

L'administració d'un agent antiinflamatori (Basset i Tait, 1981), l'exposició simultània a xocs elèctrics, llum i soroll (Cfr. Teshima, Kubo, Kuhara, Imada, Nagata, Ago i Ikemi, 1982) o la immobilització aguda (Pavlidis i Chirigos, 1980) disminueixen la funcionalitat fagocítica (per exemple, migració, funcionalitat dels macròfags).

5.2.3.2. Immunitat humoral

L'exposició a alimentació restringida (Hara, Ogawa i Imada, 1981) o a llum i soroll (Hill, Greer i Felsenfeld, 1967) disminueix la resposta d'anticossos a la inoculació d'antígens.

També s'han observat títols d'anticossos deprimits en resposta a antígens en els animals sotmesos a estressors socials, com l'aïllament (Beden i Brain, 1982; Glenn i Becker, 1969), l'hacinament (Edwards i Dean, 1977; Solomon, 1969) o canvis en les condicions d'engabiament (Edwards, Rahe, Stephens i Henry, 1980). La resposta humoral també era baixa en ratolins exposats a un company dominant, mentre que en els ratolins dominants era alta (Beden i Brain, 1982). D'altra banda, s'ha observat que les condicions socials poden tenir repercussions immunològiques a llarg termini. Així, Solomon, Levine i Kraft (1968) observaren que la manipulació precoç dels animals afavorí respostes majors d'anticossos en l'edat adulta.

5.2.3.3. Immunitat cel·lular

L'administració de xocs elèctrics disminueix el nombre total de limfòcits (Keller, Weiss, Schleifer, Miller i Stein, 1981; Nieburgs et al., 1979), la resposta limfocitària als mitògens PHA i ConA (Keller et al., 1981; Laudenslager et al., 1983; Shavit, Lewis, Terman, Gale i Liebeskind, 1982) i la citotoxicitat de les cèl·lules T (Cfr. Teshima et al., 1982). L'adrenalectomia afecta la limfopènia -disminució del nombre de limfòcits-, però no la blastogènesi, suggerint que els mecanismes implicats poden ser múltiples (Keller, Weiss, Schleifer, Miller i Stein, 1983).

La pauta d'administració dels xocs (per exemple, durada, intensitat, continuïtat/intermitència, grau de controlabilitat, agudeses/cronicitat) i el moment en què s'avalua la resposta immunitària poden ser variables crítiques en els efectes dels xocs elèctrics sobre la blastogènesi (Keller et al., 1981; Laudenslager et al., 1983; Shavit et al., 1982). Per exemple, Laudenslager et al. (1983) mostraren que, mentre que en els ratolins exposats a descàrregues escapables apareix una lleugera facilitació de la resposta limfocitària a la ConA, en aquells sotmesos a descàrregues inescapables de característiques idèntiques es produeix una supressió de la resposta a la ConA i la PHA. Si recordem els efectes anàlegs dels xocs escapables i inescapables en els processos neoplàsics, és temptador suggerir-hi un paper mitjancer de la immunosupressió. Les dades són de més difícil interpretació pel que fa a l'agudeses/cronicitat. Per exemple, Monjan i Collector (1977) trobaren que l'exposició a un soroll intermitent durant dues setmanes deprimí la reactivitat dels limfòcits T i B, mentre que el mateix tractament al llarg

de dos mesos augmentà la blastogènesi. D'altra banda, Folch i Waksman (1974) observaren una depressió en la resposta dels limfòcits T després d'exposar els animals a soroll i privar-los d'aigua durant cinc dies, trobant-se un augment a les dues-tres setmanes. Així doncs, encara que sembla que els estressors aguts produeixen immunosupressió i els crònics una estimulació immunitària, això depèn en gran mesura de com definim l'agudeses/cronicitat. En resum, sembla prudent abstenir-se de treure conclusions definitives sobre els efectes diferencials de l'agudeses/cronicitat mentre no es realitzin nombroses investigacions paramètriques, encara que les ja disponibles indiquen la importància crítica que pot tenir aquesta variable en els efectes dels estressors sobre els productes neuroquímics, la immunitat i les patologies.

Des d'un altre punt de vista, Prehn i Prehn (1987) assenyalen que la immunodepressió potencia el creixement de tumors cancerosos en ratolins si se sotmeten a estimulacions carcinògenes intenses; si aquestes són dèbils, és un sistema immunitari més actiu del normal el que afavoreix el creixement tumoral.

Shavit et al. (1982) han observat que els paràmetres que indueixen una depressió de la resposta als mitògens produeixen també analgèsia opiàcia, suggerint que els opiacis hi poden tenir un paper mitjancer. Recolzant aquesta idea, l'administració de naltrexona -un antagonista dels opiacis- prevé l'efecte estimulador del creixement tumoral dels xocs elèctrics (Lewis, Shavit, Terman, Gale i Liebeskind, 1983; Lewis, Shavit, Terman, Nelson, Gale i Liebeskind, 1983).

Com hem vist anteriorment, l'augment del soroll ambiental (Folch i Waksman, 1974; Monjan i Collector, 1977), així com les inversions setmanals del cicle de llum-foscor (Kort i Weijman, 1982) provoquen una disminució de la resposta dels limfòcits T a l'estimulació amb mitògens. El mateix efecte s'ha observat en cries de mona separades de la mare (Laudenslager, Reite i Harbeck, 1982). En canvi, un període de temps prolongat en condicions d'hacinament induï un increment en la proliferació dels limfòcits T en rates femella (Joasoo i McKenzie, 1976).

L'activitat de les cèl.lules NK és disminuïda per les intervencions quirúrgiques (Toge, Hirai, Takiyama i Hattori, 1981). Els xocs inescapables tenen el mateix efecte, i aquest pot ser imitat per l'administració de dosis altes de morfina, suggerint novament un paper mitjancer dels opiacis (Shavit, Lewis, Terman, Gale i Liebeskind, 1983; Shavit i Martin, 1987). En animals sotmesos a xocs inescapables, però no en els sotmesos a xocs escapables, l'exposició posterior a xocs lleus suprimeix l'activitat de les cèl.lules NK (Lewis, Shavit, Terman, Nelson et al., 1983). És possible una sensibilització similar respecte a alguns productes neuroquímics (per exemple, catecolamines), suggerint també una implicació d'aquests (Anisman i Sklar, 1979; Irwin, Bowers, Zacharko i Anisman, 1982).

En resum, i davant del conjunt de dades que hem aportat, coincidim amb Miller (1985) quan assenyala que la gran complexitat de les relacions entre estímuls estressants, sistema immunitari i malaltia fa necessaris molts estudis experimentals paramètrics abans no puguem aclarir-les. En aquest sentit,

algunes variables que, fins el moment, semblen influir en els resultats són:

1. El tipus concret, intensitat i seqüència temporal de presentació de les estimulacions patògena i/o estressant.
2. La durada, continuïtat/intermitència, freqüència, agudeses/cronicitat i grau de predictibilitat i controlabilitat de l'estressor.
3. El tipus d'avaluació immunològica.
4. El temps entre l'aplicació de l'estressor i l'avaluació immunològica.
5. El tipus d'avaluació clínica.
6. Variables de l'hoste: estat neuroquímic, hormonal i immunològic (afectat per variables com factors genètics, sexe edat, nutrició, factors psicosocials), història d'estrès, estil d'afrontament.
7. La interacció entre les variables anteriors.

Podem concloure, d'acord amb Bayés (1988), que, malgrat que les dades disponibles recolzen la idea que els factors psicològics -l'estrès concretament- afecten, com sistemes reactius de l'organisme, la interacció entre els sistemes nerviós, endocrí i immunitari, influint així en la salut i la malaltia, són moltes encara les incògnites a resoldre per la investigació bàsica.

5.3. ESTUDIS EN HUMANS

La possibilitat de realitzar investigacions paramètriques en humans per a estudiar els efectes immunes d'estímuls

estressants "biològics" (incondicionals) és òbviament restringida per raons ètiques. La major part dels treballs que lliguen els processos emocionals i la funció immune en humans han estat més aviat interessats en recollir esdeveniments i situacions vitals naturals que podem considerar estressors "psicològics" (condicionals), en el sentit que la seva apreciació com a "amenaçants" depèn de la història interconductual de l'organisme individual i implica els processos d'aprenentatge i condicionament. Inicialment revisarem les investigacions realitzades en subjectes sans, que eviten la variable estranya que suposarien les implicacions immunològiques de qualsevol malaltia. Els treballs efectuats amb pacients de malalties específiques, que revisarem posteriorment, poden complementar els anteriors, tanmateix, suggerint la significació clínica de les relacions trobades.

5.3.1. Estressors aguts i funció immune

La major part d'estudis han examinat els efectes en la immunitat d'estressors aguts, això és, un sol esdeveniment concret, encara que la durada del seu impacte anticipatori i conseqüent puguin variar.

Els primers estudis es van interessar per estressors que podem considerar, en principi, "biològics" (incondicionals), com l'ameratge en vols espacials tripulats o la privació de somni. Així, en relació als nivells anteriors al vol, els comptatges de leucòcits i limfòcits dels astronautes de l'Apolo augmentaren immediatament després de l'ameratge, tornant a la normalitat als pocs dies (Fischer, Daniels, Levin, Kimzey, Cobb i Ritzman,

1972). Un informe posterior amb els astronautes del Skylab mostrà una marcada elevació dels leucòcits després de l'ameratge posterior a un període prolongat -cinquanta-nou dies- en l'espai, atribuïble a un augment en el nombre de PMNs o granulocits; disminuïen els percentatges de limfòcits T (Kimzey, 1975; Kimzey, Johnson, Ritzman i Mengel, 1976). Aquests estudis estan entre els pocs que indiquen elevacions en els nombres totals de leucòcits, limfòcits i PMNs. O'Leary (1990) ha suggerit que aquests efectes podrien ser deguts a l'alt nivell de por associat amb aquest tipus d'estressor, que activaria preferentment el sistema SAM; l'alliberament d'adrenalina conseqüent seria responsable últim dels efectes descrits, similars als produïts per la injecció d'adrenalina (leucocitosi, limfocitosi, neutrofilia, eosinofília). De fet, els estudis esmentats indiquen nivells elevats de catecolamines (i cortisol) durant el vol espacial i l'ameratge. Dissortadament, no inclouen correlacions entre aquests mitjançadors neuroendocrins i els canvis assenyalats. Pel que fa a la funcionalitat dels limfòcits, Fischer et al. (1972) no van trobar diferències en la transformació de les cèl.lules T per la PHA després de l'ameratge, mentre que Kimzey i els seus col.laboradors (Kimzey, 1975; Kimzey et al., 1976) mostren una depressió de la resposta a la PHA el dia de l'ameratge, que retorna gradualment al nivell anterior al vol en el curs de diversos dies. Cal emfasitzar que aquests estudis confonen els efectes purament reactius de l'estressor amb els possibles efectes mitjançats psicològicament.

La mateixa limitació afecta els estudis amb la privació de somni com estressor "biològic" agut. En una sèrie

d'investigacions experimentals, Palmblad i els seus col·laboradors (Palmblad, Cantell, Strander, Fröberg, Karlsson, Levi, Granström i Unger, 1976; Palmblad, Karlsson, Levi i Lidberg, 1979; Palmblad, Petrini, Wasserman i Akerstedt, 1979) sotmeteren subjectes voluntaris a privació de somni durant un període de 48-77 h, demanant-los que realitzessin diversos qüestionaris i tasques de vigilància. La producció d'interferon augmentà durant un període de privació de somni de tres dies en comparació amb el nivell basal. La capacitat fagocítica, en canvi, disminuï; després de la privació, però, augmentà per sobre de la línia de base (Palmblad et al., 1976). Un estudi posterior no detectà diferències en l'adherència dels granulocits durant un període de privació de somni de dos dies, encara que els subjectes sí mostraren una resposta disminuïda a l'estimulació amb PHA, indicant una funció deprimida dels limfòcits T (Palmblad, Petrini et al., 1979). Aquests estudis suggereixen que variables com el moment d'avaluació de la funció immune o la tècnica d'avaluació emprada poden ser crítiques, com hem vist anteriorment en els estudis en animals.

Dues darreres situacions que podem afegir com estressors aguts "biològics" són els trastorns físics derivats de problemes respiratoris ocasionats per un part amb cessària, que provoquen als nou nats afectats una funcionalitat granulocítica inferior a la de nou nats sans (Wright, Ank, Herbert i Stichm, 1975), i les intervencions quirúrgiques ("estrès quirúrgic"), els efectes immunes de les quals repassarem breument en l'apartat 6.2.

Pel que fa als estressors aguts "psicològics" (condicionals), diversos estudis s'han centrat en el dol

(bereavement) posterior a la pèrdua del cònjuge, potser l'esdeveniment vital estressant (stressful life event) humà més sever. Segons els estudis epidemiològics, els vidus i vídues pateixen majors morbidesa i mortalitat durant l'any següent a la mort de la parella (Maddison i Viola, 1968). Un estudi epidemiològic prospectiu realitzat a Finlàndia en quasi cent mil persones vídues mostra, per exemple, que durant la setmana següent a la mort de la parella, la mortalitat és doble de l'esperada (Kaprio, Koskenvuo i Rita, 1987). En coherència amb les dades epidemiològiques, els estudis psiconeuroimmunològics transeccionals (de comparació de grups) i longitudinals realitzats han trobat associada la pèrdua de la parella a una funció immunitària debilitada, suggerint el seu paper mitjancer dels efectes anteriors.

Bartrop, Lazarus, Luckhurst, Kiloh i Penny (1977) mostraren, en una investigació pionera en vint-i-sis adults vidus, una resposta proliferativa dels limfòcits T a l'estimulació amb ConA i PHA inferior a les sis setmanes d'enviudar, encara que no trobaren diferències a les dues setmanes de la mort del cònjuge, en comparació amb subjectes similars de la comunitat que no havien enviudat. No es trobaren diferències en les xifres totals de limfòcits T o B, els nivells d'Ig o els nivells d'hormones pituitàries (TSH, PRL) i adrenocorticals (cortisol).

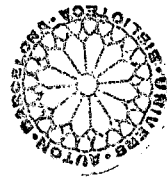
En un treball prospectiu més recent i complet, Schleifer, Keller, Camerino, Thornton i Stein (1983) compararen, en homes les esposes dels quals patien càncer de mama en estadi avançat, la resposta limfocitària a l'estimulació amb els mitògens ConA, PHA i PWM abans i després de morir aquelles. Durant la malaltia

de l'esposa, es prenen mostres de sang als marits cada sis-vuit setmanes. En el curs de l'estudi, enviudaren setze subjectes, de quinze dels quals s'aconseguien dades, podent-se efectuar un seguiment de quatre-catorze mesos en dotze d'ells.

L'estimulació dels limfòcits T i B durant les primeres cinc-set setmanes següents a l'enviudament fou significativament inferior a l'obtinguda abans de morir l'esposa. No es modificaren el nombre de limfòcits totals ni els nombres o proporció relativa de cèl.lules T i B, en canvi. En el període de seguiment, els valors foren intermedis entre els previs a l'enviudament i els dels dos primers mesos posteriors a la mort de l'esposa.

Aquests resultats descarten que la immunosupressió observada es pugui explicar pel possible estrès crònic derivat de la llarga malaltia de l'esposa. A més, coincideixen temporalment amb l'increment de morbidesa i mortalitat que experimenten els vidus, segons indiquen els estudis epidemiològics (Jacobs i Ostfeld, 1977; Kaprio et al., 1987; Maddison i Viola, 1968; Parkes i Brown, 1972).

Coherentment amb les dades prèvies, les dones que han enviudat recentment mostren una activitat de les cèl.lules NK inferior (aproximadament un 50%) a la de dones de la mateixa edat que no han enviudat (Irwin, Daniels, Smith, Bloom i Weiner, 1987). Irwin et al. (1987) descriuen també un estudi prospectiu en el qual l'activitat de les cèl.lules NK no canvia significativament després de la mort del marit. El reduït nombre de subjectes, juntament amb la probabilitat d'un alt estrès en el període previ a l'enviudament, qüestionen aquest resultat negatiu. És significatiu que els canvis en depressió entre abans



i després de l'enviudament estiguin correlacionats amb els canvis en l'activitat de les cèl.lules NK.

Continuant amb els estressors aguts "psicològics", diversos treballs han estudiat els exàmens acadèmics, que alguns autors classifiquen en l'àmbit dels esdeveniments estressants menors o quotidians (hassles). Dorian, Garfinkel, Brown, Shore, Gladman i Keystone (1982) van comparar vuit residents de psiquiatria que havien de fer un examen oral de seguiment professional amb setze psiquiatres i residents de psiquiatria lliures d'aquest. Tres subjectes experimentals que van informar de poc distress i set controls amb nivells alts de distress van ser exclosos. Dues setmanes abans de l'examen, els subjectes experimentals mostraren comptatges més alts de cèl.lules T i B, una menor síntesi d'anticossos in vitro i una resposta de proliferació dels limfòcits T i B inferior, la qual retornava als nivells dels controls en les setmanes següents. Sorprenentment, els nivells de cortisol eren més alts en el grup control; no es mesuraren les catecolamines.

Kiecolt-Glaser, Glaser i els seus col·legues, de la Universitat de l'Estat d'Ohio, han dut a terme una extensa sèrie d'investigacions seguint el següent disseny general: comparar diversos paràmetres immunològics en estudiants de medicina voluntaris als quals s'extrauen mostres de sang aproximadament un mes abans dels exàmens ("línia base") i durant aquests. D'aquesta forma han suggerit una disminució dels limfòcits T cooperadors i supressors/citotòxics, essent potser aquest el resultat menys consistent dels seus treballs (Glaser, Kiecolt-Glaser, Stout, Tarr, Speicher i Holliday, 1985; Kiecolt-Glaser,

Glaser, Strain, Stout, Tarr, Holliday i Speicher, 1986). Més sòlides semblen ser les dades que assenyalen una blastogènesi inferior durant els exàmens (Glaser, Kiecolt-Glaser, Stout et al., 1985), coincidint amb el treball previ de Dorian et al. (1982). Han mostrat també títols d'anticossos més alts als virus herpes HSV-1, EBV i CMV en període d'exàmens finals que després de les vacances d'estiu, indicant un control pobre de la resposta immune cel·lular sobre els virus herpes latents (Glaser, Kiecolt-Glaser, Speicher i Holliday, 1985). En un estudi posterior, Glaser, Rice, Sheridan, Fertel, Stout, Speicher, Pinsky, Kotur, Post, Beck i Kiecolt-Glaser (1987) han seguit quaranta estudiants de primer any de medicina al llarg d'un any acadèmic, observant canvis cíclics en els títols d'anticossos; aquests són majors en els períodes d'exàmens, durant els quals altres funcions immunitàries relacionades amb els virus herpes també estan negativament afectades. És el cas de la producció de factor inhibidor de la migració dels leucòcits, una limfocina que està suprimida durant la recrudescència del HSV-2. En aquesta mateixa investigació, l'interferon-gamma mostra disminucions brusques (valors d'un 5% o menys respecte als nivells basals) i cícliques, coincidint també amb els períodes d'exàmens (Glaser et al., 1987). Prèviament, aquest grup d'investigadors havia trobat, en un treball amb quaranta estudiants de segon any de medicina, una marcada supressió de la producció limfocitària d'interferon, que passava d'una mitjana de 2.000 unitats en la línia base, sis setmanes abans dels exàmens finals, a 80 unitats el dia d'inici d'aquests (Glaser, Rice, Speicher, Stout i Kiecolt-Glaser, 1986). Com que l'interferon regula el creixement i activitat de les

cèl.lules NK, és probable que sigui la causa d'un altre efecte concomitant observat: la reducció del percentatge i activitat lítica de les cèl.lules NK (Glaser et al., 1986; Kiecolt-Glaser, Garner, Speicher, Penn, Holliday i Glaser, 1984; Kiecolt-Glaser et al., 1986). Finalment, els nivells plasmàtics d'IgA són majors durant els exàmens (Kiecolt-Glaser, Garner et al., 1984). Jemmott III, Borysenko, Borysenko, McClelland, Chapman, Meyer i Benson (1983), en canvi, associen l'estrès produït pels exàmens a una disminució dels nivells d'IgA en saliva, cosa que faria els subjectes més vulnerables a les infeccions respiratòries.

Com assenyalen Kiecolt-Glaser i Glaser (1988a), aquest conjunt de dades és important perquè, encara que els estudiants de medicina tenen històries llargues i reeixides en la conducta d'examinar-se, aquesta familiaritat amb l'estressor no impedeix que segueixin mostrant canvis afectius -un major distress- i canvis immunològics concomitants durant els exàmens. Així doncs, fins i tot esdeveniments estressants menors o freqüentment experimentats poden afectar la funció immunitària. Glaser i Kiecolt-Glaser (1985), tot i reconèixer el desconeixement actual pel que fa a les seves conseqüències per a la salut, qualifiquen la immunosupressió trobada en persones sotmeses a esdeveniments vitals aversius comuns, com els esmentats exàmens, de "de considerable magnitud" (p. 401), enfront d'una avaluació més prudent per part d'Ader i Cohen (1985). Sembla que això hauria de suposar un increment de la vulnerabilitat de l'organisme a les malalties d'implicació immunològica. Alguns autors, però, sostenen que, en persones sanes, canvis fins i tot grans en els paràmetres immunitaris poden ser resistits i corregits sense

conseqüències clíniques (Cohen, 1987). Un estudi recent de Glaser et al. (1987), anteriorment esmentat, ha anat dirigit a aquesta polèmica qüestió, trobant en els períodes d'exàmens una major incidència de malalties -bàsicament infeccions del tracte respiratori superior- i un major nombre de dies amb activitat limitada per malaltia. El treball inclou tres avaluacions basals i tres en períodes d'exàmens al llarg d'un any acadèmic, excloent la possible incidència de canvis estacionals. No obstant, les dades de malaltia es basen en autoinformes, que tenen a veure amb conductes relacionades amb malaltia més que no pas amb l'existència de patologia orgànica i que poden ser afectats per les característiques demandants de la situació. D'altra banda, com O'Leary (1990) ha assenyalat, Glaser et al. (1987) no inclouen les correlacions entre els autoinformes de malaltia i la funció immune, que, en cas de ser significatives, recolzarien els lligams proposats entre estrès, immunitat i malaltia.

Una altra crítica a les investigacions psiconeuroimmunològiques es refereix a que les aparents relacions entre estrès psicològic i funció immune podrien ser mitançades per factors conductuals com l'ús de drogues psicotropes o alteracions en la dieta o en els patrons de son (Kiecolt-Glaser i Glaser, 1988b). Per això diverses investigacions de l'equip de Kiecolt-Glaser i Glaser (Glaser et al., 1987; Kiecolt-Glaser et al., 1986) registren les hores de son i avaluen l'estat nutricional. Pel que fa a aquest darrer, se solen determinar els nivells sèrics d'albumina i transferrina (una proteïna transportadora del ferro que reflecteix la ingesta d'aquest en la dieta). Altres possibles variables estranyes, com la pràctica

d'exercici físic, la ingesta de cafeïna o el consum de tabac i d'alcohol no han estat consistentment avaluades.

Encara dins del marc dels estressors aguts "psicològics", volem fer esment d'un recent estudi de laboratori en el qual pacients fòbics a les serps són exposats a l'objecte temut com a part d'una teràpia (Wiedenfeld, O'Leary, Bandura, Brown, Levine i Raska, 1990). S'avaluen diversos paràmetres immunològics, la taxa cardíaca i els nivells salivals de cortisol durant una visita inicial de línia base (primera setmana), un període de tractament de dos dies (segona setmana), i un seguiment després del tractament reeixit (tercera setmana). Durant l'exposició a l'estressor s'observen increments en els nombres de limfòcits totals i de diversos subtipus d'aquests, que els autors atribueixen al conegut alliberament de catecolamines que es produeix en situacions de por (Bandura, Taylor, Williams, Mefford i Barchas, 1985). Wiedenfeld et al. (1990) observen, però, que en un reduït nombre de pacients més lents en assolir autoeficàcia o confiança en les seves habilitats per a afrontar la serp, els nombres de limfòcits durant l'exposició a l'estressor disminueixen i els nivells de cortisol en saliva al final del tractament són més alts. Aquest experiment il·lustra com les respostes emocionals a l'estressor poden determinar els canvis immunes, potser a través dels diversos mitjancers neuroendocrins implicats.

En conjunt, les dades revisades permeten concloure que els estressors aguts "biològics" i "psicològics" -i, dins d'aquests darrers, tant els esdeveniments vitals altament estressants (stressful life events) com els menors o quotidians (hassles)-

semblen associar-se a una reducció de la capacitat funcional de les cèl·lules immunes. Els seus efectes en els nombres i percentatges de limfòcits, en canvi, són molt menys consistents entre els diversos estudis; aquesta diversitat de resultats podria ser deguda a que els estressors aguts activen, entre d'altres, els sistemes simpàtic (SAM) i adrenocortical (HPAC), els quals tenen efectes immunològics diferenciats. Això aconsella que els estudis futurs intentin incloure sistemàticament avaluacions neuroendocrines que vagin permetent explicar tant els efectes trobats com els resultats discordants. És necessari també que els nous treballs considerin possibles variables estranyes fins ara pràcticament negligides (per exemple, consum de tabac i alcohol) i tinguin en compte les variables psicològiques (per exemple, avaluació cognitiva i estratègies d'afrontament) que determinen l'impacte dels estressors, modulant potser així els seus efectes en el sistema immunitari. Finalment, cal realitzar investigacions adreçades a esbrinar la significació clínica de les relacions trobades entre estressors, emocions i immunitat.

5.3.2. Estressors crònics i funció immune

L'interès de tractar separatament els estressors aguts i crònics es justifica pels resultats diferencials sobre la immunitat obtinguts en el laboratori animal (Monjan i Collector, 1977).

Andrew Baum i els seus col·laboradors han estudiat els residents de l'àrea al voltant de la planta d'energia nuclear de Three Mile Island, on tingué lloc un greu accident l'any 1979. Els nivells d'estrès de la població romanen alts, degut a la

preocupació per les conseqüències futures de l'accident per a la salut i pel reobriment del reactor (Baum, Schaeffer, Lake, Fleming i Collins, 1985). Recentment, McKinnon, Weisse, Reynolds, Bowles i Baum (1989) han trobat nivells considerablement més alts de neutròfils i més baixos de cèl.lules B, T supressores i citotòxiques i NK, en comparació amb subjectes de control aparellats demogràficament residents en una altra àrea. Troben també títols d'anticossos més alts als HSV i al CMV en els residents a Three Mile Island. Els nivells urinaris de catecolamines estan correlacionats positivament amb els neutròfils i negativament amb els limfòcits i cèl.lules NK.

L'atur prolongat pot ser considerat un estressor crònic, el qual, segons els estudis epidemiològics, afecta la morbidesa i la mortalitat (Brenner, 1979). Arnetz, Wasserman, Petrini, Brenner, Levi, Eneroth, Salovaara, Hjelm, Salovaara, Theorell i Petterson (1987) han realitzat una investigació a Suècia amb dones que han perdut la seva feina mesos abans de l'inici de l'estudi. Totes elles reben un subsidi de l'Estat corresponent al 90% del seu sou previ, de manera que l'estrès que pateixen és psicològic, més aviat que degut a una dieta inadequada, un allotjament deficient o d'altres conseqüències físiques de la pèrdua de salari que podrien tenir un efecte incondicional en la immunitat. Les subjectes pertanyen a tres grups: a) aturades que reben el subsidi; b) aturades que reben el subsidi i una intervenció dissenyada per a reduir els efectes psicosocials de l'atur; i c) dones treballadores de la mateixa regió geogràfica (grup control). Al cap de nou mesos d'atur, els dos grups de dones aturades mostren una resposta limfocitària inferior a la

PHA i a un derivat de proteïnes purificades (purified protein derivative, PPD) de la tuberculina. No s'observen diferències en els nombres dels subtipus limfocitaris, en el cortisol sèric o en l'estat de salut informat.

Kiecolt-Glaser, Glaser, Shuttlesworth, Dyer, Ogrocki i Speicher (1987) han estudiat l'estrès crònic associat amb tenir cura d'un familiar afectat per la malaltia d'Alzheimer, una malaltia severa i llarga. Aquest tipus d'assistència té sovint conseqüències negatives per a la salut emocional (per exemple, depressió) i física del cuidador. Kiecolt-Glaser, Glaser et al. (1987) troben que, comparats amb subjectes control acoblats sociodemogràficament però no cuidadors, els assistents presenten un major distress i percentatges més baixos de limfòcits T totals i T cooperadors, quocients inferiors de cèl.lules T cooperadores:supressores i títols d'anticossos més alts a l'EBV. No troben diferències en els percentatges de cèl.lules NK. Els dos grups no difereixen significativament en salut autoinformada, consum de tabac i alcohol o estat nutricional (segons assaigs de proteïnes). S'observà una petita però estadísticament significativa diferència en la quantitat de somni informada, però no correlacionava amb cap de les mesures immunològiques.

Altres situacions cròniques lligades a les relacions interpersonals que també han estat examinades són la solitud i el trencament matrimonial per separació o divorci (la pèrdua del cònjuge ja ha estat comentada en relació als estressors aguts). Nombroses dades indiquen que les relacions interpersonals afecten la salut i la malaltia. Alguns estudis epidemiològics

prospectius, per exemple, mostren una major morbidesa i mortalitat en aquells individus amb relacions poc estretes.

Els estudiants de medicina amb puntuacions per sobre de la mediana en la UCLA Loneliness Scale -més aïllats socialment- tenen una activitat de les cèl.lules NK inferior i títols d'anticossos als HSV més alts que els seus companys amb puntuacions per sota de la mediana (Glaser, Kiecolt-Glaser, Speicher i Holliday, 1985; Kiecolt-Glaser, Garner et al., 1984). Brown, O'Leary i Murasko (1989), per la seva part, han seguit una mostra geriàtrica de 67-93 anys d'edat, a la qual efectuen avaluacions psicològiques, d'estat i de tret, i immunològiques en tres ocasions, a intervals de dos mesos. Els increments de solitud entre les avaluacions correlacionen amb disminucions de la resposta limfocitària al PWM. Finalment, els pacients psiquiàtrics interns que se senten més sols mostren nivells de cortisol urinari més alts, menor activitat NK i una resposta de les cèl.lules T a la PHA inferior (Kiecolt-Glaser, Ricker, George, Messick, Speicher, Garner i Glaser, 1984). De fet, els pacients psiquiàtrics interns, en comparació amb subjectes acoblats control, presenten títols d'anticossos al HSV-2 més alts (Halonen, Rimon, Arohonka i Jantti, 1974).

El trencament matrimonial per separació o divorci sembla ser un dels esdeveniments vitals més estressants (Bloom, Asher i White, 1978). Els estudis epidemiològics indiquen que està associat a taxes molt altes de trastorns físics (per exemple, malalties infeccioses i càncer) i emocionals (Somers, 1979). Amb els estudis epidemiològics, les dades immunològiques suggereixen,

com veurem, que són importants tant la qualitat de les relacions com el seu trencament.

Basant-se en les dades anteriors, Kiecolt-Glaser, Fisher, Ogrocki, Stout, Speicher i Glaser (1987) realitzaren un estudi transeccional -de comparació de grups- per a esbrinar si l'adaptació a la separació o al divorci està associada a canvis immunològics. Aquelles dones que s'havien separat o divorciat dels seus marits en els darrers sis anys mostraven una funció immunitària pobre, en comparació amb dones de la comunitat casades amb una parella amb la qual s'avenien bé (grup control). Així, presentaven una menor resposta a la PHA, títols d'anticossos a l'EBV més alts i percentatges inferiors de cèl.lules T cooperadores i NK. Les dones que feia menys d'un any que estaven separades o divorciades tenien títols a l'EBV més alts i percentatges de cèl.lules NK inferiors que les dones casades. A més, dins de les dones separades o divorciades, un període més curt de separació i uns majors lligams afectius o preocupació pel marit o ex-marit estaven associats a majors depressió i solitud i a una funció immunitària més deprimida (menors percentatges de cèl.lules NK i T cooperadores i majors de T supressores). Encara que el consum de tabac no diferia entre els grups, les dones separades o divorciades informaven haver begut significativament més alcohol durant la setmana prèvia i tenien un estat nutricional més pobre, de manera que aquestes variables podrien mitjançar els efectes descrits.

Un estudi posterior amb homes mostrarà resultats similars (Kiecolt-Glaser, Kennedy, Malkoff, Fisher, Speicher i Glaser, 1988). Els homes separats o divorciats presentaven títols

d'anticossos al HSV-1 i a l'EBV més alts i més malalties recents autoinformades que homes casats acoblats sociodemogràficament i per edat. A més, els qui havien iniciat la separació tenien títols a l'EBV més baixos. En aquest treball, no es van trobar variables estranyes que diferenciessin els grups, suggerint que els factors emocionals mitjancen realment els efectes observats.

Encara que el trencament d'una relació pot ser estressant, la presència d'un company no és, en si mateixa, una panacea. Així, hi ha dades que indiquen una relació entre la qualitat matrimonial i la salut: per exemple, les persones casades infeliçment informen d'una menor salut que les casades feliçment o divorciades dels mateixos sexe, edat i raça (Renne, 1971). Usant les dades procedents de les dones casades del seu estudi, Kiecolt-Glaser, Fisher et al. (1987) han trobat que una baixa qualitat matrimonial està associada a majors distress i solitud, i a una resposta als mitògens inferior i títols a l'EBV més alts. En l'estudi realitzat en homes, Kiecolt-Glaser, Kennedy et al. (1987) troben una pitjor qualitat matrimonial associada a majors títols a l'EBV i menors nombres de cèl.lules T supressores (aquesta darrera dada és inconsistent amb una altra del seu estudi en dones).

En conjunt, les dades disponibles relatives als efectes dels estressors crònics en la immunitat en humans no semblen indicar una adaptació o compensació per part del sistema immunitari, sinó una prolongada immunosupressió, les conseqüències per a la salut de la qual podrien ser importants.

5.3.3. Avaluació dels esdeveniments vitals estressants i funció immune

Els estudis anteriors seleccionen subjectes sotmesos a un estressor particular i els comparen amb ells mateixos en un altre moment en què no estan exposats a aquest o amb d'altres subjectes no afectats per l'estressor escollit. Un altre enfocament, menys utilitzat, consisteix en avaluar els esdeveniments vitals estressants experimentats pels subjectes. Aquesta estratègia descriptiva complementària podria augmentar la validesa ecològica dels estudis sobre els efectes de l'estrès en la immunitat en humans.

Locke i Heisel (1977) no trobaren associació entre els esdeveniments vitals estressants informats pels subjectes i la resposta d'anticossos a la inoculació d'un virus, observació que ha estat contrastada en investigacions posteriors amb resultats poc conclouents (Greene, Betts, Ochitill, Iker i Douglas, 1978; Roessler, Cato, Lester i Couch, 1979). De fet, les dades existents referents a la incidència dels estressors en els processos d'immunitat humoral són més aviat escasses, potser degut a la relativa estabilitat dels nivells d'Ig en condicions adverses (Palmlad, 1981).

S'ha assenyalat una relació entre l'activitat de les cèl.lules NK i el nombre d'esdeveniments vitals estressants comptabilitzats (Cfr. Locke, 1982).

Borràs, Casas, Roldán, Bayés i Cuchillo (1988) i Borràs (1989) han estudiat els efectes del nivell global d'estrès percebut -derivat fonamentalment de diverses àrees d'esdeveniments vitals estressants- sobre la resposta dels

limfòcits a l'estimulació amb mitògens. Aquests treballs han anat dirigits a avaluar en subjectes humans joves i exempts de patologia l'impacte dels esdeveniments vitals estressants experimentats, intentant tenir en compte la seva apreciació i afrontament, un enfocament poc explorat pels estudis psiconeuroimmunològics. En un primer treball, Borràs et al. (1988), aprofitant l'extracció de sang dels estudiants universitaris que, periòdicament, donen sang voluntàriament, han estudiat si es donen diferències en la proliferació limfocitària a l'estimulació amb PHA i PWM en funció del grau d'estrès percebut pels subjectes durant les últimes setmanes. S'obtingueren correlacions negatives significatives ($p < .05$) entre diverses àrees i la puntuació total d'un Qüestionari d'Estrès Percebut (QEP) i mesures de l'estimulabilitat limfocitària. Això és, els subjectes amb puntuacions més altes en el QEP -més estressats- mostraven una resposta limfocitària inferior. Aquest treball, de natura correlacional, fou complementat posteriorment per un altre estudi dirigit a comparar la resposta limfocitària als mitògens ConA, PHA i PWM en dos grups de subjectes amb puntuacions extremes en una versió revisada del QEP (Borràs, 1989). Malgrat que, en aquest cas, no es trobaren diferències estadísticament significatives entre els dos grups, l'anàlisi de les tendències observades en la investigació, altament consistents en les tres dosis emprades dels mitògens dalt esmentats, suggeria, en coherència amb els resultats del primer estudi, una menor resposta limfocitària en els subjectes que informaven haver experimentat "molta preocupació" durant un període inferior a un mes entorn a alguna/es de les àrees

d'esdeveniments vitals estressants contemplades pel QEP, en comparació amb aquells que no ho havien fet. Sorprenentment -tot i que potser no tant si es recorden els resultats d'alguns estudis en animals, com el ja citat de Monjan i Collector (1977)-, s'observà que, en aquells subjectes altament estressats, però durant períodes de temps superiors a un mes, la tendència sistemàtica dels valors d'estimulabilitat limfocitària era a sobreposar-se amb, i fins i tot en algun cas a superar, els dels subjectes no estressats. Tot i l'interès d'aquests suggeriments, considerem que les moltes limitacions del treball aconsellen extremar la precaució en la interpretació d'aquestes dades. Així, per exemple, involuntàriament es podrien haver confós els períodes informats com d'estrès més breu amb aquell experimentat contemporàniament al moment de l'avaluació, mentre que els períodes d'estrès més crònics podrien incloure referències a episodis d'estrès passats, ja afrontats reeixidament (Borràs, 1989). Realment, els estudis d'aquest tipus, que volen tenir en compte la intensitat, la durada i el moment en què s'experimentà estrès per un o diversos esdeveniments vitals proposen no poques dificultats de mesura als investigadors (i de resposta als subjectes experimentals!), com testimonia la manca de literatura al respecte.

Amb un enfocament en part similar, Brown et al. (1989) han trobat, en una mostra geriàtrica a la qual segueixen en tres ocasions a intervals de dos mesos, una relació entre increments d'estrès percebut i desesperança, i reduccions de l'activitat de les cèl.lules NK.

5.3.4. Variables psicològiques i funció immune

Ja que l'impacte emocional dels esdeveniments i situacions estressants depèn, en bona mesura, de la seva apreciació i afrontament, alguns estudis psiconeuroimmunològics han començat a explorar el paper mitjancer i modulador de diverses variables psicològiques en les relacions entre estressors i funció immune. S'ha prestat atenció a variables que podem conceptualitzar com estils (trets) de personalitat i d'afrontament, a les quals alguns autors atribueixen un especial interès, ja que algunes malalties immunològiques es caracteritzen pel seu desenvolupament lent o cronicitat. Per la nostra part, voldríem dir, incidentalment, que ens agradaria considerar els estils de personalitat factors disposicionals fruit de la història interconductual -en un altre cas, es tractaria de diferències individuals en reactivitat "biològica"- definits per consistències individuals de resposta en situacions contingencials i moments diferents.

McClelland ha elaborat el concepte de "motivació de poder" (power motivation) per a referir-se a una variable de personalitat que s'associa a una alta freqüència de malalties (McClelland, 1989; McClelland i Jemmott III, 1980) i una funció immunitària deprimida (Jemmott III, 1987). Una forta motivació de poder indica una necessitat d'influenciar els altres, superior a la necessitat de relacionar-s'hi (affiliation motivation). Una motivació de poder inhibida (inhibited power motivation) es caracteritza, en canvi, per una autorestricció o inhibició de l'activitat. Aquestes característiques motivacionals són

avaluades amb un test projectiu similar al Thematic Apperception Test.

McClelland, Alexander i Marks (1982) estudiaren una població de presoners, trobant que aquells amb alts nivells d'estrès vital i una necessitat de poder tenien concentracions més baixes d'IgA i informaven d'una freqüència de malalties més alta. En un altre estudi, els estudiants universitaris amb estrès pels assoliments i una motivació de poder inhibida secretaven més adrenalina durant l'execució d'una tasca estressant, tenien concentracions més baixes d'IgA i informaven d'una major freqüència de malalties (McClelland, Floor, Davidson i Saron, 1980). Jemmott III et al. (1983) han estudiat els efectes interactius de l'estrès acadèmic i una motivació de poder inhibida en la taxa de secreció salival d'IgA en estudiants d'odontologia. Mesuren l'estrès i la taxa de secreció d'IgA cinc vegades al llarg de l'any acadèmic. Durant els períodes estressants, hi ha una reducció de la secreció mitjana d'IgA. La magnitud de les reduccions de la IgA salival correlaciona amb les puntuacions d'estrès percebut en l'ambient acadèmic pels estudiants. Les taxes de secreció d'IgA dels estudiants amb una motivació de relació més forta eren més altes. Finalment, els estudiants amb una motivació de poder inhibida no mostraven una recuperació després dels períodes d'estrès. Posteriorment, Jemmott III i Magloire (1988) han trobat resultats similars dins d'un període de temps de tres setmanes, exclouent la possibilitat de variacions estacionals com a explicació dels efectes descrits. Aquests darrers autors troben també que els estudiants que manifesten un major suport social abans del període d'exàmens mostren nivells d'IgA més alts que els seus

companys. En un altre treball, McClelland, Ross i Patel (1985) troben que els estudiants amb més motivació de poder que de relació tenen nivells d'IgA més baixos 1 h 45 min després d'un examen, en comparació amb els estudiants amb més motivació de relació que de poder, així com nivells més baixos en comparació amb els seus propis nivells basals. Finalment, en una altra investigació, McClelland i Kirshnit (1989) divideixen els subjectes en dos grups, a cadascun dels quals projecten una filmació diferent: a) una pel·lícula produïda originalment per a justificar l'entrada de les tropes nord-americanes en la Segona Guerra Mundial, en la qual els temes principals són el domini i l'agressió i que va dirigida a fer sorgir els motius de poder; i b) una filmació de la Mare Teresa ajudant els pobres i malalts de l'Índia, que intenta fer sorgir els motius de relació i solidaritat. Aquesta darrera pel·lícula produí increments d'IgA salival en tots els subjectes; en canvi, la primera pel·lícula sols produí disminucions en la IgA salival en els subjectes amb una alta motivació de poder. Aquest experiment il·lustra les interaccions entre tipus d'estressors i motivacions.

Stone, Cox, Valdimarsdottir i Neale (1987) i Stone, Cox, Valdimarsdottir, Jandorf i Neale (1987) han criticat l'ús de la IgA salival en la investigació psiconeuroimmunològica, i recomanen mesurar els anticossos IgA específics a l'antigen produïts en resposta a l'estimulació amb albúmina de conill, mesura que utilitzen en els seus treballs. Jemmott III i McClelland (1989) han contestat les crítiques anteriors, de manera que la polèmica continua oberta en l'actualitat.

Jemmott III, Hellman, McClelland, Locke, Kraus, Williams i Valeri (1990) han estudiat recentment els efectes de les variables motivacionals en el nombre i activitat de les cèl.lules NK. Els estudiants universitaris amb més estrès i més forta motivació de poder presenten menys activitat de les cèl.lules NK que els seus companys; la major activitat NK correspon als estudiants amb menys estrès i major motivació de relació. Aquests resultats han estat replicats amb homes sans d'uns 30 anys i amb membres d'una organització per al manteniment de la salut. Els resultats amb aquest darrer grup, però, són lleugerament discrepants: el grup estressat amb motivació de poder té una activitat de les cèl.lules NK marginalment inferior ($p < .06$), però el grup no estressat amb motivació de relació no mostra una activitat NK incrementada (Jemmott III et al., 1990).

Un altre constructe psicològic que ha estat estudiat en la literatura psiconeuroimmunològica és el locus of control. El locus of control és el grau en què una persona creu que els resultats estan sota el seu propi control (intern) o el control d'altres o de l'ambient (extern). Kubitz, Peavey i Moore (1986) han estudiat les relacions entre el locus of control, l'estrès produït pels daily-hassles (esdeveniments estressants menors o quotidians) i els nivells d'IgA salival. Aquests autors han utilitzat la Health Locus of Control Scale (HLC) de Wallston, Wallston, Kaplan i Maides (1976), la qual mesura el locus of control referit a resultats de salut. Kubitz et al. (1986) no troben relació entre els daily-hassles i la IgA salival. En canvi, obtenen una correlació inversa entre el locus of control intern i la IgA salival; és a dir, una creença més forta en la

pròpia capacitat per a controlar els resultats de salut s'associava a una menor immunocompetència, un resultat en principi sorprenent. No obstant, s'obtenia també una interacció entre locus of control i estrès: els subjectes amb una alta internalitat i alt estrès tenien nivells d'IgA salival inferiors als d'aquells amb una alta internalitat però baix estrès. Els autors conclouen que els efectes de l'estrès poden ser potenciat per la creença que un mateix és responsable dels resultats.

En una mostra geriàtrica, Rodin (1988) ha observat que aquells subjectes amb quocients de cèl.lules T cooperadores:supressores (T4:T8) situats en el quartil inferior tendeixen a atribuir els esdeveniments negatius a aspectes d'ells mateixos que són estables i que probablement afecten moltes coses, un estil atribucional que ha estat associat al desenvolupament de depressió (Seligman, Abramson, Semmel i von Baeyer, 1979) (veure el següent apartat).

La personalitat dura o resistent (hardiness) (Kobasa, 1979; Kobasa, Maddi i Kahn, 1982) es caracteritza per a) la creença que un mateix posseeix control sobre els resultats, b) un alt grau de compromís i c) el sentiment que el canvi és desafiant. Solomon et al. (1988) han trobat, en un grup de persones sanes de 65-89 anys d'edat, una correlació positiva significativa entre aquesta variable psicològica i l'activitat, estimulada amb beta-endorfina, de les cèl.lules NK. No obstant, aquest resultat no ha pogut ser replicat en un seguiment efectuat als sis mesos (Solomon, 1988). Aquesta inconsistència podria ser explicada pels baixos nivells de distress manifestats pels subjectes.

Jamner, Schwartz i Leigh (1988) han estudiat l'estil d'afrontament (coping) repressiu, caracteritzat per la manca d'atenció i l'oblit dels elements amenaçants. En una mostra de 312 subjectes, el troben associat a menors comptatges de monocits i majors d'eosinòfils. Els menors comptatges de monocits podrien ser interpretats com indicadors d'un impediment immunitari. Brown et al. (1989), per la seva part, troben, coherentment, una relació entre l'estil d'afrontament repressiu i una resposta als mitògens ConA i PHA reduïda en una població geriàtrica. Aquest resultat té una significació particular, ja que el 50% dels subjectes mostraven aquest patró (enfront d'un 10% dels estudiants universitaris).

L'expressió emocional com estil d'afrontament sota la influència d'esdeveniments vitals estressants ha estat relacionada amb la resposta d'anticossos. Així, Pettingale, Greer i Tee (1977) observen nivells alts d'IgA en sèrum en dones amb valors elevats de supressió de la còlera mentre esperaven que se'ls practiqués una biòpsia de càncer. Aquesta relació era independent de que el diagnòstic final fos benigne o maligne. D'altra banda, en un treball dalt esmentat, Brown et al. (1989) troben una associació entre un major control de la còlera, i menys ansietat, i la producció d'interferon-gamma per limfòcits estimulats.

Si en l'apartat anterior dèiem que s'ha trobat una relació entre el nombre d'esdeveniments vitals estressants informats i l'activitat de les cèl.lules NK, afegim ara que aquesta relació sembla ser modulada per la capacitat d'afrontar els esdeveniments: així, els estudiants valorats segons el

qüestionari Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) com pobres afrontadors dels fets vitals mostren una activitat de les cèl.lules NK significativament disminuïda (Cfr. Locke, 1982). Finalment, vèiem també en l'apartat anterior que la solitud, com estressor crònic lligat a les relacions interpersonals, pot anar associada a una immunocompetència compromesa (menors respostes a la PHA i al PWM, menor activitat NK, majors títols als HSV) en estudiants universitaris (Glaser, Kiecolt-Glaser, Speicher i Holliday, 1985; Kiecolt-Glaser, Garner et al., 1984), ancians (Brown et al., 1989) i pacients psiquiàtrics interns (Kiecolt-Glaser, Ricker et al., 1984). De forma interessant, Thomas, Goodwin i Goodwin (1985) han trobat, en una àmplia mostra geriàtrica, una relació en aquest cas positiva entre suport social -la força dels llaços socials existents-, i nombres de limfòcits i resposta a la PHA, encara que la relació sols era significativa en les dones.

En resum, els treballs revisats indiquen que variables psicològiques relacionades amb estils de personalitat (motivació de poder, locus of control, estil atribucional, hardiness) i d'afrontament (coping repressiu, supressió de la còlera), o els mateixos recursos d'afrontament disponibles (per exemple, suport social), poden modular els efectes dels estressors en la funció immune.

5.3.5. Depressió i funció immune

La depressió és un concomitant psicològic de molts dels estressors escollits pels treballs psiconeuroimmunològics que hem revisat, particularment aquells referits a les relacions

interpersonals (trencament matrimonial per pèrdua del cònjuge o per separació o divorci, baixa qualitat matrimonial, solitud, assistència a malalts severes i crònics) o l'atur. Nombroses investigacions han estudiat la funció immune associada als estats depressius. Així, Schleifer, Keller, Meyerson, Raskin, Davis i Stein (1984) troben en pacients hospitalitzats per un desordre depressiu major nombres absoluts de cèl.lules T i B inferiors, un impediment de la resposta limfocitària als mitògens i nivells més alts de cortisol plasmàtic. Kiecolt-Glaser, Stephens, Lipetz, Speicher i Glaser (1985), per la seva part, assenyalen en pacients psiquiàtrics deprimits interns un impediment de la capacitat dels limfòcits per a reparar l'ADN danyat per irradiació. Com que l'ADN danyat és un iniciador de carcinogènesi, aquest fet podria tenir implicacions importants en el desenvolupament de càncers. A fi d'intentar separar els efectes de l'hospitalització i de la depressió, Schleifer, Keller, Siris, Davis i Stein (1985) comparen pacients ambulatoris amb un desordre depressiu major amb un grup de pacients interns esquizofrènics i un grup control acoblat. La resposta als mitògens no diferia entre els grups, però el nombre de cèl.lules T apareixia disminuït en els pacients deprimits i no en els esquizofrènics. Kronfol, House, Silva, Greden i Carroll (1986) han examinat si la severitat de la depressió podria estar relacionada amb el grau d'impediment immunològic, cosa que podria explicar les discrepàncies observades entre estudis. Aquests autors troben una menor resposta limfocitària als mitògens en tots els subjectes, sense poder diferenciar aquells amb una excreció urinària de cortisol lliure alta o baixa. En un estudi

més recent amb una mostra més àmplia, Schleifer, Keller, Bond, Cohen i Stein (1989) no troben diferències entre pacients amb un desordre depressiu major i controls acoblats en els subtipus limfocitaris, la resposta als mitògens i l'activitat de les cèl.lules NK. Obtenen, però, una interacció entre depressió i edat: els subjectes no deprimits mostren una associació entre edat i nombres de cèl.lules T cooperadores i entre edat i resposta als mitògens, les quals no es troben en els pacients deprimits. Quan els efectes de l'edat i del sexe eren controlats estadísticament dins del grup de subjectes deprimits, aquells amb nivells més alts de depressió presentaven una menor resposta als mitògens. Els autors conclouen que és possible que les relacions entre depressió i immunosupressió estiguin restringides a subgrups concrets de pacients deprimits.

Les fluctuacions diàries de l'humor que tenen lloc de forma natural, no clínica, també podrien tenir implicacions immunològiques. En un estudi amb subjectes sans, Stone, Cox, Valdimarsdottir, Jandorf i Neale (1987) mesuren la IgA salival (com resposta d'anticossos a l'estimulació amb un antigen d'albúmina de conill) i l'humor [mitjançant la Mood Adjective Checklist de Nowlis (1965)] tres vegades a la setmana durant vuit setmanes. La secreció d'IgA salival era major els dies que es manifestava un humor positiu.

També s'han estudiat condicions psiquiàtriques diferents de la depressió. Així, Heisel, Locke, Kraus i Williams (1986) han utilitzat el MMPI, el qual avalua diverses dimensions de personalitat (per exemple, hipocondriasi, paranoia, masculinitat-feminitat, mania, depressió). Aquests investigadors han

relacionat les puntuacions de les diferents subescales del MMPI amb l'activitat de les cèl·lules NK en un grup d'estudiants universitaris, trobant dèbils (r_s entre -0.15 i -0.30) però significatives correlacions en deu de les dotze subescales. En general, una "millor salut mental" s'associava a una major activitat NK.

5.3.6. Intervencions psicològiques i funció immune

Ja que l'estrès pot produir trastorns en la funció immune, alguns estudis han començat a explorar la possibilitat que les intervencions psicològiques dirigides a reduir l'estrès puguin tenir una influència positiva en el funcionament immunològic. En aquest apartat revisarem els estudis que han intentat millorar la immunitat mitjançant intervencions psicosocials en poblacions sanes, mentre que en els apartats posteriors ens referirem als treballs realitzats en poblacions amb malalties concretes.

Kiecolt-Glaser, Glaser, Williger, Stout, Messick, Sheppard, Ricker, Romisher, Briner, Bonnell i Donnerberg (1985) realitzaren una investigació de camp amb una població geriàtrica d'una edat mitjana de setanta-cinc anys, formada per quaranta-cinc subjectes autosuficients amb un grau acceptable d'adaptació a les seves circumstàncies vitals i que habitaven vivendes independents per a jubilats. L'elecció de subjectes geriàtrics es deu a que, ja que la funció immunitària declina amb l'edat, en ells els eventuais canvis immunològics podrien tenir beneficis potencials majors. S'ha vist, per exemple, que, en individus de vuitanta anys, una funció immunitària cel·lular pobra està associada a una major mortalitat (Roberts-Thomson, Whittingham, Youngchaiyud i

MacKay, 1974). D'altra banda, investigacions de camp anteriors amb ancians residents en institucions geriàtriques suggereixen que estratègies senzilles d'intervenció psicològica, com, per exemple, conferir-los major autonomia, proporcionar-los cert grau de control sobre les visites que reben o rebre visites d'estudiants, tenen una influència positiva en la memòria, el caràcter, el nivell d'ansietat, els nivells de cortisol urinari i l'estat de salut, tant autoinformat com avaluat mèdicament, malgrat que aquestes investigacions encara no inclouen avaluacions immunològiques (Marín, 1983; Rodin, 1980).

En l'estudi de Kiecolt-Glaser, Glaser et al. (1985), els subjectes foren assignats a l'atzar a una de les tres condicions següents:

1. Entrenament en relaxació progressiva i visualització.
2. Contacte social amb un estudiant avançat que manifestava estar interessat en "aprendre més sobre la gent gran" (p. 28).
3. Grup control, sense cap intervenció.

Els subjectes dels dos primers grups van tenir entrevistes individuals a casa seva de 45 min tres vegades a la setmana durant un mes. S'extragueren mostres de sang abans de l'inici de la intervenció, a la seva finalització i al cap d'un mes d'acabada. Els resultats mostren que, a l'acabar la intervenció, el grup que practicà la relaxació presentava un increment significatiu en l'activitat de les cèl.lules NK i una disminució significativa del títol d'anticossos al HSV-1, reflectint ambdós, a judici dels autors, un efecte positiu en la immunocompetència cel.lular. No s'apreciaren canvis significatius en cap dels dos altres grups, exceptuant la resposta als mitògens, que millorà

lleugerament en tots tres grups. L'avaluació efectuada al cap d'un mes de l'anterior mostra un retorn al nivell basal en l'activitat de les cèl·lules NK en el grup que havia practicat la relaxació. Sembla, doncs, que el manteniment del nivell d'immunocompetència assolit depèn de que se segueixi practicant la relaxació. Kiecolt-Glaser, Glaser et al. (1985) han suggerit que el contacte social podria no haver millorat la immunitat perquè les condicions de vida dels ancians podien no fer-los necessitar un contacte social addicional, o a causa de que els nivells de distress previs al tractament eren baixos.

Un altre treball de Kiecolt-Glaser et al. (1986) explorà si una intervenció per al maneigament de l'estrès pot tenir un paper protector precedint un estressor (exàmens acadèmics). S'obtingueren mostres de sang d'estudiants de medicina un mes abans i l'últim dia d'un bloc d'exàmens de tres dies de durada. Durant els exàmens, s'observà una disminució significativa de l'activitat NK i dels limfòcits T cooperadors, sense canvis en els T supressors/citotòxics. No obstant, la meitat de la mostra havia estat assignada a l'atzar a un grup que practicà un entrenament en hipnosi-relaxació durant l'interval entre les extraccions de sang. Encara que no hi havia diferències entre els subgrups experimental i control, com que els subjectes del grup experimental mostraven una àmplia variabilitat en la freqüència amb què practicaren la relaxació (de cinc a cinquanta sessions), es va poder observar que una pràctica més freqüent de la relaxació estava positivament associada als limfòcits T cooperadors.

En un estudi posterior, Pennebaker, Kiecolt-Glaser i Glaser (1988a) investigaren la possibilitat que una tècnica d'"autorevelació" (self-disclosure), basada en la hipòtesi que el processament cognitiu de pensaments i sentiments negatius millora el benestar, pugui tenir conseqüències immunològiques i de salut positives. Cinquanta estudiants universitaris sans foren assignats a l'atzar a dos grups, els quals escriuriem, durant sessions de 20 min en quatre dies consecutius, sobre experiències traumàtiques o sobre temes superficials. Es determinà la resposta limfocitària als mitògens ConA i PHA el dia abans de començar a escriure, l'últim dia que s'escrivia i sis setmanes després. S'examinaren també els registres d'un centre de salut durant els cinc mesos anteriors a l'estudi i les sis setmanes posteriors a aquest. Els individus que havien escrit sobre esdeveniments traumàtics o pertorbadors mostraren un increment en la resposta a la PHA, en comparació amb els subjectes de control. A més, els individus que escriviren sobre experiències de les quals havien evitat activament parlar prèviament presentaven un major increment en la resposta de proliferació dels limfòcits que aquells que ja n'havien parlat. Finalment, d'acord amb dades prèvies (Pennebaker i Beall, 1986), la mitjana mensual de visites al centre de salut disminueix significativament en els subjectes que escriuen sobre fets traumàtics.

Neale, Cox, Valdimarsdottir i Stone (1988) han criticat el treball de Pennebaker et al. (1988a), a la qual cosa han respost convincentment Pennebaker, Kiecolt-Glaser i Glaser (1988b).

En resum, podem dir que, encara que els estudis realitzats fins al moment s'han de considerar preliminars i exploratoris,

la immunocompetència sembla poder-se millorar mitjançant intervencions psicològiques, com la pràctica habitual de la relaxació. Aquests treballs, amb dissenys d'intervencions controlades, poden representar, a més, una contribució metodològicament superior per a posar de manifest relacions causals entre factors psicològics i funció immune.

5.3.7. Estrès, funció immune i malaltia

La influència dels factors psicològics en els processos de salut-malaltia és reflectida per fets com la importància terapèutica que s'ha donat a la relació metge-pacient al llarg de la història de la Medicina o per la rellevància metodològica assignada a l'anomenat "efecte placebo" en Farmacologia, malgrat l'ampli desconeixement existent en ambdós casos respecte als mecanismes implicats (Bayés, 1982, 1985a). En aquest sentit, la informació que estem revisant resultarà indubtablement aclaridora, tant des d'un punt de vista conductual com biològic.

Com exemple de l'anterior, voldriem descriure breument un treball de Pizzo, Robichaud, Edwards, Schumaker, Kramer i Johnson (1983). Els subjectes foren pacients cancerosos amb un nombre anormalment baix de neutròfils en sang degut al tractament citotòxic que rebien. Ja que això provoca un risc considerable d'adquirir infeccions, se'ls administrà profilaxi antibiòtica. A fi d'avaluar la seva eficàcia, es comparà la incidència d'infeccions amb la d'un altre grup que rebia un placebo. Dins del grup placebo, es mesurà, a més, el grau de compliment. Els resultats dels pacients tractats amb placebo indiquen que un 32% dels qui mostraven un alt grau de compliment patiren infeccions,

enfront del 100% dels qui tenien un grau escàs d'adherència. Encara que no es pot desestimar que els pacients amb major compliment fossin els més estrictes en l'adopció de mesures higièniques, cap també la possibilitat -coherent amb altres dades bàsiques, epidemiològiques i clíniques- que les variables psicològiques que intervenen en un millor compliment -Bayés (1988) ha suggerit la sensació de control sobre la situació- puguin afectar positivament el sistema immunitari.

Els nombrosos estudis de cas, epidemiològics i clínics realitzats subratllen la importància dels factors psicològics en la salut i la malaltia. Així, alguns estudis pioners examinaren els efectes de l'estrès derivat dels esdeveniments vitals en la susceptibilitat a la malaltia (Holmes et al., 1957). Els subjectes malalts tendeixen a informar d'un major nombre d'esdeveniments vitals estressants durant l'any precedent o alguns anys abans de l'inici de la malaltia, en comparació amb subjectes control sans. Encara que es disposa d'estudis prospectius, la major part dels realitzats han utilitzat autoinformes retrospectius d'estrès. La validesa d'aquests darrers ha estat qüestionada, entre d'altres raons, per l'escassa fiabilitat dels records i per la possibilitat que la malaltia actual estigui associada a un funcionament psicològic alterat o intenti ser justificada amb una exageració en l'apreciació dels esdeveniments passats (Borràs, 1989). Malgrat les dificultats metodològiques dels estudis retrospectius, es pot concloure, del conjunt d'investigacions realitzades, que els factors psicològics -l'estrès particularment- semblen afectar les malalties d'implicació immunològica (Ader, 1981a).

En aquest apartat ens volem centrar en els estudis sobre estrès i malaltia que avaluen directament paràmetres immunològics (això és, les investigacions psiconeuroimmunològiques realitzades amb pacients de malalties específiques). Aquests treballs poden posar de relleu la significació clínica de les relacions entre estrès i immunitat, que fins ara hem estudiat, ajudant paral·lelament d'aquesta forma a aclarir els lligams entre estrès i malaltia.

5.3.7.1. Malalties infeccioses

Nombroses investigacions han mostrat la influència de les variables psicològiques en les malalties infeccioses (Jemmott III i Locke, 1984; Plaut i Friedman, 1981), com:

1. La tuberculosi (Holmes et al., 1957).
2. Infeccions lleus o greus del tracte respiratori superior (Boyce, Cassel, Collier, Jensen, Ramey i Smith, 1977; Meyer i Haggerty, 1962).
3. Les infeccions pels virus herpes HSV-1, HSV-2 o EBV (Kiecolt-Glaser i Glaser, 1987). Força dades indiquen que l'estrès és un factor de risc en la vulnerabilitat a la infecció primària, la seva severitat i el seu posterior control latent o recurrència. En estudiants d'infermeria, per exemple, un estat d'humor negatiu d'infelicitat general o disfòria era predictor de la recurrència de refredats -produïts pel HSV-1- al llarg d'un any de seguiment (Luborsky, Mintz, Brightman i Katcher, 1976). De forma similar, els individus amb més distress tenen taxes més altes de recurrència de lesions genitals pel HSV-2 (Goldmeier i Johnson, 1982). Les dades referents a la mononucleosi infecciosa

-causada, com es recordarà, per l'EBV- són més conflictives (Greenfield, Roessler i Crosley, 1959; Kasl, Evans i Niederman, 1979; Roark, 1971; Wilder, Hubble i Kennedy, 1971). En l'estudi de Kasl et al. (1979), se seguiren durant quatre anys un grup de cadets de West Point seronegatiu a l'EBV -no infectats- a l'entrar a l'esmentada acadèmia militar. Aquells amb un alt nivell de motivació per la carrera militar, pobres resultats acadèmics i pares "sobreeixigents" tenien una major probabilitat de desenvolupar una infecció per l'EBV i, en aquest cas, estaven hospitalitzats més temps. A més, en els cadets que es van infectar sense arribar a exhibir simptomatologia clínica, els factors de risc anteriors estaven associats a títols d'anticossos a l'EBV més alts.

En un treball prospectiu més recent, Kemeny, Cohen, Zegans i Conant (1989) han seguit durant sis mesos trenta-sis subjectes amb herpes genital recurrent, realitzant entrevistes mensuals dirigides a avaluar l'estrès vital, l'estat d'humor (ansietat, depressió, hostilitat), els comportaments de salut, altres possibles desencadenants de l'herpes, les proporcions de cèl.lules T4 i T8 (en dinou subjectes) i la recurrència de l'herpes. Un índex agregat d'estrès vital correlacionava negativament i significativa amb les proporcions de cèl.lules T4 i T8. D'altra banda, un estat d'humor negatiu s'associava intensament a proporcions inferiors de cèl.lules T8. Els nivells de cèl.lules T8, per la seva part, estaven inversament relacionats amb la taxa de recurrència de l'herpes (efecte probablement atribuïble a les cèl.lules citotòxiques, més aviat que a les supressores). Finalment, en els subjectes que no havien

patit un gran nombre d'altres infeccions (un desencadenant fisiològic del rebrot de les lesions), s'observà una associació entre estat d'humor depressiu i nombre de recurrències. Aquests resultats han portat els autors a hipotetitzar una relació entre humor depressiu, disminució de cèl.lules T8 i recurrència d'herpes genital, que caldrà contrastar en estudis posteriors.

5.3.7.2. Càncer

La major part dels nombrosos treballs que s'han ocupat de la influència dels factors psicosocials (per exemple, diversos trets i estils d'afrontament) en la incidència i progressió del càncer no han examinat el possible mitjançament immunològic (Bayés, 1985b; Derogatis, Abeloff i Melisaratos, 1979; Fox, 1981; Greer, Morris i Pettingale, 1979; Morns, Greer, Pettingale i Watson, 1981; Rogentine, Van Kammen, Fox, Docherty, Rosenblatt, Boyd i Bunney, 1979; Shekelle, Raynor, Ostfield, Garron, Bieliauskas, Liu, Maliza i Paul, 1981; Sklar i Anisman, 1981; Temoshok, 1987). D'aquestes investigacions es desprèn que els subjectes amb menys distress, menys hostilitat, que no expressen els seus sentiments negatius, fatigats, indefensos, desesperançats i deprimits semblen ser de major risc. Aquests efectes poden ser mitjançats, com veurem, per una baixa i poc freqüent activació del sistema SAM i una alta i freqüent del sistema HPAC, resultant, respectivament, en baixos nivells de catecolamines i alts de cortisol, ambdós amb efectes perjudicials en els nombres de leucòcits i limfòcits i en l'activitat de les cèl.lules NK.

Levy, Herberman, Maluish, Schlien i Lippman (1985) realitzaren un treball ja pròpiament psiconeuroimmunològic intentant relacionar factors psicosocials, activitat de les cèl.lules NK i evolució de càncer de mama. Les pacients que manifestaven més fatiga, menys distress, menys suport social i que semblaven millor adaptades a la seva malaltia, mostraven una menor activitat de les cèl.lules NK. Alhora, una menor activitat NK estava relacionada amb un major nombre de nòduls limfàtics positius en el moment del diagnòstic. Als tres mesos, iniciat ja el tractament, la fatiga i un baix suport social seguien predint, marginalment però significativa, una inferior activitat de les cèl.lules NK (Levy, Herberman, Lippman i D'Angelo, 1987). En un treball posterior, Levy, Lee, Bagley i Lippman (1988) han seguit durant set anys trenta-sis pacients amb càncer de mama recurrent, estudiant els predictors de supervivència. Eren predictors biològics del temps de supervivència el nombre de metàstasis, l'interval sense malaltia i la predicció del metge. Pel que fa als predictors psicològics, l'expressió d'una major alegria en l'avaluació inicial predia la longitud de supervivència. Els autors consideren l'explicació alternativa que els pacients que se senten més alegres siguin aquells que perceben el seu metge més esperançat, la qual cosa es podria fonamentar en factors biològics. Contrastant aquesta hipòtesi, mentre que no hi havia una correlació significativa entre l'alegria dels pacients i el pronòstic del metge, una major alegria s'associava a menys metàstasis.

Levy, Herberman, Simons, Whiteside, Lee, McDonald i Beadle (1989) han iniciat un estudi longitudinal en vuitanta-vuit joves

adults sans, informant de l'existència de correlats d'una activitat de les cèl.lules NK persistentment deprimida. Així, els subjectes amb una activitat NK persistentment baixa (categoria que inclou un 15% dels subjectes) són més joves, tenen menys cèl.lules NK, excreten com molt la meitat de noradrenalina urinària i estan més deprimits. Encara que menys consistentment, aquests subjectes informen de més daily-hassles, excreten menys adrenalina urinària i estan més fatigats. Levy et al. (1989) relacionen aquests símptomes, a més d'amb l'eventual desenvolupament de càncer, amb l'anomenada síndrome de fatiga crònica (chronic fatigue syndrome, CFS). S'ha hipotetitzat que la CFS podria ser causada per l'EBV, potser en conjunció amb un altre co-factor viral. Afecta sobretot adults joves i es caracteritza per una activitat de les cèl.lules NK persistentment baixa associada a sentiments crònics de fatiga i/o febre lleugera. Sovint aquests símptomes són acompanyats d'estrès psicològic. En suport de la relació suggerida, Levy et al. (1989) troben títols d'anticossos a l'EBV elevats en el grup de subjectes amb activitat NK disminuïda. No obstant, no és possible distingir si la baixa activitat NK és causada per l'EBV o, inversament, si l'activitat NK deprimida permet escapar l'EBV, augmentant els títols d'anticossos.

Temoshok (1985) i Temoshok, Heller, Sagebiel, Blois, Sweet, DiClemente i Gold (1985) han relacionat, en pacients de melanoma maligne cutani, la personalitat tipus C (caracteritzada per la tendència a suprimir l'expressió de les emocions) amb una més ràpida mitosi tumoral, una més pobra infiltració de limfòcits al

lloc del càncer i una major densitat del tumor, tots ells indicadors d'un mal pronòstic.

5.3.7.3. Transtorns al·lèrgics

Mentre que diversos treballs han mostrat la influència dels factors psicològics en els transtorns al·lèrgics, com l'asma bronquial (De Araujo et al., 1972; Purcell et al., 1962), no tenim coneixement d'investigacions que avaluin directament paràmetres immunològics.

5.3.7.4. Malalties autoimmunes

Com en els transtorns al·lèrgics, en les malalties autoimmunes una relació entre estats afectius negatius i empitjorament de la malaltia -sostinguda, de fet, per nombroses dades- hauria d'implicar un millorament de les respostes immunes, i no la seva depressió (com en les malalties infeccioses o el càncer).

L'artritis reumatoide és una malaltia autoimmune freqüent (afecta un 1-4% de la població), dolorosa i incapacitant. Es caracteritza per respostes inflamatòries locals d'etiologia poc precisa: s'ha suggerit un paper a agents infecciosos com l'EBV, al factor reumatoide (un tipus d'Ig que es troba en el sèrum de la majoria de pacients i que ataca altres Ig) i a un mal funcionament de les cèl·lules T supressores (Abdou, Pascual i Racele, 1979).

Alguns estudis pioners (Moos, 1964; Solomon i Moos, 1965) atribuïren als pacients amb artritis reumatoide un patró de personalitat caracteritzat per inhibició de l'expressió emocional

i dependència. Altres treballs han indicat que l'inici de la malaltia sol ser precedit per esdeveniments vitals estressants (Anderson, Bradley, Young, McDaniel i Wise, 1985; Rimon, Viukari i Halonen, 1979). En un treball recent en dones, Zautra, Okun, Robinson, Lee, Roth i Emmanuel (1989) troben relacions inverses entre distress psicològic i proporcions de cèl.lules T, i entre esdeveniments vitals i quocients T4:T8. Aquests resultats eren, en principi, inesperats, ja que, com hem assenyalat, una depressió de la immunitat suposaria un millorament de la malaltia, mentre que les dades existents assenyalen una relació entre estats afectius negatius i evolució empitjorada dels desordres autoimmunes. No obstant, s'observà també una relació directa entre el nombre d'estressors menors i els percentatges de cèl.lules B, les quals apareixen elevades durant les fases inflamatòries de la malaltia.

Els resultats dels treballs realitzats sobre factors psicosocials i artritis reumatoide es poden considerar inconcloents i sovint contradictoris (Achterberg i Lawlis, 1982; Rimon, Belmaker i Ebstein, 1977; Solomon, 1981; Spergel, Ehrlich i Glass, 1978), amb efectes més consistents respecte als processos inflamatoris locals que respecte a les mesures de la funció immune, cosa menys sorprenent si es té en compte que les correlacions entre mesures immunes i factors locals semblen ser baixes.

S'han realitzat diverses investigacions que avaluen els efectes d'intervencions psicològiques. Achterberg, McGraw i Lawlis (1981) han mostrat que un tractament psicològic amb relaxació i biofeedback de temperatura disminueix les taxes de

sedimentació i l'impediment de les articulacions, ambdós indicadors dels processos inflamatoris. Bradley, Turner, Young, Agudelo, Anderson i McDaniel (1985) i Bradley, Young, Anderson, Turner, Agudelo, McDaniel, Pisko, Semble i Morgan (1987) assignaren els seus pacients a tres grups: a) un programa cognitivo-conductual que incloïa biofeedback de temperatura en les articulacions adolorides, entrenament en relaxació muscular profunda i l'establiment d'objectius conductuals; b) suport social no directiu; i c) grup control. Sols el primer tractament fou efectiu, disminuint el dolor i els nivells de factor reumatoide. O'Leary, Shoor, Lorig i Holman (1988) han utilitzat un tractament cognitivo-conductual que inclou entrenament en maneigament de l'estrès i del dolor i l'establiment d'objectius conductuals. En comparació amb un grup control, els pacients tractats mostraven menys dolor i un millorament de les articulacions (jutjat a cegues per reumatòlegs). No s'observaren canvis en els nombres dels subtipus de cèl.lules T ni en la resposta limfocitària als mitògens. Els autors troben correlacions significatives entre l'autoeficàcia percebuda (autopercepció de la persona de la seva capacitat per a afrontar els símptomes de l'artritis) i el millorament de la malaltia. Encara més, la capacitat percebuda per a manejar el dolor correlacionava positivament amb el nombre de cèl.lules supressores i negativament amb el quocient T4:T8 al final del tractament.

L'esclerosi múltiple és una altra malaltia crònica, en la qual les beines de mielina de les neurones són destruïdes. És acompanyada per canvis immunològics, però no es coneix si són

causa o efecte de la desmielinització. Com en l'artritis reumatoide, hi ha dades que assenyalen una deficient regulació de la població T8. Diversos treballs han indicat una influència dels factors psicològics en l'esclerosi múltiple (Adams, Sutherland i Fletcher, 1950; McAlpine i Compston, 1952; Mei-Tal, Meyerowitz i Engel, 1970; Warren, Greenhill i Warren, 1982). Foley, Miller, Traugott, Larocca, Scheinberg, Bedell i Lenox (1988) han trobat que els pacients més ansiosos i deprimits tenen nombres i percentatges majors de cèl.lules T4, encara que no troben diferències en les cèl.lules T8 ni en l'impediment físic causat per la malaltia.

Altres malalties autoimmunes en les quals s'ha assenyalat una incidència de les variables psicològiques són el lupus eritematós sistèmic (Hall, Stickney i Gardner, 1981; McClary, Meyer i Weitzman, 1955) o malalties amb un component autoimmunitari com la malaltia de Graves, la colitis ulcerosa o la diabetis mellitus (Linn, Linn i Jensen, 1983).

5.3.7.5. Síndrome d'immunodeficiència adquirida (SIDA)

En els darrers anys, els investigadors han començat a examinar les influències psicosocials en la susceptibilitat i curs de la infecció pel VIH, l'agent etiològic de la SIDA. Així, se suggerí inicialment que la SIDA, com malaltia clínica manifesta, sols es produeix en aquelles persones seropositives al VIH que posseeixen un estat d'immunosupressió, el qual podria ser degut, entre d'altres causes (per exemple, exposició repetida al VIH, altres infeccions víriques concurrents, vacunació, ús de drogues, determinats fàrmacs, dèficits nutricionals o embaràs),

a estressors psicosocials. Diversos autors (Bayés, 1986, 1990; Bayés i Arranz, 1988; Bayés, Borràs, Roldán, Casas i Cuchillo, 1988; Coates, Stall, Mandel, Boccellari, Sorensen, Morales, Morin, Wiley i McKusick, 1987; Coates, Temoshok i Mandel, 1984; Glaser i Kiecolt-Glaser, 1987; Kiecolt-Glaser i Glaser, 1988a; Martin i Vance, 1984; Solomon, 1989; Solomon, Kemeny i Temoshok, en premsa) han elaborat la hipòtesi dels factors psicològics -l'estrès principalment- com cofactors de la infecció pel VIH i de la progressió de la malaltia, resumible en els punts següents:

1. La immunosupressió de l'hoste podria facilitar la seroconversió -infecció- en cas d'exposició al VIH.

2. En els individus seropositius la immunosupressió podria afectar la relació entre el genoma del VIH i els limfòcits T cooperadors, reactivant-se el virus de l'associació latent -estat seropositiu asimptomàtic- i menant a la presentació de símptomes clínics i malalties oportunistes -complex relacionat amb la SIDA (CRS) o SIDA-.

3. Finalment, en els subjectes amb SIDA la immunodepressió podria potenciar la replicació del VIH, veient-se agreujat el curs de la malaltia.

Recolzant les hipòtesis prèvies, hem estudiat anteriorment com, per exemple, en els individus immunosuprimits per l'estrès s'observa sovint un increment en els títols d'anticossos als virus herpes, com a resultat de la reactivació dels virus d'aquest tipus latents en l'organisme. Glaser i Kiecolt-Glaser (1987; Kiecolt-Glaser i Glaser, 1988a) han suggerit la possibilitat que, en els individus seropositius, els estressors puguin modular el control de la latència del VIH d'una forma

similar. De fet, per exemple, els mètodes in vitro per a la reactivació del VIH i de l'EBV latents són paral·lels. D'altra banda, els canvis produïts per l'estrès en la latència dels virus herpes poden tenir conseqüències per a la infecció pel VIH des d'un altre punt de vista, ja que la interacció directa del HSV-1 amb l'expressió genètica pot provocar l'activació del VIH (Ostrove, Leonard, Week, Rason i Volsky, 1987). Finalment, i en el mateix sentit, cal recordar que els limfòcits T cooperadors són activats en resposta a les infeccions -incloent-hi les produïdes pels virus herpes-, la qual cosa pot reactivar el VIH prèviament latent en la cèl·lula, augmentant la seva replicació.

Des d'un altre punt de vista, Markham, Salahuddin, Veren, Orndorff i Gallo (1986) han mostrat que l'addició a cultius cel·lulars d'hormones relacionades amb l'estrès, com la hidrocortisona, potencia la replicació del VIH.

En l'actual context sociocultural, és possible que, per a moltes persones, el sol fet de conèixer que estan contagiades pugui ser un factor estressant suficient per a induir un estat d'immunodepressió capaç d'incrementar el seu grau de vulnerabilitat al VIH. De fet, la percepció que es pertany a un grup de risc ja provoca, per si sola, distress (Joseph, Montgomery, Kirscht, Kessler, Ostrow, Wortman, O'Brien, Eller i Eshleman, 1987). A més, cal recordar que els subjectes infectats pel VIH pertanyen generalment a grups que poden estar sotmesos a estrès degut a les fortes pressions socials, a les quals ara s'afegeix el rebuig específic per pertànyer a grups amb comportaments d'alt risc per al contagi amb el VIH (Kaplan, Johnson, Bailey i Simon, 1987). Afegim encara que els individus

VIH-positius poden haver de tenir cura d'un company malalt de SIDA o patir la pèrdua, fins i tot freqüent, de persones amb les quals havien establert forts llaços interpersonals. En resum, és probable que els individus amb comportaments d'alt risc experiencin més estressors, molts d'ells crònics, que la població general.

Solomon i Temoshok (1987) realitzaren a San Francisco un dels primers treballs sobre els efectes dels factors psicològics en la funció immune en persones amb CRS i SIDA. Els subjectes amb alts nivells de disfòria [segons una escala d'ansietat, una mesura de desesperança i el Profile of Mood States (POMS) de McNair, Lorr i Droppleman (1971)] tenien majors nombres de PMNs i de limfòcits totals. D'altra banda, els subjectes amb puntuacions més baixes en l'escala de hardiness mostraven nombres més alts de limfòcits. Aquests resultats podrien indicar que unes defenses psicològiques menys adequades estan associades a un impediment de les defenses contra el VIH, resultant en un nombre superior d'infeccions oportunistes; aquestes explicarien els majors nombres de PMNs. Els nombres incrementats de limfòcits són més difícils d'interpretar, ja que són destruïts selectivament pel VIH.

En un altre estudi (Solomon, Temoshok, O'Leary i Zich, 1987; Temoshok, Zich, Solomon i Stites, 1987), aquest grup d'investigadors seguiren divuit pacients de sexe masculí amb SIDA, realitzant-los avaluacions psicològiques i immunològiques setmanals durant cinc setmanes. Alguns dels principals resultats trobats foren: a) majors nombres de cèl.lules T cooperadores en els subjectes amb menys tensió-ansietat, depressió-abatiment,

fatiga-inèrcia i ira-hostilitat (segons el POMS); b) nombres més elevats de cèl.lules T supressores associats a menys fatiga-inèrcia, no fer favors no desitjats i practicar més exercici físic regularment; c) nombres superiors de cèl.lules T citotòxiques en els subjectes amb menys tensió-ansietat, fatiga-inèrcia, estrès -degut a la malaltia o degut a altres factors- i que deien no fer favors indesitjats; d) més cèl.lules NK (que, com les T citotòxiques, podrien compensar les pèrdues de cèl.lules T cooperadores) associades a menys fatiga-inèrcia, menor preocupació per la SIDA i pràctica regular d'exercici físic; e) els subjectes amb més depressió, menys vigor, menys sentit de l'humor autoavaluat i menys afrontament actiu presentaven nivells més alts de l'antigen P24, una part del VIH que reflecteix la seva replicació; f) finalment, no es trobaren relacions entre els nivells de cortisol en sèrum i els paràmetres immunològics.

O'Leary, Temoshok, Jenkins i Sweet (1989) han mostrat que, durant el relat d'esdeveniments emocionals, una major reactivitat autonòmica (segons la conductància de la pell i la temperatura dels dits) està relacionada amb una major activitat de les cèl.lules NK, segons les mitjanes de determinacions realitzades al llarg de cinc setmanes. En un seguiment efectuat als tres anys, la reactivitat autonòmica (i l'activitat NK) prediuen la supervivència dels pacients. Els autors consideren que un major arousal perifèric reflecteix un temperament més reactiu autonòmicament, el qual estaria associat a un major i més freqüent alliberament de catecolamines. Alguns treballs indiquen que l'administració aguda de catecolamines produeix un increment

de l'activitat de les cèl.lules NK (Locke et al., 1984); aquestes dades són també consistents amb la troballa de Levy et al. (1989) que els subjectes amb alts nivells de catecolamines urinàries mostren una major activitat NK. Els resultats d'O'Leary et al. (1989) podrien tenir també rellevància en la investigació psiconeuroimmunològica en pacients de càncer, donant suport a una relació entre baixa emocionalitat i pitjor evolució de la malaltia.

En un estudi més ampli del mateix grup d'investigadors (Temoshok, Canick, Moulton, Sweet, Zich, Straits, Pivar i Hollander, 1988; Temoshok, Solomon, Jenkins i Sweet, 1989), s'avaluen diversos factors psicosocials, immunològics i neuropsicològics en cent homes homosexuals amb CRS en dues ocasions, a sis mesos una de l'altra. En la primera avaluació, els nombres absoluts de cèl.lules T4 eren majors en els pacients amb més tensió-ansietat, ira-hostilitat (ambdós segons el POMS), ansietat-tret i solitud. Les cèl.lules T4, com les NK, eren també més nombroses en els subjectes que manifestaven un major control de les emocions. Pel que fa als percentatges de cèl.lules T4, estaven correlacionats positivament amb majors ansietat i solitud i menor control emocional. En la segona avaluació, els percentatges de cèl.lules T4 eren més alts en els subjectes més sols, i l'activitat de les cèl.lules NK era major en els pacients amb major control emocional. Aquests poc consistents resultats contradiuen els obtinguts pels mateixos investigadors en subjectes amb SIDA (Solomon et al., 1987; Temoshok et al., 1987), els quals han especulat que puguin donar-se relacions

psiconeuroimmunològiques diferents en diversos estadis de la malaltia (Temoshok et al., 1988, 1989).

Kemeny, Fahey, Schneider, Weiner, Taylor i Visscher (en premsa) estan seguint a Los Angeles un grup d'homes homosexuals seropositius i un altre de seronegatiu, a fi d'avaluar la contribució dels factors psicosocials en la progressió de la malaltia. S'han comparat quaranta-cinc subjectes que han perdut un o més amics íntims per SIDA durant l'any precedent amb quaranta-cinc subjectes que no han experimentat aquesta pèrdua, acoblant-los per seroestatus i edat. No es troben diferències entre els dos grups, ni en seropositius ni en seronegatiu, en limfòcits T4, cèl.lules NK, resposta limfocitària a la PHA o nivells de neopterina en sèrum (una mesura d'activació immunitària). En els subjectes seronegatiu, un humor depressiu després de la pèrdua està relacionat amb nivells inferiors de cèl.lules NK, relació que no es dona en els subjectes seropositius. En els subjectes seropositius que no havien perdut cap amic, l'humor depressiu s'associa a nombres inferiors de cèl.lules T cooperadores, majors de T supressores i una menor resposta a la PHA.

Els treballs que han intentat millorar l'estat immunològic a través d'intervencions conductuals han obtingut resultats decebedors. Així, una intervenció dirigida a reduir l'estrès (amb entrenament en relaxació i altres habilitat de maneigament de l'estrès) no produí canvis en una bateria de mesures immunològiques (quantificació dels subtipus limfocitaris, resposta limfocitària als mitògens, activitat de les cèl.lules NK) en homes seropositius, en comparació amb subjectes

seropositius de control (Coates, McKusick, Kuno i Stites, 1989). Els autors han especulat que la manca d'efectes significatius podria reflectir la impossibilitat d'influenciar la funció immunitària per tècniques de reducció de l'estrès en presència de la infecció pel VIH o que la concentració dels subjectes en aspectes psicològics relacionats amb la SIDA podria haver incrementat simultàniament la seva ansietat.

Un grup d'investigadors de Florida (Fletcher, Caralis, Laperriere, Ironson, Klimas, Perry, Ashman i Schneiderman, 1988; Laperriere, O'Hearn, Ironson, Caralis, Perry, Klimas, Schneiderman i Fletcher, 1988; Laperriere, Schneiderman, Antoni i Fletcher, 1990) han començat a explorar la utilitat de l'exercici físic com intervenció conductual per a millorar la funció immune. Els subjectes han estat homes homosexuals sans, desconexors del seu seroestatus a l'inici de l'estudi, els quals eren assignats a l'atzar a un grup amb tres sessions setmanals d'entrenament en aerobic o a una condició de control. A les quatre setmanes d'entrenament, els subjectes VIH-negatius que havien practicat exercici físic mostraven increments de cèl.lules T4 i B, i una major resposta limfocitària a la PHA i al PWM. En canvi, en els individus VIH-positius sols s'observà un lleuger increment del nombre de limfòcits T4, no registrant-se cap modificació en els individus de control seropositius o seronegatius. A les deu setmanes d'entrenament, es mantenien els resultats anteriors. És interessant anotar que s'observà un increment en el recompte de leucòcits (WBC) abans de notificar als subjectes el seu seroestatus (excepte en els que practicaven exercici que resultaren ser VIH-negatius), probablement com a

conseqüència de l'estrès anticipatori de rebre aquesta informació. Aquestes dades preliminars semblen coincidir amb les de Coates et al. (1989) en el sentit que els individus VIH-positius es podrien beneficiar menys que els VIH-negatius (o gens) de les intervencions conductuals.

Aquests mateixos investigadors (Ironson, O'Hearn, Laperriere, Antoni, Ashman, Schneiderman i Fletcher, 1988; Ironson, Laperriere, Antoni, O'Hearn, Schneiderman, Klimas i Fletcher, 1990) han dut a terme un estudi dirigit específicament a avaluar l'impacte immunològic de rebre notificacions sobre el seroestatus, efectuant cinc determinacions en un període de tres mesos. En les 72 h immediates a la notificació, els subjectes, tant seronegatius com seropositius, mostren increments en WBC (potser per l'activació simpàtica i l'alliberament de catecolamines característics dels estats de por) i una reducció del nombre de cèl.lules NK. Durant deu dies, s'observen també disminucions de la resposta limfocitària als mitògens i de l'activitat de les cèl.lules NK. En els pacients seronegatius, però no en els seropositius, es detecta una immunosupressió anticipatòria abans de la notificació.

En resum, podem dir que, encara que algunes dades indiquen una influència dels factors psicosocials en la funció immune dels subjectes infectats amb el VIH, aquestes relacions podrien diferir o ser menys fiables que en persones sanes. En aquest sentit, si els estudis psiconeuroimmunològics han d'afrontar complexos problemes metodològics, aquests són especialment acusats dins del camp de la SIDA (Kiecolt-Glaser i Glaser, 1988b). Variables estranyes com els efectes immunològics del VIH

o de les possibles diverses infeccions oportunistes en cada hoste poden introduir una variabilitat que emmascari les relacions psiconeuroimmunològiques, o fins i tot aquestes relacions poden dependre d'aquelles variables estranyes (per exemple, de l'estadi de la infecció).

6. PSICONEUROIMMUNOLOGIA I INTERVENCIIONS QUIRURGIIQUES

En aquest darrer capítol de la part teòrica del treball que presentem, volem centrar, des del punt de vista de la psiconeuroimmunologia, la situació d'estrès "psicològic" (agut) que posteriorment explorarem empíricament: l'estrès originat per l'anticipació d'una intervenció quirúrgica. Amb aquest propòsit serà interessant fer una ràpida referència, inicialment, a la voluminosa literatura que assenyalava una influència dels factors psicològics -l'estrès particularment- en la recuperació postquirúrgica. Aquests treballs són importants per a nosaltres en el sentit que suggereixen la possibilitat que la funció immune, modulada pels factors psicològics, pugui mitjançar alguns efectes d'aquests darrers en la recuperació postquirúrgica. Aquesta eventualitat posaria clarament de manifest una significació clínica de la modulació psicològica de la funció immune. Paral·lelament, les investigacions que indiquen els efectes benèfics d'intervencions psicològiques en la recuperació postquirúrgica podrien interpretar-se, al menys en alguns casos, en funció de la seva incidència en la immunitat (Apartat 5.3.6.).

La repercussió de l'estrès quirúrgic, en tant que estressor "biològic", en les respostes immunològiques serà repassada posteriorment amb breuetat. Ens cal tenir en compte aquests efectes incondicionals en el sentit que poden interactuar amb la modulació pròpiament psicològica, pre- i postquirúrgica, en la determinació dels resultats postquirúrgics. No obstant, d'interès

molt superior per als nostres objectius experimentals posteriors serà conèixer les poquíssimes investigacions pròpiament psiconeuroimmunològiques (això és, que determinen paràmetres immunològics directament) que han començat a ocupar-se de l'estrès pre-quirúrgic com estressor "psicològic".

La figura 6.1. intenta representar les relacions que estudiarem en aquest capítol:

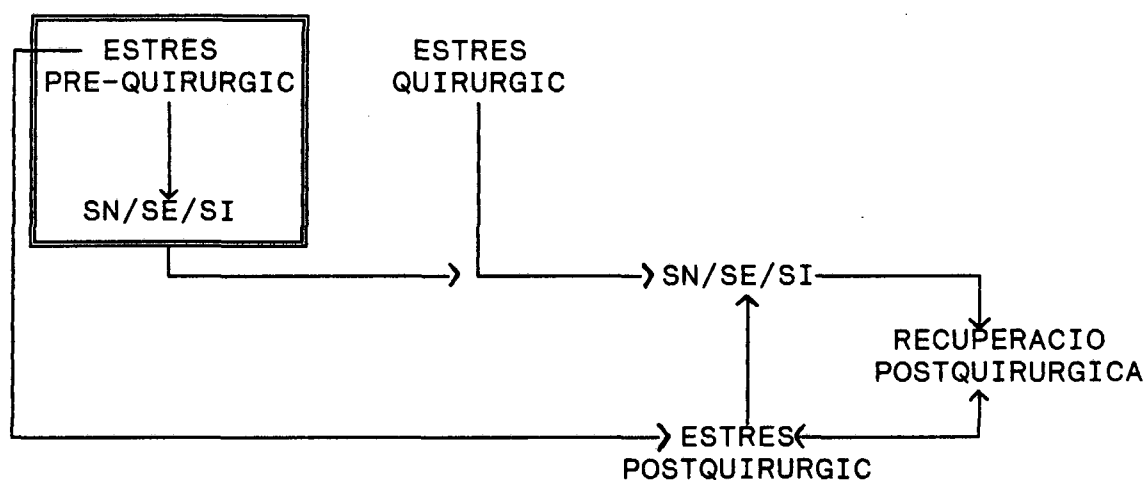


FIGURA 6.1. Relacions entre estrès pre-quirúrgic, quirúrgic i postquirúrgic, interaccions neuroendocrinoimmunes (SN/SE/SI) i recuperació postquirúrgica.

6.1. INFLUENCIA DELS FACTORS PSICOLOGICS EN LES INTERVENCIONS QUIRURGiques

6.1.1. Estrès pre-quirúrgic i recuperació postquirúrgica

L'àmplia literatura existent [veure les revisions de Johnston (1986, 1988), Moix (1988a, 1990) i Wallace (1986)] indica, en general, que els pacients amb nivells més elevats d'ansietat, por o preocupació pre-operatòries pateixen una

recuperació postquirúrgica més difícil i lenta. Aquestes relacions han estat examinades utilitzant diversos instruments d'avaluació psicològica i en subjectes de diferent sexe, edat i sotmesos a intervencions quirúrgiques diferents. Entre els principals indicadors de recuperació postquirúrgica emprats (Johnston, 1984; Moix, 1990) es troben: la tornada a la normalitat de les funcions orgàniques i de l'estat general, les complicacions, el dolor, la ingesta d'analgèsics i de tranquilitzants menors, la temperatura corporal, la durada de l'estança a l'hospital, el retorn a les activitats quotidianes, la pressió sanguínia, la freqüència cardíaca i les alteracions emocionals postoperatòries (per exemple, ansietat, depressió).

Algunes de les principals variables psicològiques que s'ha mostrat poden influenciar les relacions entre estrès pre-quirúrgic i evolució postquirúrgica són:

1. Variables relacionades amb estils de personalitat, com el neuroticisme (Bass, Akhras, Upward, Keates, Lowe, Harry i Sackson, 1987; Mathews i Ridgeway, 1981), i amb estils d'afrontament (Cohen i Lazarus, 1973).

2. El locus of control (Johnson, Leventhal i Dabbs, 1971), les atribucions causals sobre la malaltia (Ducette i Keane, 1984) o el significat de l'operació (Wallace, 1985).

3. La satisfacció amb la quantitat d'informació rebuda al voltant de la intervenció (Moix, 1988b).

4. Les expectatives de recuperació (Jamison, Parris i Maxson, 1987; Kiyak, Vitaliano i Crinean, 1988).

5. Els recursos d'afrontament disponibles, com el suport social (Kulik i Mahler, 1989; López, Pastor, Rodríguez i García, 1988; Neuling i Winefield, 1988).

6. Les estratègies d'afrontament emprades, com l'evitació o la vigilància. Els treballs realitzats sobre aquest aspecte mostren resultats contradictoris, indicant en uns casos una millor recuperació dels pacients "evitadors" (Miller i Mangan, 1983; Cohen i Lazarus, 1973), en d'altres dels "vigilants" (Auerbach, Meredith, Alexander, Mercuri i Brody, 1984) i en d'altres no trobant diferències entre uns i altres (Sime, 1976).

Volem fer notar l'àmplia coincidència d'aquestes variables psicològiques amb aquelles que hem vist prèviament modulen els efectes dels estressors en la funció immune (Apartat 5.3.4.), recolzant la hipòtesi segons la qual la modulació psicològica de la immunitat podria mitjançar alguns dels resultats postquirúrgics observats.

6.1.2. Intervencions psicològiques i recuperació postquirúrgica

De manera similar al que hem vist respecte a les relacions entre estrès i immunitat, una possible relació causal entre estrès pre-quirúrgic i recuperació postquirúrgica podria ser avantatjosament posada de relleu per les investigacions que manipulen l'estat psicològic pre-operatori dels pacients a través de diverses tècniques d'intervenció psicològica, observant els seus efectes en l'evolució postquirúrgica.

Les principals tècniques psicològiques aplicades a pacients que s'han de sotmetre a una intervenció quirúrgica [veure les

revisions d'Alberts, Lyons, Moretti i Erickson (1989), Moix (1990) i Rogers i Reich (1986)] són:

1. L'ensenyament de comportaments que poden disminuir el dolor i facilitar la recuperació.

2. El modelament, sovint per visualització de cintes de video (Melamed i Siegel, 1975; Pinto i Hollandsworth, 1989).

3. La relaxació, a vegades amb imaginació guiada (Holden-Lund, 1988) o biofeedback (Lobb, Shannon, Rrecer i Allen, 1984).

4. La hipnosi (Olbrish, 1977).

5. Tècniques cognitives, com el canvi de pensaments, la focalització en aspectes positius o la distracció cognitiva (Pickett i Clum, 1982).

6. La inoculació a l'estrès (Wells, Howard, Nowlin i Vargas, 1986).

7. El recolzament psicològic, ajudant els pacients a expressar les seves pors (Schindler, Shook i Schwartz, 1989; Viney, Clarke, Bunn i Benjamin, 1985).

8. El subministrament d'informació sobre procediments i sensacions (Johnson, Fuller, Endress i Rice, 1978; Reading, 1982). Sembla que l'eficàcia d'aquesta tècnica depèn de si els subjectes empen estratègies d'afrontament de vigilància o d'evitació. Mentre que és beneficiosa en els pacients "vigilants", pot no ser-ne, o fins i tot ser perjudicial, en els "evitadors" (Auerbach, Martinelli i Mercuri, 1983; Miller i Mangan, 1983; Shipley, Butt i Horwitz, 1979; Shipley, Butt, Horwitz i Fabry, 1978). Sembla que allò realment important és, doncs, subministrar a cada pacient la quantitat d'informació que desitja.

9. Tècniques combinades amb elements de les anteriors (Wallace, 1984).

L'aplicació d'aquestes tècniques disminueix l'ansietat pre-operatòria i facilita la recuperació postquirúrgica dels pacients, tenint en compte indicadors com el restabliment de les funcions orgàniques (per exemple, alimentació per via oral), les complicacions, la inflamació en la zona de la ferida, el nivell de cortisol, el consum d'antibiòtics, el dolor, la ingesta d'analgèsics i narcòtics, la temperatura corporal, els dies d'estança a l'hospital, el retorn a les activitats quotidianes, la pressió sanguínia, la freqüència cardíaca o les alteracions emocionals postoperatòries. Aquests efectes benèfics s'han mostrat en pacients d'intervencions quirúrgiques molt diverses i de diferent sexe i edat (nens, per exemple).

Els mecanismes que expliquen l'eficàcia de les intervencions psicològiques, les variables (per exemple, estratègies d'afrontament) que modulen aquesta efectivitat i l'eficàcia relativa comparada de les diferents tècniques són temes sotmesos a estudi i discussió (Moix, 1990).

6.2. ESTRES QUIRURGIC I FUNCIO IMMUNE

L'estrès quirúrgic (això és, l'agressió quirúrgica i l'anestèsia, fonamentalment) té, en tant que estressor "biològic" (incondicional), una sèrie d'efectes neuroendocrins i immunes. Aquestes alteracions poden interactuar amb les produïdes per les influències psicològiques, afectant conjuntament l'evolució postquirúrgica (Figura 6.1.).

Entre les respostes endocrines a l'anestèsia i la cirurgia, s'han assenyalat increments dels glucocorticoides i de les catecolamines (Ellis i Humphrey, 1982).

Les intervencions quirúrgiques causen en l'home diverses alteracions immunològiques, tant in vitro com in vivo (Tonnesen, 1989). En general, s'observa un estat generalitzat d'immunodepressió durant el període postoperatori (Faist, Kupper, Baker, Chaudry, Dwyer i Baue, 1986; García-Valdecasas, Martínez, Lopez-Boado, de Lacy, Cugat, Grande, Fuster, Visa i Pera, 1988; Lennard, Shenton, Borzotta, Donnelly, White, Gerrie, Proud i Taylor, 1985; Slade, Simmons, Yunis i Greenberg, 1975). En individus sans sotmesos a intervencions quirúrgiques menors, però, l'adherència dels granulocits es troba augmentada a les 48 h d'efectuada la intervenció, en comparació amb els nivells previs a aquesta (Palmlad, 1979). Aquest fenomen podria ser transitori, ja que no s'observen diferències a l'avaluar la funcionalitat granulocítica cinc dies després de la intervenció quirúrgica (Linn i Jensen, 1983). Els nombres de limfòcits circulants de les diverses subpoblacions cauen significativament després de la cirurgia, a excepció dels limfòcits B, que no es modifiquen. La població de limfòcits T cooperadors/inductors sembla ser la més afectada, disminuint el quocient T4:T8. La magnitud i durada de les reduccions i les poblacions que són afectades estan relacionades amb el grau de trauma quirúrgic. Els valors tornen als nivells pre-operatoris al cap d'uns set dies de la intervenció (García-Valdecasas et al., 1988; Lennard et al., 1985). La proliferació limfocitària es troba també deprimida cinc dies després de l'operació (Linn i Jensen, 1983). No

obstant, aquesta resposta sols s'observà en els pacients més vells -de seixanta o més anys- i aquests, d'altra banda, es recuperaren tan bé com els subjectes més joves. Faist et al. (1986) mostren, en canvi, en pacients sotmesos a cirurgia major, una depressió de la resposta a la PHA. Aquesta depressió era superior al 30% de la línia base, de cinc a set dies després de l'agressió, en onze de dinou pacients, vuit dels quals patiren complicacions infeccioses. La resposta immunodepressora podia ser revertida in vitro afegint als cultius un agent immunomodulador (indometacina). La resposta d'hipersensibilitat demorada de la pell cau i es recupera amb més lentitud, mentre que les Ig en sèrum no canvien (Slade et al., 1975).

El compromís que hem vist de les defenses de l'hoste -de la immunitat cel.lular, bàsicament-, tot i que reversible, pot facilitar les infeccions bacterianes (Faist et al., 1986) i les metàstasis de cèl.lules tumorals en un moment en què aquests riscos són màxims. Aquests efectes podrien ser previnguts amb agents profilàctics immunoestimuladors, com les interleucines o l'interferon, administrats pre-operatòriament. Així, García-Valdecasas et al. (1988) han mostrat l'efecte preventiu del tractament amb timoestimulina. És possible que intervencions psicològiques dirigides a millorar la immunocompetència poguessin produir beneficis similars.

6.3. ESTRES PRE-QUIRURGIC I FUNCIO IMMUNE

L'anticipació del sotmetiment a una intervenció quirúrgica (estrès pre-quirúrgic) constitueix un estressor "psicològic" agut

que, com a tal, podria tenir una incidència en les respostes neuroendocrinoimmunes i, a través d'aquestes, en la recuperació postquirúrgica dels pacients, com s'ha suggerit en apartats anteriors. La possible incidència de l'estrès pre-quirúrgic en la funció immune -objectiu fonamental de la investigació que presentarem- roman pràcticament inexplorada, com veurem en aquest apartat. No obstant, abans voldríem ocupar-nos d'alguns treballs que han estudiat els seus efectes neuroendocrins.

Ja l'any 1955, Franksson i Gemzell mostraren un increment de l'activitat adrenocortical durant el període pre-operatori, que atribuïen a la "tensió psíquica". Poc després, Price, Thaler i Mason (1957) entrevistaren un grup de pacients el dia abans de la intervenció quirúrgica, obtenint una correlació positiva estadísticament significativa entre les seves impressions del "malestar-implicació" ("discomfort-involvement") dels pacients i els nivells plasmàtics de 17-hidroxicorticosteroides (17-OHCS). En aquesta mateixa línia, Bursten i Russ (1965) estudiaren deu pacients que s'havien de sotmetre a una herniorafia electiva, realitzant-los una entrevista per a avaluar el seu estat psicològic pre-operatori ("malestar-implicació", ansietat, depressió). El grau de "malestar-implicació", d'acord amb la impressió dels investigadors, correlacionava positivament amb els nivells pre-operatoris de corticosteroides plasmàtics. Observaren també una correlació positiva estadísticament significativa entre el temps d'espera dels pacients de l'inici de la intervenció quirúrgica i l'increment dels nivells de corticosteroides. En contradicció amb els resultats anteriors, es trobà una correlació negativa entre les puntuacions en la Taylor Manifest Anxiety

Scale i els nivells de corticosteroides del matí del mateix dia de l'herniorafia.

Salmon, Evans i Humphrey (1986) han estudiat disset pacients d'operacions de l'oïda mitjana, intervinguts en dos hospitals diferents. No troben relació entre l'escala d'ansietat-estat del STAI i l'excreció urinària de noradrenalina i cortisol, ni pre- ni postquirúrgicament. L'ansietat pre-operatòria tendia -encara que no significativament- a ser inferior en un dels hospitals, observant-se que en aquest els nivells postoperatoris de cortisol dels pacients eren més alts. Aquestes diferències, però, podrien ser degudes a diverses pràctiques anestèsiques i farmacològiques (per exemple, administració de diazepam) entre ambdós hospitals. Posteriorment, Salmon, Pearce, Smith, Heys, Manyande, Peters i Rashid (1988) han estudiat vint-i-set pacients sotmesos a operacions abdominals que suposen una amenaça per a la seva salut o longevitat. Abans de la intervenció quirúrgica, s'obtenen correlacions positives entre dolor i distress i noradrenalina en plasma, i negatives respecte a l'adrenalina plasmàtica (dada aquesta darrera sorprenent i que els autors reconeixen sense precedent). No s'obtenen correlacions significatives entre les variables psicològiques i els nivells plasmàtics de cortisol. Finalment, una espera més llarga el dia de l'operació estava relacionada amb majors nivells de noradrenalina i cortisol.

Carilli, Pancheri, Pede, Silvi, Pinto, Coppola, Lostia i Zorretta (1981) han comparat els nivells plasmàtics de cortisol, prolactina (PRL) i hormona somatotropa (GH) en tretze pacients intervinguts de cataractes senils tres dies abans de la intervenció ("avaluació basal"), una hora abans de la pre-

anestèsia i quatre dies després de l'operació. Es troba un lleu augment dels nivells de cortisol i PRL, i una inesperada disminució dels nivells de GH, així com una tendència a la disminució de l'ansietat-estat (STAI) entre les dues avaluacions pre-quirúrgiques (cap d'aquestes diferències assoleix significació estadística). Els autors interpreten aquesta darrera dada, en contradicció amb molts altres estudis, així com els resultats hormonals, en funció de les particularitats (per exemple, baixa perillositat, elevat èxit) del tipus d'intervenció quirúrgica escollit. Carilli et al. (1981) indiquen que la PRL sembla distingir-se del cortisol i la GH per la seva rapidesa d'excreció (Sowers, 1977); assenyalen també l'elevada variabilitat interindividual d'aquestes respostes psiconeuroendocrines.

Corenblum i Taylor (1981) han trobat, en un estudi efectuat amb trenta-vuit dones joves sanes intervingudes per laparoscòpies i histeroscòpies, que tant l'estrès pre-quirúrgic com l'estrès quirúrgic indueixen un alliberament de PRL en sèrum. L'estrès pre-quirúrgic fa referència en aquest treball als canvis entre 30 min i 5 min abans de l'operació. Corenblum i Taylor (1981) mostren també que els mecanismes que controlen l'alliberament de PRL són diferents per a l'estrès pre-quirúrgic i quirúrgic: així, el primer és millorat pels antagonistes dopaminèrgics i empitjorat pels antagonistes de la histamina, la serotonina i els opiacis; en canvi, l'increment de PRL sota estrès quirúrgic és reduït pels antagonistes de la dopamina i dels opiacis. Els autors suggereixen, en base a aquests resultats, que l'estrès pre-quirúrgic indueix l'alliberament de PRL a través d'una

interacció entre les neurotransmissions opiàcia, histaminèrgica i serotoninèrgica que resulta en l'alliberament d'algun factor alliberador de PRL; l'alliberament de PRL per l'estrès quirúrgic obeiria, per la seva part, a una inhibició del factor dopaminèrgic inhibidor de la PRL.

Malgrat la dispersió dels objectius i metodologia dels estudis revisats, creiem que aquests permeten concloure provisionalment que l'estrès pre-quirúrgic s'associa a una activació de l'eix hipotalàmic-pituïtari-adrenocortical (HPAC) i a un alliberament hipofisari de PRL. Els resultats són més inconcloents pel que fa a l'activació del sistema simpàtic adrenal-medul·lar (SAM) i a la secreció de GH.

El primer treball del qual tenim coneixement relacionat amb la influència de l'estrès pre-quirúrgic en la funció immune és el publicat per Biondi, Conti, Pancheri, Segà i Segà l'any 1981 en italià a la Rivista di Psichiatria. Aquesta investigació, de metodologia confusa, es realitzà amb vint-i-tres pacients amb carcinoma mamari en fase inicial i vint amb mastopatia fibrocística. S'efectuaren una avaluació psicomètrica (MMPI, STAI) i dels esdeveniments vitals estressants dels últims anys, i una avaluació de la reactivitat immunitària cel·lular (PHA, hipersensibilitat demorada de la pell). En base a aquesta darrera, Biondi et al. (1981) seleccionen un grup immunohiporeactiu de catorze subjectes i un grup normoreactiu d'onze. Els pacients del grup normoreactiu mostren un perfil més pertorbat en el MMPI, més ansietat (STAI) i més esdeveniments vitals estressants. Aquest inesperat resultat és interpretat pels autors en el sentit que, en la situació d'espera d'una

intervenció quirúrgica, una reacció emocional oberta s'associa a un estat normal de reactivitat immunitària, mentre que una supressió de la reactivitat emocional s'associaria a una reducció de la reactivitat immune.

Una investigació posterior de Linn i Jensen (1983), tot i que duta a terme amb uns objectius diferents, ens permet contrastar la resposta immune d'un grup de vint pacients de sexe masculí un dia abans de sotmetre's a una herniorafia inguinal electiva amb la d'un grup control acoblat per sexe i edat. Es determinaren la resposta limfocitària a l'estimulació amb mitògens (ConA, PHA, PWM), tres proves d'hipersensibilitat demorada de la pell, els nivells d'Ig i la quimiotaxi dels neutròfils. Encara que els autors indiquen la manca de diferències estadísticament significatives entre els dos grups, es pot observar una resposta limfocitària a la ConA netament inferior en els pacients pre-quirúrgics. És interessant anotar també que s'observà una relació entre depressió de les respostes immunes i morbidesa postquirúrgica.

Sane, Mathur, Barad, Shah, Chokshi i Kukreti publicaren el 1988 en una revista anomenada Panminerva Medica un treball d'objectius i disseny més propers als que posteriorment proposarem. Es compararen els nivells d'Ig en sèrum en trenta-un subjectes sans sotmesos a cirurgia major abdominal electiva en el moment d'admissió a l'hospital i en l'estadi pre-operatori. S'obtingué un increment estadísticament significatiu dels nivells d'IgA en l'estadi pre-operatori, encara que únicament en els pacients de sexe masculí (la ciclicitat endocrina podria introduir una variable estranya addicional en les pacients de

sexe femení, que d'altra banda sols eren sis). Considerem que aquest resultat, de sentit invers a l'inicialment esperable, podria explicar-se en relació a treballs com els de Carilli et al. (1981) o Fleischman, Bierenbaum i Stier (1976), que assenyalen un possible major estrès anticipatori uns pocs dies abans de la intervenció quirúrgica que just abans d'aquesta. En qualsevol cas, Sane et al. (1988) no mesuren l'ansietat experimentada pels seus subjectes en els dos moments avaluats. No trobaren fluctuacions significatives en els nivells d'IgG i IgM.

Finalment, tenim coneixement de dos darrers treballs publicats per Linn, Linn i Klimas l'any 1988 a Psychosomatic Medicine. Linn et al. (1988a) s'interessen en el primer d'aquests treballs pels efectes a) dels esdeveniments vitals estressants experimentats durant els darrers sis mesos i b) de la resposta fisiològica al cold pressor test en l'estat immunològic i en la recuperació postquirúrgica de vint-i-quatre homes sans operats d'hèrnia inguinal electiva. A diferència del treball que posteriorment exposarem, Linn et al. (1988a) se centren en la resposta immune postquirúrgica. D'acord amb això, avaluen la resposta limfocitària als mitògens, els nivells d'Ig i la quimiotaxi dels neutròfils un dia abans -mostra que en el seu plantejament consideren línia base- i tres i trenta dies després de l'herniorafia. Abans de l'operació, els subjectes amb més estrès vital mostren una menor resposta a la PHA i al PWM, mentre que aquells amb una major resposta al cold pressor test tenen una menor reactivitat al PWM (no arribant a assolir aquesta darrera la significació estadística, tanmateix). La menor resposta al PWM

en els pacients amb més estrès vital i més responsius al cold pressor test es manté després de l'agressió quirúrgica, essent aquests els pacients que consumeixen més narcòtics i presenten més complicacions. Reforçant la seva rellevància clínica, una menor resposta limfocitària pre-operatòria a la PHA o al PWM s'associen a unes majors complicacions postquirúrgiques.

Hom recordarà que de la investigació de Linn i Jensen (1983) es podien extreure dades indicant la manca de diferències (al menys, estadísticament significatives) entre la reactivitat immune de pacients pre-operatoris i d'un grup control. Linn et al. (1988a), en canvi, sí troben una menor reactivitat, tant un dia abans de l'operació com tres dies després, en el subgrup de pacients (pre-)quirúrgics amb alt estrès vital i alta responsivitat al cold pressor test.

Encara que Linn et al. (1988a) aporten la següent dada d'una manera marginal, creiem que és rellevant la (sorprenent) relació positiva que diuen haver obtingut entre ansietat (mesurada amb una escala global de quatre punts) i resposta limfocitària a la PHA i al PWM el dia abans de l'herniorafia. Volem fer notar que el sentit directe de la relació, encara que incoherent amb l'abundant literatura prèviament revisada, coincideix amb el trobat per Biondi et al. (1981).

Finalment, és interessant assenyalar que Linn et al. (1988a) observen menors comptatges de limfòcits en sang perifèrica en els subjectes amb més estrès vital o més responsius al cold pressor test. Per la importància que això posteriorment tindrà, volem subratllar ara que els autors no aporten cap referència d'altres investigacions al respecte.

Del segon dels treballs de Linn et al. (1988b) als quals abans fèiem referència sols tenim coneixement de la publicació d'un resum a Psychosomatic Medicine. En aquest estudi s'avaluà l'estrès percebut durant la setmana prèvia a la intervenció quirúrgica mitjançant l'escala Global Assessment of Recent Stress (GARS) de Linn (1985) en seixanta-cinc homes sotmesos a cirurgia major per a extirpacions massives degut a càncer de cap i coll. La funció immune era avaluada un dia abans de l'operació i cinc dies després per la resposta limfocitària als mitògens (ConA, PHA, PWM), proves d'hipersensibilitat demorada de la pell i la quimiotaxi dels neutròfils. La comparació dels grups d'alt i baix estrès percebut mostra que el primer presenta el dia abans de la intervenció una resposta inferior a la PHA i al PWM i anèrgia en les proves dèrmiques. En l'avaluació postoperatòria el grup d'alt estrès percebut segueix mostrant una menor resposta al PWM i anèrgia, experimentant més complicacions i una hospitalització més llarga. Encara que els instruments d'avaluació psicològica utilitzats són diversos, sembla que els resultats de Linn et al. (1988b) contradiuen els prèviament obtinguts per Biondi et al. (1981) i alguns resultats de les seves pròpies investigacions (Linn et al., 1988a) en el sentit d'una relació directa entre ansietat i resposta als mitògens.

A manera de resum, els escassos treballs que hem localitzat indiquen:

1. Com en altres poblacions, en els pacients que s'han de sotmetre a una intervenció quirúrgica es posa de manifest una incidència dels esdeveniments vitals estressants en la funció immune cel·lular. Biondi et al. (1981) assenyalen una

(sorprenent) relació directa entre ambdues variables, mentre que Linn et al. (1988a, b) indiquen, en coherència amb la literatura prèviament revisada, una relació inversa entre estrès vital i immunitat cel·lular.

2. L'estrès pre-quirúrgic, entès com l'ansietat específica que experimenten els pacients que s'han de sotmetre properament a una intervenció quirúrgica, es relaciona amb el seu estat immune cel·lular d'una forma (sorprenentment) directa, segons Biondi et al. (1981) i Linn et al. (1988a). Amb un disseny longitudinal confús, Sane et al. (1988) apunten similarmet un dubtós augment d'algun aspecte de la immunitat humoral en la situació d'estrès pre-quirúrgic. Aquests resultats són inversos a l'esperable, la qual cosa es pot efectivament deduir d'algunes observacions de Linn i Jensen (1983) en el sentit d'una tendència a la immunodepressió cel·lular en els pacients pre-quirúrgics en comparació amb subjectes de control, recolzada fins a cert punt per Linn et al. (1988a).

3. Els possibles dèficits en la immunitat cel·lular observats pel grup de Linn en els pacients pre-quirúrgics amb alt estrès vital (Linn et al., 1988a) o alt estrès percebut recent (Linn et al., 1988b) semblen estar relacionats amb un increment de les complicacions postoperatòries, suggerint la seva efectiva rellevància clínica.

En qualsevol cas, la dispersió dels objectius i de la metodologia -no sempre acurada (mostres petites i heterogènies, influència de la pròpia patologia o medicació associada, predominància d'estratègies correlacionals sobre les longitudinals i prospectives)- pot explicar les múltiples

contradiccions anteriors, que fan inviable qualsevol conclusió sòlida, encara que provisional, respecte als possibles efectes de l'estrès derivat de l'espera d'una propera intervenció quirúrgica en la immunitat.

II. PART EMPIRICA

7. PLANTEJAMENT, OBJECTIUS I HIPOTESIS

Dins del camp de la psiconeuroimmunologia, els treballs en humans dirigits a estudiar els efectes de l'estrès en la funció immunitària s'han servit, majoritàriament, d'una estratègia comuna. Aquesta consisteix en comparar un grup de subjectes exposats a un determinat esdeveniment vital, àmpliament reconegut com estressant, amb un altre grup similar lliure de la seva influència o, millor encara, amb ells mateixos en un altre moment en el qual l'esdeveniment escollit no està present, al menys d'una forma immediata (nivell basal). Hom recordarà nombroses investigacions, reflex d'ambdues possibilitats, exposades en el capítol 5. Mentre que sembla indubtable l'avantatjosa objectivitat d'aquest plantejament, no són menys certes les seves limitacions. Així, ni la presència o immediatesa d'un esdeveniment vital estressant particular garanteix que la totalitat dels subjectes el percebin i afrontin com a tal, ni la seva absència o allunyament temporal n'exclou forçosament la influència psicològica.

Hem decidit servir-nos de l'estratègia enunciada en el primer dels objectius del treball que presentem; i l'hem volguda extendre a la situació d'estrès psicològic que es pot produir en aquelles persones que s'han de sotmetre a una intervenció quirúrgica, un esdeveniment vital que roman virtualment inexplorat en el context de la psiconeuroimmunologia. Així doncs, aquest primer objectiu consistirà en:

1. Estudiar en un grup de pacients varons que han de ser intervinguts d'hèrnia inguinal electiva si hi ha diferències en la resposta de proliferació limfocitària a l'estimulació amb mitògens vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica i el matí d'aquesta.

Els mitògens utilitzats seran la concanavalina A (ConA), la fitohemaglutinina (PHA) i el pokeweed (PWM). A aquestes dades immunològiques s'hi afegiran d'altres endocrines i hematològiques. Així, podem enunciar dos objectius secundaris que complementen l'anterior, seguint el mateix plantejament metodològic:

1.1. Estudiar si hi ha diferències en els nivells d'hormona adrenocorticotropa (ACTH) i de prolactina (PRL) vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica i el matí d'aquesta.

1.2. Estudiar l'existència de diferències, en els subjectes i moments esmentats, respecte a les següents variables hematològiques: hemoglobina, hematocrit, plaquetes, recompte de leucòcits i recompte diferencial de leucòcits (percentatge i nombre de neutròfils, limfòcits, monocits i eosinòfils).

Com dèiem prèviament, però, la major o menor proximitat temporal de la intervenció quirúrgica no garanteix un impacte psicològic uniforme en tots els pacients en cadascun dels dos moments avaluats. A fi d'intentar salvar, en la mesura del possible, aquesta limitació, s'han efectuat entrevistes dirigides a avaluar l'ansietat pre-operatòria i els seus possibles determinants. Aquests es refereixen a diversos aspectes lligats a l'avaluació cognitiva (informació, control, amenaça) i les estratègies d'afrontament en relació a la intervenció quirúrgica

i l'hospitalització. Aquest conjunt de dades ens haurà de permetre contrastar els dos objectius següents:

2. Estudiar en un grup de pacients varons que han de ser intervinguts d'hèrnia inguinal electiva si hi ha diferències en l'ansietat i l'amenaça percebuda pre-quirúrgiques vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica i el dia anterior a aquesta.

3. Estudiar en la mostra i en els moments esmentats si l'estat psicològic dels pacients (ansietat pre-operatòria, avaluació cognitiva i estratègies d'afrontament) influencia les variables immunològiques, endocrines i hematològiques examinades.

El quart objectiu del nostre treball se suma a la literatura, revisada en el capítol 6, que assenyala una influència de l'estrès pre-quirúrgic en la recuperació postquirúrgica. Vegem-lo:

4. Estudiar si l'estat psicològic dels pacients (ansietat pre-operatòria, avaluació cognitiva i estratègies d'afrontament) influencia la seva recuperació d'una intervenció d'hèrnia inguinal electiva.

Com a paràmetres de la recuperació postquirúrgica es consideraran: un qüestionari d'indicadors de recuperació, les complicacions, la ingesta d'analgèsics i sedants (tranquilitzants menors), la febre, els dies de convallescència, la pressió sanguínia, l'ansietat i la satisfacció amb el funcionament de l'hospital.

Anteriorment hem suggerit que la modulació psicològica de les respostes immunològiques podria mitjançar la relació explorada en l'objectiu 4. Això és el que ens preguntem en el darrer objectiu:

5. Estudiar en un grup de pacients varons intervinguts d'hèrnia inguinal electiva si les variables immunològiques, endocrines i hematològiques examinades influencien la seva recuperació postquirúrgica.

D'acord amb els coneixements revisats en la part teòrica d'aquest treball, particularment dins del camp psiconeuroimmunològic, gosaríem proposar una sèrie d'hipòtesis referides als objectius anteriors. Hem conservat la numeració prèvia dels objectius en la seva traducció a les corresponents hipòtesis:

1. La resposta de proliferació limfocitària a l'estimulació amb els mitògens ConA, PHA i PWM serà menor el matí de la intervenció quirúrgica que vint-i-sis dies abans d'aquesta.

1.1. Els nivells d'ACTH i de PRL seran majors el matí de la intervenció quirúrgica que vint-i-sis dies abans d'aquesta.

2. L'ansietat i l'amenaça percebuda pre-quirúrgiques seran majors el dia anterior a la intervenció quirúrgica que vint-i-sis dies abans d'aquesta.

3. Si l'ansietat pre-operatòria és major, la informació és qualificada com a menys satisfactòria o com a més negativa, la percepció de control és menor i l'amenaça percebuda pre-quirúrgica és major, llavors la resposta als mitògens ConA, PHA i PWM serà menor i els nivells d'ACTH i de PRL seran majors.

4. Si l'ansietat pre-operatòria és major, la informació és qualificada com a menys satisfactòria o com a més negativa, la percepció de control és menor i l'amenaça percebuda pre-quirúrgica és major, llavors la recuperació postquirúrgica serà pitjor (disminuiran la puntuació en el qüestionari d'indicadors

de recuperació i la satisfacció amb el funcionament de l'hospital, i augmentaran les complicacions, la ingesta d'analgèsics i sedants, el nombre de vegades amb febre, els dies de convallescència, la pressió sanguínia i l'ansietat postoperatòria).

5. Si la resposta als mitògens ConA, PHA i PWM és menor i els nivells d'ACTH i de PRL són majors, llavors la recuperació postquirúrgica serà més difícil (en el sentit exposat en la hipòtesi 4).

Considerem que no es disposa de suficients investigacions en les quals estiguin implicades les variables hematològiques que mesurarem per a poder oferir cap mena d'hipòtesi concreta al seu respecte. La mateixa raó justifica la manca d'hipòtesis prèvies relacionades amb el paper de les estratègies d'afrontament que avaluarem en la modulació de les variables fisiològiques examinades i de la recuperació postquirúrgica.

8. METODE

8.1. SUBJECTES

La selecció dels subjectes va ser duta a terme del 27 d'octubre de 1989 al 22 de juny de 1990 a l'Hospital comarcal de Sant Joan de Déu de Martorell.

Els subjectes, a fi de ser incorporats al nostre estudi, havien de verificar els següents criteris inicials:

1. Presentar una patologia d'hèrnia inguinal electiva, per la qual havien de ser pròximament intervinguts quirúrgicament mitjançant una herniorafia programada.

Diversos arguments, de caire metodològic i pràctic, justifiquen l'elecció d'aquest tipus concret d'intervenció quirúrgica: a) la patologia subjacent no té cap mena d'implicacions immunològiques, les quals impedirien destriar la responsabilitat específica de l'estrès en les eventuals alteracions immunològiques que s'observessin (pensem, per exemple, en qualsevol malaltia infecciosa o neoplàsica); b) de forma similar, és una patologia que no exigeix medicació pre-quirúrgica, la qual cosa podria representar una variable estranya força limitant; c) es tracta d'un tipus d'intervenció programada, és a dir, fixada amb anticipació, cosa que afavoreix la realització d'estudis longitudinals, enfront dels de comparació de grups, i prospectius; d) l'herniorafia suposa una agressió física similar en tots els subjectes, permetent la comparabilitat basal de la recuperació postquirúrgica dels diversos pacients;

e) finalment, la seva freqüència és relativament alta, alhora que es dona, majoritàriament, en varons. López Gibert, Suñol, Arís, Bartumeus, Delgado, Delgado, Garriga, León, Martí, Olba, Picañol, Pinart, Roig Boronat, Salvador, Serret i Tuca (1987) classifiquen l'herniorafia amb un grau de complexitat 35, en una escala de 5 a 100, d'acord amb la seva complexitat tècnica i durada.

2. Ser de sexe masculí. Rebutjant les pacients de sexe femení (reduïdes en nombre en la patologia escollida, com dèiem prèviament) es vol evitar la ciclicitat endocrina com a possible variable estranya afectant la funció mmunitària.

3. Tenir edats compreses entre els 18 i els 65 anys.

4. No patir cap de les següents patologies: antecedents psiquiàtrics, tuberculosi en tractament, asma bronquial, antecedents oncològics o autoimmunes, hipertensió tractada amb beta-bloquejants, diabetis, hepatitis AU+ o VIH+.

D'altres variables que també es prenen en consideració en la selecció dels subjectes seran detallades posteriorment en l'exposició del procediment adoptat.

Durant el període de selecció de subjectes van ser considerats per a entrar en el nostre estudi vint-i-quatre pacients varons, d'edats compreses entre els límits prescrits, que havien de ser intervinguts d'hèrnia inguinal electiva. Quatre subjectes van ser eliminats per manifestar patologies incloses en l'anterior llista de malalties excloents. Un cinquè subjecte va ser eliminat per haver estat sotmès recentment a tractament farmacològic a causa d'una malaltia infecciosa (aquesta exclusió respon, de fet, a un dels criteris addicionals que concretarem posteriorment).

Així doncs, van ser seleccionats dinou subjectes amb edats compreses entre els 24 i els 60 anys ($x=42.53$, $SD=11.49$). Tots els subjectes, excepte un, presentaven hèrnies inguinals unilaterals i operacions sense necessitat de pròtesi. El subjecte restant, amb una hèrnia bilateral i que requerí la col·locació d'una pròtesi, ha estat eliminat en totes aquelles variables que fan referència a la seva recuperació postquirúrgica, la qual es podria veure afectada pels factors diferencials assenyalats. La tècnica anestèsica emprada en la totalitat de les intervencions fou medul·lar.

Un subjecte havia estat intervingut anteriorment d'hèrnia inguinal i d'una altra patologia, dos subjectes s'havien sotmès prèviament a operacions d'hèrnia i sis pacients més havien estat intervinguts a causa d'altres patologies.

Dos subjectes presentaven alguna patologia associada, cap de les quals es va considerar que pogués afectar de forma important les variables fisiològiques estudiades o la recuperació postquirúrgica, no justificant-se, per tant, la seva eliminació. En l'anàlisi bioquímica pre-quirúrgica rutinària, efectuada pel Servei de Laboratori de l'hospital, es van determinar els nivells de glucosa i de creatinina en sèrum. A aquestes determinacions s'afegiren els nivells d'albúmina, ferro i proteïnes totals en sèrum, a fi de controlar l'estat nutricional dels subjectes. Tots els subjectes, excepte dos, presentaren nivells dins dels valors de referència del laboratori de glucosa (3.8-6.1 mmol/L) i creatinina (53-97 $\mu\text{mol/L}$ en homes). Dels dos subjectes restants, amb nivells moderats d'hiperglucèmia (6.3 i 6.5 mmol/L), el que presentava el nivell més alt de glucosa coincideix amb aquell amb

hèrnia bilateral i operació amb pròtesi, de forma que ja ha estat eliminat en les variables referides a la recuperació postquirúrgica, que podrien ser afectades en algun cas. Cinc subjectes mostraven valors de creatinina molt lleugerament per sobre del valor superior de referència (entre 98 i 101 $\mu\text{mol/L}$) i que podem acceptar dins de la normalitat. Pel que fa a l'estat nutricional dels pacients, novament tots ells, exceptuant-ne dos, mostraven valors dins dels de referència del laboratori en albúmina (38-54 g/L), ferro (9.5-29.9 $\mu\text{mol/L}$ en homes) i proteïnes totals (66-87 g/L). No sembla justificada l'exclusió dels dos subjectes restants, l'un amb un nivell de proteïnes totals de 63 g/L i l'altre amb un nivell de ferro de 9 $\mu\text{mol/L}$, valors, com es veu, molt propers als límits inferiors de referència.

Respecte a l'hàbit de consum de tabac i d'alcohol, deu subjectes eren fumadors i onze bevedors. S'han considerat bevedors aquells qui ingereixen begudes alcohòliques habitualment durant, després i/o entre àpats. Cal dir que, des d'un punt de vista epidemiològic, la població origen de la nostra mostra es caracteritza per un consum percentualment notable, elevat i crònic de tabac i alcohol (Esplugas, 1991).

8.2. MATERIAL

8.2.1. Mesurament de la resposta de proliferació limfocitària a l'estimulació amb mitògens

Dos tubs de 5 ml de sang total amb EDTA dipotàsic (Eurotubo, Espanya) eren mantinguts refrigerats fins a l'inici del seu processament, a un màxim de 2 h de l'extracció. El processament de les mostres s'iniciava amb la seva centrifugació a 2000g durant 6 min, a una temperatura de 4°C. Les manipulacions que detallarem a continuació es realitzaven en una cambra de flux laminar, a fi d'assegurar condicions d'esterilitat. Finalitzada la centrifugació, s'extreia de cadascun dels dos tubs 1 ml de plasma, que era congelat a -80°C per a posteriors determinacions bioquímiques. El volum inicial de cada tub era restituit mitjançant la dilució en 1 ml de PBS estèril. A continuació, es procedia a l'aïllament dels limfòcits mitjançant un gradient de separació de Ficoll 400 (Pharmacia, Suècia)-Urografin (Schering, Espanya) al 76% segons el mètode de Böyum (1968). El rang de densitat del gradient anava de 1.072 a 1.086. El contingut de sang de cada tub era vessat sobre 4 ml de gradient evitant la seva penetració. A continuació, es procedia a una centrifugació de 30 min a 400g. Realitzada la separació de la capa de limfòcits, el màxim possible de plaquetes eren eliminades mitjançant dues centrifugacions amb 10 ml de PBS estèril (10 min a 200g). El pellet de limfòcits era llavors resuspès en 3 ml de medi de cultiu RPMI 1640 suplementat amb 20 mM d'Hepes, 1 g/L de bicarbonat sòdic, 6.40 g/L de clorur sòdic (Flow Laboratories, U.K.), 2 mM de L-glutamina (Flow Laboratories, U.K.) i 100 µg/ml

de gentamicina (Schering Corporation, U.S.A.). A través del seu comptatge amb un coulter counter (Z_BI, amb un coulter channelyzer C-1000, ambdós de Coulter Electronics, U.K.), el nombre de limfòcits era ajustat a 1×10^6 cèl.lules/ml de medi de cultiu. S'ha obtingut una puresa (limfòcits/total de cèl.lules) mitjana del 75.17% (SD=18.72). Les cèl.lules eren incubades en plaques de microcultiu de fons pla de 96 pouets (Nunc, Dinamarca). S'afegien a cada pouet 100 µl de la suspensió de limfòcits, així com 50 µl de sèrum fetal boví estèril descomplementat (15 min a 56°C) (Flow Laboratories, U.K.). Excepte en els pouets de control, s'afegien 100 µl dels mitògens ConA (Flow Laboratories, U.K.) i PHA (PHA-P, Sigma, U.S.A.), a concentracions de 5 i 10 µg/ml, i PWM (Flow Laboratories, U.K.), a concentracions de 1 i 5 µg/ml. Aquestes dosis varen ser escollides per produir, en base a estudis propis previs d'exploració de les corbes estímulo-resposta, nivells d'estimulació òptims i per sota dels valors asimptòtics. El volum final dels controls era ajustat a 250 µl amb 100 µl de medi de cultiu. Tots els assaigs s'executaven per triplicat. Les plaques eren incubades a 37-38.5°C durant 73 h.

A les 51 h d'incubació s'afegia a cada microcultiu una dosi de 0.5 µCi de timidina tritiada (³H-T) (Amersham, U.K.) amb una activitat específica de 25 Ci/mM. Després de 22 h més d'incubació, s'iniciava el mesurament del grau d'incorporació de ³H-T pels limfòcits, fora ja de la cambra de flux laminar. El contingut dels pouets era extret i diluït amb 0.7 ml de PBS. A continuació, es procedia a una centrifugació de 1300g durant

10 min, a 4°C. Prèvia eliminació dels sobrenadants, s'afegien a cada pellet 0.5 ml d'hidròxid sòdic 1 N. Als 10 min, eren afegits 3 ml d'àcid tricloracètic al 5% amb timidina al 0.03%. Després de 10 min més, s'iniciava el filtratge dels cultius mitjançant un tambor Millipore i filtres de microfibra de vidre GF/C (Whatman, U.K.). Els filtres eren assecats a 100°C durant 30 min. 4 ml de cocktail de centelleig eren afegits a cada filtre. Finalment, es procedia al comptatge de la radioactivitat incorporada mitjançant un comptador de centelleig (Beckman LS 8000, U.S.A.).

Es calculava la mitjana de les determinacions per triplicat, prèvia eliminació d'aquelles allunyades més de $\pm 1 \times SD$, expressant-se les dades com comptes per minut (cpm) en els cultius estimulats menys cpm en els no estimulats (Dif. cpm). Amb l'objectiu d'estabilitzar la variància, els càlculs s'han realitzat amb una transformació logarítmica [Dif. cpm (\log_{10})]. Una major Dif. cpm (\log_{10}) suposarà, per tant, una major incorporació de radioactivitat per part dels limfòcits, indicant una major resposta de proliferació d'aquests al mitogen i a la dosi de què es tracti.

8.2.2. Mesurament dels nivells d'hormona adrenocorticotropa (ACTH) i de prolactina (PRL)

Tal i com s'assenyalava en l'apartat anterior (8.2.1.), dos tubs de 5 ml de sang amb EDTA dipotàsic (Eurotubo, Espanya), més un tub de 5 ml de sang sense anticoagulant, eren mantinguts refrigerats fins a l'inici del seu processament. Aquest s'iniciava, a un màxim de 2 h de l'extracció, amb la

centrifugació de les mostres a 2000g durant 6 min, a 4°C. A continuació, s'extreien 1 ml de plasma de cada tub amb anticoagulant i 1 ml de sèrum del tub sense anticoagulant. Les mostres de plasma i sèrum, contingudes en ependorfs de 1 ml, eren novament centrifugades a velocitat ràpida i en fred durant 1 min en una centrífuga d'ependorfs, a fi d'eliminar el màxim possible de plaquetes. Traslladades a nous ependorfs de plàstic, les mostres eren mantingudes a -80°C. Una vegada recollides les mostres de tots els subjectes de l'estudi (això és, als vuit mesos i mig per a les primeres mostres), es van realitzar les determinacions d'ACTH en plasma (amb una mostra de 0.5 ml) i de PRL en sèrum (1 ml). En el moment present, romanen congelades a -80°C mostres de plasma per a possibles determinacions bioquímiques addicionals.

A diferència de les proves d'estimulació amb mitògens, executades per l'autor del treball al Departament de Bioquímica i Biologia Molecular de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, les anàlisis hormonals varen ser realitzades per personal especialitzat del Servei de Bioquímica de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. Les mostres hi varen ser traslladades en gel sec en un temps inferior a 1 h.

Per a la determinació dels nivells d'ACTH en plasma s'ha utilitzat una tècnica normalitzada de radioimmunoassaig (RIA) (Allégro, de Nichols Institute Diagnostics, U.S.A.). El rang de valors normals amb aquesta tècnica va de 2 a 11.55 pmol/L, amb una mitjana de 4.44 pmol/L, segons un estudi realitzat amb

noranta-quatre adults aparentment sans als quals les mostres els eren extretes de 7 a 10 h del matí.

La determinació dels nivells de PRL en sèrum ha estat realitzada amb un test immunoluminomètric normalitzat (LIA-mat Prolactin, de Byk-Sangtec Diagnostica, Alemanya). El rang de valors normals va de 1.08 a 10.15 µg/L en homes.

8.2.3. Mesurament de les variables hematològiques

Les mostres de sang per a les determinacions immunològiques i endocrines eren obtingudes de les extraccions realitzades pel personal sanitari especialitzat del Servei de Laboratori de l'Hospital de Sant Joan de Déu, originàriament destinades a les anàlisis bioquímiques i hematològiques pre-quirúrgiques rutinàries. Aquestes anàlisis eren dutes a terme a l'esmentat Servei de Laboratori, sempre per la mateixa persona, desconeixedora dels objectius i mètode de la nostra investigació. Les anàlisis bioquímiques ja han estat comentades en relació a la selecció dels subjectes (Apartat 8.1.). Les variables hematològiques examinades han estat: hemoglobina, hematocrit, plaquetes, recompte de leucòcits i fórmula o recompte diferencial de leucòcits (percentatge i nombre de neutròfils, limfòcits, monocits i eosinòfils). En cap recompte diferencial leucocitari es van observar basòfils. Sols en tres fórmules apareixia un petit percentatge de bandes (2%), de manera que aquests no han estat tinguts en compte en les anàlisis posteriors. D'acord amb això, quan parlem genèricament de neutròfils fem referència exclusivament a segmentats, sense incloure-hi els bandes, virtualment inexistent.

Disposem d'alguns valors de referència del laboratori en adults presumptament sans: hemoglobina, 135-180 g/L en homes; hematocrit, 40-54% en homes; plaquetes, 150-400 x 10⁹/L; i recompte de leucòcits, 4-10 x 10⁹/L. La variabilitat individual en el recompte diferencial de leucòcits és notable (la qual cosa no representa un problema important si el que es pretén és comparar longitudinalment cada subjecte amb si mateix en diferents moments).

Diversos problemes accidentals de laboratori expliquen que, en alguns casos, no es disposi de les dades de la mostra completa en algunes variables immunològiques, hormonals i hematològiques.

8.2.4. Mesurament de les variables psicològiques

Les diverses variables psicològiques examinades han estat avaluades a través dels qüestionaris descrits en aquest apartat. No obstant, els qüestionaris no han estat autoaplicats, sinó que han estat utilitzats com a guions de les entrevistes realitzades als pacients. D'aquesta forma, l'entrevistadora, Dra. Jenny Moix, era qui omplia les respostes dels qüestionaris a mesura que anava formulant verbalment als pacients les preguntes en ells incloses, aclarint els possibles dubtes dels pacients. Amb aquesta forma de procedir es buscaven evitar possibles dificultats de lectura o problemes de comprensió dels pacients, una major rapidesa i, alhora, es considerava la situació menys pertorbadora i més gratificant per als subjectes.

Els qüestionaris han estat justificats conceptualment i metodològica, descrits i utilitzats prèviament per Moix (1990), coautora destacada d'aquells originals, en una tesi doctoral

realitzada paral·lelament a la que presentem i on hom podrà trobar informació addicional sobre els mateixos. Ambdues tesis doctorals han compartit amb diferents objectius els mateixos subjectes, cosa que, en el nostre cas, ens permet disposar de les dades sobre variables psicològiques.

8.2.4.1. Ansietat

Per a avaluar l'ansietat pre- i postoperatòria hem utilitzat la versió castellana de l'escala d'autoavaluació de l'ansietat com estat del qüestionari State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger, Gorsuch i Lushene, 1970). L'ús de l'escala d'ansietat-estat es deu a que ens interessava avaluar i comparar, exclusivament, com se sentia el pacient en moments determinats. D'acord amb Spielberger et al. (1970), l'ansietat-estat "està conceptualitzada com un estat o condició emocional transitòria de l'organisme humà, que es caracteritza per sentiments subjectius, conscientment percebuts, de tensió i aprensió, així com per una hiperactivitat del sistema nerviós autonòmic. Pot variar amb el temps i fluctuar en intensitat" (p. 6). L'escala STAI-estat "consta de vint frases amb les quals el subjecte pot descriure com se sent 'en un moment particular' [...] Pot ser utilitzada per determinar els nivells actuals d'intensitat de l'ansietat induïts per procediments experimentals carregats de tensió o 'estrès'" (p. 8) (Spielberger et al., 1970).

Hem escollit el qüestionari de Spielberger et al. (1970) per la seva àmplia utilització en la pràctica clínica i en la investigació, particularment dins del camp de les intervencions

quirúrgiques. La fiabilitat i validesa de l'instrument estan suficientment contrastades (Spielberger, González-Reinosa, Martínez-Urrutia, Natalicio i Natalicio, 1971; Spielberger et al., 1970).

En un petit estudi pilot, previ al treball que presentem, es va posar de manifest que l'ús de l'escala STAI-estat original en forma d'entrevista fa aquesta llarga i tediosa (Moix, 1990), motius pels quals es decidí emprar-ne la versió reduïda (Anex 1). Aquesta consta dels quatre ítems que presenten correlacions més elevades amb la resta d'ítems (O'Neil, Spielberger i Hansen, 1969). Com es pot veure en l'anex 1, l'escala reduïda conté dos ítems de puntuació directa ("Estoy contrariado" i "Estoy preocupado ahora por posibles desgracias futuras") i dos de puntuació inversa ("Me siento calmado" i "En este momento me siento bien"), enregistrant-se les respostes dels subjectes en una escala de quatre categories (0="nada", 1="algo", 2="bastante", 3="mucho"). La puntuació oscil·la, doncs, entre 0 i 12 punts. Una major puntuació indica un major nivell d'ansietat.

La versió reduïda de l'STAI-estat ha estat utilitzada en altres estudis sobre ansietat i intervencions quirúrgiques (Cfr. Moix, 1990).

8.2.4.2. Amenaça

En una situació estressant, l'avaluació cognitiva, conjuntament amb les estratègies d'afrontament, constitueixen els principals determinants del seu impacte psicològic. Dels diversos aspectes lligats a l'avaluació cognitiva, el grau

d'amenaça percebuda és, probablement, la variable que més directament influeix l'ansietat experimentada pel subjecte en una situació estressant. Aquesta valoració de cada situació segons la seva significació per al benestar és anomenada "avaluació primària" per Lazarus (1966). D'acord amb aquest autor, les avaluacions negatives-estressants (per exemple, d'amenaça, això és, esdeveniments dolorosos anticipats, futurs) menaran a emocions negatives (per exemple, ansietat o depressió).

A fi de mesurar el grau d'amenaça percebuda hem elaborat un qüestionari (Anex 2). A partir d'una revisió de literatura sobre aspectes estressants implicats en l'hospitalització, operació i convallescència (Johnston, 1982, 1987, 1988; López, Belmonte, García-Hurtado, Pastor i Rodríguez, 1988; Rodríguez-Marín, 1986; Volicer i Bohannon, 1975), es varen extreure onze qüestions principals que habitualment preocupen les persones que s'han de sotmetre a una intervenció quirúrgica. La validesa d'aquests onze aspectes en la nostra mostra concreta (recordem-ho, pacients varons en edat laboral que han de ser intervinguts d'hèrnia inguinal electiva), va ser contrastada en un petit estudi pilot (Moix, 1990). En aquest estudi s'entrevistaren tres infermeres i dos pacients d'hèrnia inguinal programada. Les entrevistes constaven d'una pregunta oberta sobre els principals temors relacionats amb l'hospitalització i la intervenció i d'onze preguntes tancades relatives als aspectes prèviament esmentats. En els annexos 3 i 4 s'inclouen, respectivament, els guions de les entrevistes realitzades amb les infermeres i amb els pacients. Amb aquest procediment concretarem vuit aspectes que solen preocupar els pacients que s'han de sotmetre a una

herniorafia, pels quals es pregunta en el qüestionari definitiu: deixar de treballar, problemes econòmics, canvi de costums, temps de recuperació, nova hèrnia, dolor, anestèsia i problemes durant la intervenció quirúrgica. S'inclou una darrera pregunta oberta addicional sobre d'altres possibles preocupacions no recollides pel qüestionari (Anex 2).

En la primera ocasió que s'administra el qüestionari (això és, vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica), es pregunta per la preocupació experimentada en relació a cadascun dels vuit aspectes des que el subjecte sap que ha de ser intervingut. En la segona administració, el dia abans de l'operació, es fa referència, en canvi, al període transcorregut des de la primera entrevista.

Les respostes són enregistrades en escales de cinc punts (0="nada", 1="poco", 2="moderadamente", 3="bastante", 4="mucho"), de manera que la puntuació del qüestionari va de 0 a 32 punts. Una major puntuació indicarà una major amenaça percebuda.

No s'ha estudiat la fiabilitat test-retest, ja que no es tracta d'un instrument que mesuri un "tret" estable temporalment (o situacionalment), sinó més aviat un "estat". Per aquest motiu, no s'hauria d'esperar una consistència en les respostes dels subjectes al llarg del temps, sinó una sensibilitat a les diferents situacions contingencials. De fet, el qüestionari és utilitzat bàsicament per a comparar longitudinalment les respostes dels subjectes en dos moments diferents. Tampoc no considerem procedent estudiar-ne la fiabilitat de consistència interna, ja que les respostes del subjecte fan referència a com aprecia aspectes independents relacionats amb l'hospitalització,

intervenció i recuperació, entre els quals no s'ha d'esperar cap consistència de resposta. Pel que fa a la validesa concurrent, sembla difícil trobar altres criteris que mesurin el grau d'amença percebuda dels pacients en relació als diversos aspectes analitzats. De fet, la prèvia inexistència de qüestionaris pertinents en pacients d'hèrnia és el que impulsà l'elaboració del present. Finalment, i en referència a la validesa de constructe, el qüestionari sembla relacionar-se amb d'altres variables psicològiques de forma coherent des d'un punt de vista teòric (Moix, 1990). Així, per exemple, Moix (1990) ha obtingut correlacions estadísticament significatives entre el qüestionari proposat i l'ansietat preoperatòria, mesurada amb l'STAI-estat reduït, un dia abans de l'herniorafia [$r(30)=0.49$, $p<.005$].

8.2.4.3. Estratègies d'afrontament

Com hem dit prèviament, les estratègies d'afrontament adoptades en una situació estressant són, amb l'apreciació d'aquesta, el principal determinant de l'ansietat experimentada pel subjecte. Per aquest motiu hem cregut interessant avaluar les estratègies d'afrontament utilitzades pels pacients en relació a la intervenció a la qual s'havien de sotmetre. Això ens permetrà estudiar posteriorment si les estratègies d'afrontament afecten alguna de les variables fisiològiques examinades.

Hem utilitzat el qüestionari de Stone i Neale (1984) (Anex 5). Hom podrà trobar una revisió i crítica dels diversos qüestionaris existents en Moix (1990). El qüestionari de Stone i Neale (1984) té un format que no es pot qualificar ni d'obert

ni de tancat. Consta de vuit categories, per a cadascuna de les quals el subjecte ha d'indicar, una vegada se li ha explicat en què consisteix la mateixa, si ha tingut algun pensament o realitzat alguna conducta que encaixi dins d'aquella. Si és així, se li demana que descrigui els comportaments de què es tracti, els quals són anotats al costat de la categoria corresponent. Com es pot veure, es tracta d'un qüestionari òptim per a administrar en forma d'entrevista, com ha estat el nostre cas.

Les categories a les quals ens referim, i les seves corresponents definicions, són les següents:

1. Distracció: apartar l'atenció del problema pensant en altres coses o ocupant-se d'altres activitats.

2. Redefinició de la situació: intentar enfocar el problema des d'un altre punt de vista per fer-lo més tolerable.

3. Acció directa: pensar en solucions del problema o fer quelcom per resordre'l.

4. Catarsi: expressar les emocions conseqüents del problema per reduir la tensió, l'ansietat o la frustració.

5. Acceptació: acceptar que el problema ha esdevingut i que no es pot fer res al respecte.

6. Recerca de recolzament social: buscar o trobar recolzament emocional per part dels éssers estimats, amics o professionals.

7. Relaxació: fer quelcom amb la intenció de relaxar-se.

8. Religió: buscar o trobar recolzament o consol espiritual.

A aquestes vuit categories els autors del qüestionari han afegit darrerament una novena anomenada "recerca d'informació" (A.A. Stone, comunicació personal, 1989), que inclou totes les

conductes dirigides a trobar informació per intentar resoldre el problema. Es deixa encara una desena categoria oberta pels pensaments o conductes que no encaixen dins de cap de les nou categories precedents (Stone i Neale, 1984).

El qüestionari de Stone i Neale (1984) presenta, al nostre parer, diversos avantatges. La major part de qüestionaris d'afrontament relacionen unívocament l'execució de certes conductes amb la utilització característica d'estratègies determinades. Tanmateix, un mateix comportament pot ser utilitzat amb diferents significats per diversos individus, o fins i tot per un mateix individu en diversos moments o situacions. El qüestionari de Stone i Neale (1984) sembla salvar aquesta crítica, ja que és el propi subjecte qui indica amb quina finalitat ha realitzat un determinat comportament. En segon lloc, es tracta d'un instrument breu i ràpid d'administrar, consideració important en el context de la nostra investigació. En tercer lloc, al ser un qüestionari aplicable en qualsevol situació, s'afavoreix la comparació de resultats entre estudis i, d'aquesta forma, la verificació de teories. Finalment, es tracta d'un instrument exhaustiu, amb la possibilitat de formar noves categories a partir de la darrera categoria oberta.

El qüestionari permet establir comparacions entre els subjectes que han utilitzat, o no, cadascuna de les diverses estratègies d'afrontament considerades.

8.2.4.4. Informació

Entre els diversos aspectes que determinen com s'avalua cognitivament una situació estressant (això és, el grau en què

aquesta és percebuda com amenaçant), semblen especialment rellevants aquells relacionats amb la informació de què disposa el subjecte i amb la seva experiència prèvia en situacions similars, directa o vicària. A fi de considerar aquestes variables, hem elaborat un qüestionari que consta de tres parts (Anex 6).

La primera part del qüestionari conté una única pregunta dirigida a avaluar la satisfacció que sent el pacient amb la quantitat d'informació rebuda al voltant de la intervenció i hospitalització. La resposta és enregistrada en una escala de cinc punts (0="nada", 1="poco", 2="moderadamente", 3="bastante", 4="mucho").

La segona part de l'instrument va dirigida a avaluar com qualifica qualitativament el pacient les experiències viscudes relacionades amb les intervencions quirúrgiques en general i amb les d'hèrnia en particular. Per a unes i altres se li pregunta tant per la seva experiència directa com vicària. D'aquesta forma, el qüestionari consta de quatre preguntes, dividides en dues subpreguntes. Si un subjecte contesta negativament a la primera part d'alguna pregunta, no té sentit passar a la segona part d'aquella, de forma que la pregunta en qüestió no es té en compte per a la puntuació del qüestionari. Aquesta s'obté sumant els punts obtinguts en els preguntes contestades (essent 1="muy negativa", 2="negativa", 3="regular", 4="positiva", 5="muy positiva") i dividint-los pel nombre d'aquestes. La puntuació oscil·larà entre 1 i 5 punts. Com més positives siguin les experiències d'un subjecte, més alta serà la seva puntuació. Com es desprén de l'explicació anterior, un subjecte pot no puntuar

en el qüestionari si no ha tingut cap experiència, ni directa ni vicària, relacionada amb intervencions quirúrgiques.

Finalment, la tercera part consisteix en una pregunta que avalua el grau de perillositat que el pacient atribueix a les intervencions d'hèrnia a partir de tota la informació que posseeix. Les respostes són anotades en una escala de cinc punts (0="nada peligrosas", 1="un poco peligrosas", 2="moderadamente peligrosas", 3="bastante peligrosas", 4="muy peligrosas").

8.2.4.5. Percepció de control

El grau de controlabilitat que es percep tenir sobre una situació estressant és un altre important aspecte de l'avaluació cognitiva d'aquesta que afecta la seva apreciació final com a més o menys amenaçant. Moix (1990) considera anàlegs els conceptes "percepció de control" i "avaluació secundària", extret aquest darrer de la teoria de Lazarus sobre els processos d'estrès. Lazarus (1966) anomena "avaluació secundària" l'apreciació de les capacitats i recursos d'afrontament de què disposa l'individu per a fer front a una situació estressant. Determina, en bona part, si l'individu se sent o no amenaçat. L'avaluació secundària depèn d'experiències prèvies amb esdeveniments similars (d'aquí, en part, el potencial interès del qüestionari d'informació abans descrit), creences generalitzades sobre un i l'ambient, i la disponibilitat de recursos d'afrontament (per exemple, salut/energia o suport social).

L'instrument elaborat per a mesurar en quin grau creu el subjecte que la situació (hospitalització, operació i convalescència) està controlada es pot trobar a l'anex 7. Hem

considerat, d'acord amb Moix (1990), que la percepció de control d'aquesta situació particular dependrà del grau en què el pacient cregui que el seu estat de salut, estat anímic, l'hospital, els cirurgians i la resta de personal sanitari estan preparats perquè l'hospitalització, intervenció i recuperació es desenvolupin sense problemes. El qüestionari inclou una pregunta per a cadascun d'aquests cinc aspectes. Les qüestions relatives a l'hospital, els cirurgians i la resta de personal sanitari no fan referència directa al control que es cregui puguin exercir o al seu grau de preparació per a afrontar satisfactòriament la situació, opció que suposaria evidents problemes de caire ètic. Efectivament, d'aquesta forma es podria incitar el pacient a tenir pensaments negatius i a plantejar-se una possible manca de preparació dels diversos estaments hospitalaris implicats. S'ha intentat evitar, al menys en part, aquest problema preguntant per l'opinió general del pacient sobre l'hospital, els cirurgians i el personal sanitari.

Les respostes s'anoten en escales de cinc punts (de 0 a 4 per a la puntuació definitiva), oscil·lant per tant la puntuació entre 0 i 20 punts. Una major puntuació indicarà que el subjecte percep la situació com a més controlada.

Considerem que els comentaris fets respecte a la fiabilitat i validesa del qüestionari d'amença percebuda són aplicables aquí. En aquest sentit, i respecte a la validesa de constructe, Moix (1990) ha trobat la relació inversa teòricament previsible entre percepció de control i ansietat pre-operatòria a través dels qüestionaris descrits [$r(30)=-0.47$, $p=.006$].

8.2.4.6. Estrès percebut

Ja que l'objectiu fonamental del nostre treball és comparar la funció immunitària en dos moments allunyats previs a la intervenció quirúrgica, ens calia controlar el possible efecte sinèrgic d'altres esdeveniments vitals estressants que poguessin actuar com a variable estranya. Amb l'objectiu, doncs, d'avaluar l'estrès percebut derivat d'esdeveniments no relacionats amb la intervenció quirúrgica durant les setmanes prèvies a aquesta, hem utilitzat el Qüestionari d'Estrès Percebut (QEP, Anex 8). Aquest qüestionari ha estat extret dels treballs de Borràs (1989) i Borràs et al. (1988) entorn dels efectes de l'estrès percebut en la resposta limfocitària a l'estimulació amb mitògens. Borràs et al. (1988) varen trobar correlacions negatives significatives ($p < .05$) entre diverses àrees i la puntuació total del QEP i mesures de la resposta de proliferació limfocitària als mitògens PHA i PWM. Això és, els subjectes amb puntuacions més altes en el qüestionari -més estressats- mostraven una estimulabilitat limfocitària inferior. Aquests resultats varen ser recolzats i ampliat en un treball posterior (Borràs, 1989, 1990).

El QEP pot presentar, al nostre parer, alguns avantatges respecte a d'altres qüestionaris de life events (esdeveniments vitals) o daily hassles (esdeveniments estressants menors o quotidians). En alguns casos, com és el nostre, no ens interessa conèixer exactament quins esdeveniments concrets ha experimentat un subjecte, sinó més aviat el seu impacte psicològic. En aquests casos, el QEP pot representar una elecció avantatjosa i econòmica per la seva fàcil i ràpida aplicació.

El QEP fa referència a fets esdevinguts durant les últimes setmanes en les àrees de: salut, economia, relacions interpersonals i feina. Per a cadascuna d'elles, es pregunta al subjecte si ha estat preocupat per algun fet (passat, present o futur), aliè a la intervenció quirúrgica, que l'hagi afectat a ell o a algun parent, amic o conegut. En cas afirmatiu, se li demana que avalui: a) el grau de preocupació que aquest(s) fet(s) li ha(n) produït, en una escala de tres categories (1="un poco", 2="moderadamente", 3="mucho"); i b) quant temps ha durat (o dura) aquesta preocupació (1="menos de una semana", 2="de una semana a un mes", 3="más de un mes").

En la primera ocasió que s'administra el qüestionari (això és, vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica), es pregunta pels possibles fets esdevinguts durant "les últimes setmanes", i s'inclou, si s'escau, la pregunta relativa a la durada de la preocupació. En la segona administració, el dia abans de la intervenció quirúrgica, el període avaluat fa referència a l'interval entre les dues entrevistes. Amb això es persegueix controlar, en la mesura del possible, la probable incidència de fets estranys a la intervenció quirúrgica sobre les variables immunològiques valuades. Obviament, en aquesta segona ocasió s'elimina la pregunta relativa a la durada de la possible preocupació experimentada en alguna(es) àrea(es), al fer-se referència explícita als vint-i-cinc dies transcorreguts des de l'anterior entrevista.

Són possibles diverses formes d'interpretar la informació que ens dóna el QEP. Des d'un punt de vista qualitatiu, es pot utilitzar per a separar aquells subjectes que no han experimentat

preocupació en cap àrea dels que sí ho han fet. Des d'un punt de vista quantitatiu, es pot sumar la puntuació parcial de les quatre preguntes referides al grau de preocupació experimentat, considerant com a "0" la manca de preocupació en alguna(es) àrea(es). També és possible tenir en compte per separat la intensitat de preocupació en cadascuna de les quatre àrees examinades. La informació que es desprèn de la pregunta referida a la durada de la preocupació pot ser utilitzada independentment o en conjunció amb l'anterior (per exemple, multiplicant la intensitat de la preocupació en cada àrea per la seva durada, i sumant posteriorment les quatre puntuacions així obtingudes).

8.2.4.7. Recuperació postquirúrgica

El qüestionari d'indicadors de recuperació postquirúrgica (Anex 9) intenta mesurar fins a quin punt les funcions orgàniques del pacient i el seu estat general han tornat a la normalitat. Tal i com ha indicat Moix (1990), en la seva elaboració s'han tingut en compte, principalment, els criteris que utilitzen els metges de l'hospital en què s'ha realitzat aquest estudi per a donar d'alta els pacients, el qüestionari de recuperació de Wolfer i Davis (1970) i els indicadors de recuperació postquirúrgica emprats per Wallace (1985).

Els indicadors que s'avaluen són: facilitat orinar, facilitat digestió, facilitat dormir, mateixa gana, augment mobilitat i disminució dolor (Anex 9).

Per a obtenir la puntuació, es consideren amb un punt totes les respostes afirmatives i se sumen, de forma que la puntuació

pot anar de 0 a 6 punts. Una major puntuació indicarà una major recuperació del pacient.

8.2.4.8. Satisfacció amb el funcionament de l'hospital

Una de les variables que reflecteixen l'adaptació hospitalària és fins a quin punt el pacient es troba còmode en l'hospital. Vam voler tenir en compte mínimament aquests aspectes mitjançant la formulació d'una senzilla pregunta sobre el grau en què el pacient està satisfet amb el funcionament de l'hospital (Anex 10). Les respostes s'enregistren en una escala de cinc punts (0="nada", 1="poco", 2="moderadamente", 3="bastante", 4="mucho").

8.3. PROCEDIMENT

8.3.1. Selecció inicial dels subjectes

Els subjectes eren considerats per a formar part del nostre estudi en el moment que acudien per primera vegada a consulta externa a fi de sotmetre's properament a una herniorafia programada. Els mateixos cirurgians que els atenien realitzaven una primera selecció dels subjectes d'acord amb el full de registre inclòs a l'anex 11. Per als pacients varons de 18 a 65 anys que patien una hèrnia inguinal electiva, s'anotaven: el número d'història clínica, nom i cognoms, edat, i la possible presència d'alguna de les patologies excloents esmentades a l'apartat 8.1. (p. 171). Finalitzada la consulta, el cirurgià concertava: a) el dia que el pacient havia de tornar per segona

vegada a l'hospital per a sotmetre's a una extracció de sang, a fi de realitzar les analítiques bioquímiques i hematològiques pre-operatòries de rutina; i b) el dia d'ingrés del pacient a l'hospital, que sempre tenia lloc la tarda prèvia al dia de la intervenció quirúrgica. D'acord amb les necessitats del nostre treball, totes les primeres extraccions de sang varen ser fixades vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica. Totes elles eren realitzades en divendres, habitualment de la mateixa setmana o de la següent que el pacient havia acudit a consulta externa (aquestes es feien tots els dies laborables excepte els dimecres). Dotze subjectes van acudir a l'analítica el divendres de la mateixa setmana que havien anat a consulta externa, cinc el divendres de la setmana següent, un el divendres de dues setmanes després, i un darrer el divendres de quatre setmanes després. L'ingrés dels pacients es produïa vint-i-cinc dies després (sempre en dimarts), realitzant-se les intervencions el matí següent.

8.3.2. Primera extracció de sang i primera entrevista

La primera extracció de sang es realitzava de 8 a 9 h del matí. La sang era extreta amb una xeringa de plàstic per venipunció de la vena antecubital per infermeres experimentades. S'obtenien així la sang per a les determinacions bioquímiques i hematològiques, realitzades pel propi Servei de Laboratori de l'hospital, més 15 ml de sang (10 ml amb anticoagulant i 5 ml sense) per a les determinacions immunològiques i hormonals, realitzades fora de l'hospital tal i com ha quedat prèviament descrit (Apartats 8.2.1. i 8.2.2.).

Realitzada l'extracció, l'entrevistadora (Dra. Jenny Moix) entrava en contacte amb els subjectes, es presentava i els acompanyava a un despatx proper on es desenvolupaven les entrevistes, sempre amb el pacient sol. Allà se li deia el següent:

"Estic realitzant un estudi sobre el que pensen i senten tots els pacients que han de ser operats del mateix que vostè. Aquest estudi permetrà en un futur poder millorar l'estança de persones com vostè en aquest hospital. Si vol participar, solament li prendré una mica del seu temps ara i durant la seva hospitalització formulant-li algunes preguntes. D'altra banda, li asseguro que es tracta d'entrevistes totalment anònimes; és a dir, ningú no sabrà res del que vostè em digui. Per això li prego que sigui totalment sincer. La seva sinceritat és fonamental perquè aquest estudi sigui profitós. Finalment, sols em queda dir-li que la participació en aquest estudi és totalment voluntària; per tant, si no vol col.laborar, és lliure de no fer-ho".

Cap subjecte va rebutjar participar en la investigació.

Tot seguit s'iniciava l'entrevista, estudiant algunes condicions de selecció addicionals, a les quals ens hem referit prèviament (p. 172). Amb aquesta finalitat s'utilitzava el full de registre inclòs al principi de l'anex 12. Les condicions de selecció a les quals ens referim són les següents:

1. Haver estat sotmès anteriorment a alguna extracció de sang. Girgis, Shea i Husband (1988) han mostrat que l'experiència de donar sang per primera vegada es pot considerar un estressor agut amb diversos efectes sobre el sistema immunitari. Tots els subjectes del nostre estudi havien estat sotmesos a extraccions de sang amb anterioritat.

2. No haver estat privat de somni la nit anterior, a excepció que la causa fos patir insomni. Palmlblad i els seus col.laboradors (Palmlblad, Cantell, Strander, Fröberg, Karlsson, Levi, Granström i Unger, 1976; Palmlblad, Karlsson, Levi i

Lidberg, 1979; Palmblad, Petrini, Wasserman i Akerstedt, 1979) han mostrat diverses alteracions de la funció immune en subjectes experimentals privats de somni. Cap subjecte va haver de ser exclòs d'acord amb aquest criteri.

3. No haver ingerit cap fàrmac amb potencials efectes sobre la immunitat o la resta de variables fisiològiques examinades (per exemple, antiinflamatoris, analgèsics, tranquilitzants) durant les últimes 48 h o més de tres dies consecutius durant els últims quinze dies. Un subjecte, prèviament esmentat (p. 172), va ser rebutjat per aquest motiu.

Si el subjecte no era exclòs, a causa d'algun dels criteris anteriors, es procedien a avaluar l'ansietat, l'amenaça i l'estrès percebuts mitjançant els qüestionaris descrits (Anex 12). La durada de l'entrevista oscil·lava al voltant dels 15 min.

8.3.3. Segona entrevista

La segona entrevista tenia lloc poc després que els pacients ingressaven a l'hospital, al voltant de les 17 h de la tarda prèvia a la intervenció quirúrgica. Les entrevistes eren realitzades igualment per la Dra. Jenny Moix al mateix despatx que en la primera ocasió. Les primeres preguntes (veure el full de registre inclòs al principi de l'anex 13) eren referides a diverses condicions de selecció dels subjectes que calia controlar novament:

1. No haver augmentat el consum de tabac (més de mig paquet) i/o el consum d'alcohol des de l'entrevista anterior. Es considerava un augment del consum d'alcohol excloent aquell consistent en haver passat a beure habitualment en un o més

períodes en què abans no es bevia. Els diferents "períodes" o categories d'ingestió d'alcohol considerats eren: a) no bevedor; b) durant, c) immediatament després, i d) entre àpats; e) cap de setmana; f) ocasionalment.

2. No haver ingerit cap fàrmac amb potencials efectes sobre la immunitat o la resta de variables fisiològiques examinades (per exemple, antiinflamatoris, analgèsics, tranquilitzants) durant les últimes 48 h o més de tres dies consecutius durant els últims quinze dies.

Dos subjectes es varen perdre en aquest punt de la investigació per haver ingerit analgèsics en un cas i antiinflamatoris en l'altre. A més, el primer d'aquests dos subjectes també havia augmentat el seu consum de tabac i d'alcohol. No es tenen dades d'aquests dos subjectes, doncs, ni de la segona entrevista, ni de la segona extracció de sang, ni de la recuperació postquirúrgica.

En aquesta segona entrevista s'avaluaven, amb els qüestionaris esmentats, l'ansietat, la informació, l'amenaça, les estratègies d'afrontament, l'estrès percebut i la percepció de control (Anex 13). Si algun subjecte manifestava haver experimentat "molta" preocupació des de l'anterior entrevista en una o més de les àrees d'esdeveniments vitals contemplades en el QEP, i en la primera entrevista tenia en aquella(es) àrea(es) una puntuació inferior a "molta" preocupació, era automàticament exclòs de l'estudi. En altre cas, aquest fet hauria dificultat reconèixer la responsabilitat específica de l'estrès pre-quirúrgic en les eventuais alteracions

immunològiques observades. Cap subjecte va haver de ser exclòs per aquesta circumstància.

L'entrevista durava uns 40 min.

8.3.4. Segona extracció de sang

Els pacients d'hèrnia rebien un tranquil·litzant menor el vespre abans de la intervenció quirúrgica com a part de la rutina hospitalària. Aquesta variable estranya suposava una greu limitació per al nostre estudi, ja que podria tenir un efecte pertorbador sobre les variables fisiològiques examinades, efecte indestruïble de la possible incidència de la variable independent que ens interessa, això és, l'estrès pre-quirúrgic. Això aconsellà la retirada del fàrmac en tots els pacients del nostre estudi, prèvies consultes amb els anestesistes i cirurgians de l'hospital. No obstant, un subjecte experimentà la nit anterior a la intervenció quirúrgica un estat d'angoixa anormalment alt que obligà a administrar-li sedació. Aquest subjecte ha estat òbviament eliminat del nostre estudi, tant pel que fa a les dades de la segona entrevista, com de la segona extracció de sang (que ja no es realitzà), com de la seva recuperació postquirúrgica (la qual podem assenyalar, incidentalment, que es va desenvolupar amb complicacions per un hematoma en la ferida).

L'endemà de la segona entrevista era realitzada la segona extracció de sang, que, a diferència de la primera, va haver de ser introduïda per necessitat de la nostra investigació, d'acord amb els cirurgians i anestesistes de l'hospital. Es realitzava, en condicions idèntiques a la primera, de 7 a 8 h del matí, abans que els pacients fossin traslladats al quiròfan per a ser

sotmesos a l'herniorafia. Tot i que el temps entre l'extracció de la sang i l'inici de la intervenció era variable, els pacients no coneixien, en el moment de l'extracció, quan faltava per a començar l'operació.

8.3.5. Tercera entrevista

Dos dies després de la intervenció quirúrgica (sempre en divendres, per tant) tenia lloc l'última entrevista. Aquesta era realitzada per la Dra. Jenny Moix al voltant de les 9 h 30 min del matí a l'habitació del pacient, i durava de 10 a 15 min. S'avaluaven la recuperació postquirúrgica, la satisfacció amb el funcionament de l'hospital i l'ansietat amb els qüestionaris descrits, que hom pot trobar a l'anex 14.

8.3.6. Recollida de dades de la història clínica

Una vegada el pacient havia estat donat d'alta de l'hospital, s'efectuava la revisió del seu historial clínic. D'aquesta revisió s'obtenien les següents dades addicionals a les ja comentades: complicacions (per exemple, hematoma o retenció d'orina), ingesta d'analgèsics (a partir de 24 h després de la intervenció quirúrgica), ingesta de sedants, febre (nombre de vegades amb temperatura superior a 37°C, considerant les preses diàries de les 6 h i de les 18 h), durada de la convalescència hospitalària, pressió sanguínia màxima i mínima (mitjana de les dues preses efectuades dos dies després de la intervenció quirúrgica). El full de registre utilitzat es troba a l'anex 15.

La taula 8.1. resum el procediment seguit en la nostra investigació tal i com ha quedat descrit fins aquí.

TAULA 8.1.

Esquema del procediment de la investigació.

<u>Selecció inicial</u> (consulta externa) (Anex 11)	<u>Primera extracció de sang/ Primera entrevista</u> (analítica pre-operatòria, 26 dies abans I.Q. ^a) (Anex 12)	<u>Segona entrevista</u> (ingrés, tarda abans I.Q.) (Anex 13)	<u>Segona extracció de sang</u> (matí I.Q.)
Pacients varons de 18 a 85 anys amb hèrnia inguinal electiva Núm. història clí- nica Nom i cognoms Edat Patologies exclo- ents (p. 172)	Analítica bioquímica: -glucosa -creatinina -albúmina -ferro -proteïnes totals Analítica hematològica: -hemoglobina -hematocrit -plaquetes -recompte de leucòcits -recompte diferencial de leucòcits (neutròfils, linfòcits, monocits, eosinòfils) Resposta limfocitària als mitògens: -ConA (5 i 10 µg/ml) -PHA (5 i 10 µg/ml) -PWM (1 i 5 µg/ml) Determinacions hormonals: -ACTH -PRL Consum de tabac i alcohol Condicions excloents: -extracció anterior de sang -privació de somni -ingestió de fàrmacs Ansietat Amenaç Estrès percebut	Condicions excloents: -augment del consum de tabac/alcohol -ingestió de fàrmacs -estrès percebut Ansietat Informació Amenaç Estratègies d'afron- tament Estrès percebut Percepció de control	Analítica hematolò- gica: -hemoglobina -hematocrit -plaquetes -recompte de leucò- cits -recompte diferen- cial de leucòcits (neutròfils, lim- fòcits, monocits, eosinòfils) Resposta limfocità- ria als mitògens: -ConA(5 i 10 µg/ml) -PHA (5 i 10 µg/ml) -PWM (1 i 5 µg/ml) Determinacions hor- monals: -ACTH -PRL

^aI.Q.=intervenció quirúrgica

TAULA 8.1. (Continuació)

Esquema del procediment de la investigació.

<u>Tercera entrevista</u> (2 dies després I.Q. ^a) (Anex 14)	<u>Història clínica</u> (després de l'alta) (Anex 15)
Recuperació postquirúrgica	Diagnòstic (hèrnia unilateral/bilateral)
Satisfacció amb el funcionament de l'hospital	I.Q. sense/amb pròtesi
Ansietat	Tècnica anestèsica
	Patologies associades
	Complicacions
	Ingesta d'analgèsics i sedants
	Febre
	Dies de convalescència hospitalària
	Pressió sanguínia

^aI.Q.=intervenció quirúrgica

9. RESULTATS

Les dades han estat analitzades mitjançant els subprogrames del paquet de programes estadístics SPSS (Statistical Package for Social Sciences) en la seva versió per a ordinadors personals (SPSS/PC+) (Norusis, 1986; SPSS Inc., 1983).

Les principals anàlisis estadístiques utilitzades han estat:

1. Per a estudiar la relació entre dues variables qualitatives o comparar dues proporcions en grups amb dades aparellades s'han utilitzat les corresponents proves de la χ^2 (subprogrames CROSSTABS i NPART TESTS MCNEMAR, respectivament), realitzant-se les correccions adients quan ha estat el cas (Domènech, 1982; Etxeberria, Joaristi i Lizasoain, 1990).

2. Per a estudiar la relació entre dues variables quantitatives s'ha utilitzat el coeficient de correlació lineal de Pearson (subprograma CORRELATION). Diversos arguments justifiquen que no hàgim emprat el coeficient de correlació de Spearman (prova no paramètrica). El més important és que, tot i que les mostres són petites ($n < 30$), no es viola la condició d'aplicació de normalitat de, com a mínim, la distribució lligada a una de les variables. En segon lloc, vàrem contrastar en algunes proves exploratòries que la prova de Spearman ni modificava les conclusions extretes ni aportava canvis de consideració en el coeficients de correlació. Finalment, una consideració d'ordre pragmàtic: el paquet SPSS/PC+ no inclou la prova de Spearman.

3. Per a comparar les mitjanes de dos grups amb dades independents s'ha emprat la prova de la t de Student-Fisher (subprograma T-TEST GROUPS). S'ha utilitzat la prova F de Snedecor per a verificar el supòsit d'igualtat de variàncies de les dues poblacions origen de les mostres. En cas de violar-se aquesta, s'ha utilitzat la prova no paramètrica de la U de Mann-Whitney (subprograma NPAR TESTS M-W).

4. Per a comparar les mitjanes en dos grups amb dades aparellades hem utilitzat la prova de la t de Student-Fisher (subprograma T-TEST PAIRS). S'ha tingut la precaució de donar prioritat a la prova no paramètrica corresponent (T de Wilcoxon, subprograma NPAR TESTS WILCOXON) quan aquesta aportava una significació més conservadora.

5. Per a comparar n mitjanes en dissenys de mesures repetides d'un sol factor amb k situacions experimentals s'ha utilitzat l'anàlisi de la variància de mesures repetides (subprograma MANOVA). S'ha verificat amb la prova de Mauchly que la matriu de variància-covariàncies seguís un patró d'esfericitat (Riba, 1990).

6. Per a comparar n mitjanes en dissenys factorials mixtos (amb un factor entre-grup i un factor intra-grup) s'ha utilitzat l'anàlisi de la variància de dissenys mixtos (subprograma MANOVA). S'ha verificat l'homogeneïtat de les matrius de variància-covariàncies amb la prova de Box. En cas d'incompliment d'aquesta, i per a les proves F incloses en el component intra-subjectes, cal ajustar els graus de llibertat prenent com a terme correctiu el valor $1/k-1$ (prova F conservadora). Com que la verificació del supòsit d'homogeneïtat requereix, en el cas de

dissenys mixtos, l'aplicació de dues proves estadístiques, hem considerat el consell de Riba (1990) de prendre com a nivell de significació per a cadascuna de les proves el valor $\alpha/2$ (és a dir, $p < .025$, en comptes de l'habitual $p < .05$).

9.1. COMPARACIO DE LA RESPOSTA LIMFOCITARIA ALS MITOGENS VINT-I-SIS DIES ABANS DE LA INTERVENCIO QUIRURGICA I EL MATI D'AQUESTA

Com es recordarà, el primer objectiu de la nostra investigació és "estudiar en un grup de pacients varons que han de ser intervinguts d'hèrnia inguinal electiva si hi ha diferències en la resposta limfocitària a l'estimulació amb mitògens vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica i el matí d'aquesta". Recordem també que els mitògens emprats han estat la concanavalina A (ConA), la fitohemaglutinina (PHA) i el pokeweed (PWM). La ConA i la PHA han estat utilitzades a concentracions de 5 i 10 $\mu\text{g/ml}$, i el PWM a 1 i 5 $\mu\text{g/ml}$.

Abans d'intentar respondre a l'objectiu plantejat, cal que ens preguntem per la possible incidència d'algunes variables estranyes en la resposta limfocitària als mitògens: l'edat, l'hàbit de fumar i l'hàbit de consumir begudes alcohòliques.

L'edat dels subjectes mostra una única correlació negativa estadísticament significativa en el cas de la ConA, i, encara en aquest cas, sols en l'avaluació efectuada vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica i a la concentració de 5 $\mu\text{g/ml}$ [$r(15) = -0.49$, $p = .046$]. La taula 9.1. inclou els índexs de correlació entre l'edat i la resposta limfocitària a la ConA i

la PHA (els índexs de correlació per al PWM eren encara inferiors i no s'han inclòs).

TAULA 9.1.

Coefficients de correlació lineal de Pearson entre l'edat i la resposta de proliferació limfocitària a l'estimulació amb els mitògens ConA i PHA, a dosis de 5 i 10 µg/ml. Es mostren els coeficients obtinguts en cadascuna de les dues mostres avaluades [vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica (I.Q.) i el matí d'aquesta].

26 dies abans I.Q.			
ConA		PHA	
5 µg/ml	10 µg/ml	5 µg/ml	10 µg/ml
$r(15)=-0.49$ $p=.046$	$r(15)=-0.36$ N.S.	$r(15)=-0.37$ N.S.	$r(15)=-0.20$ N.S.

Matí I.Q.			
ConA		PHA	
5 µg/ml	10 µg/ml	5 µg/ml	10 µg/ml
$r(11)=-0.34$ N.S.	$r(11)=-0.36$ N.S.	$r(11)=-0.51$ N.S.	$r(11)=0.42$ N.S.

En canvi, i com es pot veure a la taula 9.2., la comparació de l'estimulabilitat limfocitària entre subjectes no fumadors i fumadors mostra diferències estadísticament significatives en ConA (5 i 10 µg/ml) i PHA (5 µg/ml) en l'avaluació realitzada el matí de la intervenció quirúrgica. Els subjectes fumadors mostren una major resposta limfocitària als mitògens indicats ($p<.05$). Cap diferència era estadísticament significativa vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica, en cap mitògen ni a cap dosi.

TAULA 9.2.

Comparació de la resposta de proliferació limfocitària a l'estimulació amb els mitògens ConA i PHA (ambdós a dosis de 5 i 10 µg/ml) entre subjectes no fumadors (NF) i fumadors (F) el matí de la intervenció quirúrgica (I.Q.) mitjançant proves *t* de Student-Fisher.

Matí I.Q.		
ConA		
	5 µg/ml	10 µg/ml
<i>n</i> (NF)=6	$x=3.672$, $SD=0.309$	$x=3.853$, $SD=0.257$
<i>n</i> (F)=7	$x=4.090$, $SD=0.182$	$x=4.258$, $SD=0.191$
	$t(11)=-3.03$, $p=.011$	$t(11)=-3.26$, $p=.008$

Matí I.Q.		
PHA		
	5 µg/ml	10 µg/ml
<i>n</i> (NF)=6	$x=3.154$, $SD=0.516$	$x=3.872$, $SD=0.443$
<i>n</i> (F)=7	$x=3.886$, $SD=0.331$	$x=4.241$, $SD=0.301$
	$t(11)=-3.09$, $p=.010$	$t(11)=-1.78$, N.S.

Pel que fa a les diferències en la resposta limfocitària entre subjectes no bevedors i bevedors, apareixen diferències estadísticament significatives vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica en les dues dosis de ConA (Taula 9.3.). Els subjectes bevedors mostren una menor resposta a la ConA ($p<.025$). En aquest cas, cap diferència era estadísticament significativa en l'avaluació efectuada el matí de la intervenció quirúrgica per a cap mitogen ni concentració d'aquest.

TAULA 9.3.

Comparació de la resposta de proliferació limfocitària a l'estimulació amb ConA (5 i 10 µg/ml) entre subjectes no bevedors (NB) i bevedors (B) vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica (I.Q.) mitjançant proves *t* de Student-Fisher.

26 dies abans I.Q.		
ConA		
	5 µg/ml	10 µg/ml
<i>n</i> (NB)=7	$\bar{x}=3.849$, $SD=0.254$	$\bar{x}=4.104$, $SD=0.138$
<i>n</i> (B)=10	$\bar{x}=3.550$, $SD=0.219$	$\bar{x}=3.859$, $SD=0.236$
	$t(15)=2.60$, $p=.020$	$t(15)=2.44$, $p=.027$

Les diferències prèvies en la resposta limfocitària als mitògens en funció dels hàbits de consum de tabac i alcohol aconsellen tenir en compte aquestes dues variables estranyes a l'hora d'estudiar si existeixen diferències en l'estimulabilitat limfocitària vint-i-sis dies abans i el matí de la intervenció. Anotem abans, no obstant, que si prescindíssim d'ambdues variables estranyes i comparéssim per al conjunt de la mostra la resposta als mitògens en els dos moments avaluats (mitjançant proves *t* de Student-Fisher o, en el seu cas, *T* de Wilcoxon) no trobaríem cap diferència estadísticament significativa. És a dir, seguint aquesta estratègia res s'oposaria a acceptar que no hi ha diferències en l'estimulabilitat limfocitària vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica i el matí d'aquesta.

No obstant, a fi de tenir en compte alhora cadascuna de les dues variables estranyes trobades (factor entre-grup) i les dues mesures de l'estimulabilitat limfocitària (factor intra-grup),

l'anàlisi estadística més adient sembla ser l'anàlisi de la variància de dissenys mixtos. Aquesta ens permet replantejar-nos els resultats vistos fins ara i contestar a tres preguntes:

1. Hi ha diferències significatives en la resposta de proliferació limfocitària a l'estimulació amb mitògens, considerant globalment les dues mesures de què es disposa, entre subjectes no fumadors i fumadors (o no bevedors i bevedors, segons la variable que s'estudiï)?

Aquesta pregunta correspon a l'anàlisi de la variància del disseny entre-subjectes. Replanteja l'anàlisi de les variables estranyes tabac i alcohol efectuada anteriorment, en què es comparava la resposta als mitògens entre subjectes no fumadors i fumadors, o no bevedors i bevedors; i la millora, ja que té en compte la mitjana de les dues mesures de la resposta limfocitària. Això pot ser rellevant per als resultats, ja que, segons hem vist prèviament, les diferències per a cada droga tendien a manifestar-se exclusivament en un dels dos moments que s'han considerat: el matí abans de l'operació per al tabac, i vint-i-sis dies abans d'aquesta per a l'alcohol.

2. Hi ha diferències significatives en la resposta limfocitària als mitògens vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica i el matí d'aquesta per al conjunt de subjectes?

Aquesta segona qüestió correspon a l'anàlisi de la variància del disseny intra-subjectes. Com es veu, planteja l'objectiu inicial d'aquest apartat en la seva forma original, prescindint de les variables estranyes determinades a posteriori. Ens permetrà refermar, per tant, la comentada no acceptació de

l'existència de diferències en la resposta als mitògens entre els dos moments avaluats per al conjunt de la mostra.

3. Hi ha diferències significatives en l'estimulabilitat limfocitària entre els dos moments que s'avaluen depenent de que els subjectes siguin o no fumadors (o siguin o no bevedors)?

Aquesta tercera pregunta representa l'aportació fonamental d'aquesta estratègia d'anàlisi estadística, i ve donada per l'estudi de la presència d'una interacció significativa entre les dues variables analitzades: l'hàbit de fumar (o de beure) i les diferències entre les dues mesures de la resposta limfocitària als mitògens. És a dir, es produeixen canvis depenent de si els subjectes fumen o no (o beuen o no)? O, plantejat en un altre sentit, hi ha diferències entre fumadors i no fumadors (o bevedors i no bevedors) de forma característica en un dels dos moments estudiats (és a dir, diferències depenents de la proximitat de la intervenció quirúrgica), com suggerien algunes dades prèvies?

Ja que disposem de dades de la resposta limfocitària a tres mitògens, i a dues dosis de cadascun d'ells, s'han realitzat sis anàlisis de la variància de disseny mixt per a cadascuna de les dues variables estranyes entre-grup (tabac i alcohol). En cap de les dotze proves resultants ni les anàlisis de la variància dels dissenys entre-subjectes, ni les anàlisis de la variància dels dissenys intra-subjectes han mostrat significació estadística. Això ens permet treure dues primeres conclusions:

1. Res s'oposa a acceptar que no hi ha diferències significatives en la resposta limfocitària als mitògens entre subjectes fumadors i no fumadors, ni entre subjectes bevedors i

no bevedors, considerant globalment les mesures efectuades vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica i el matí d'aquesta.

2. Res s'oposa a acceptar que no hi ha diferències significatives en la resposta limfocitària als mitògens vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica i el matí d'aquesta per al conjunt de subjectes.

Els resultats referits a les proves de significació dels components interacció exigeixen, com es veurà tot seguit, un major detall. Començarem fent referència a les sis anàlisis (tres mitògens x dues dosis) que inclouen l'hàbit de fumar com a factor entre-grup. Hom pot consultar els corresponents estadístics descriptius a la taula 9.4.

TAULA 9.4.

Resposta de proliferació limfocitària a l'estimulació amb ConA, PHA (ambdós a dosis de 5 i 10 µg/ml) i PWM (1 i 5 µg/ml) vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica (PRE-Q 1) i el matí d'aquesta (PRE-Q 2) en subjectes no fumadors (NF) i fumadors (F).

ConA (5 µg/ml)		
	PRE-Q 1	PRE-Q 2
$n(NF)=6$	$x=3.763, SD=0.270$	$x=3.672, SD=0.309$
$n(F)=6$	$x=3.691, SD=0.321$	$x=4.067, SD=0.188$

ConA (10 µg/ml)		
	PRE-Q 1	PRE-Q 2
$n(NF)=6$	$x=3.975, SD=0.249$	$x=3.853, SD=0.257$
$n(F)=6$	$x=3.995, SD=0.251$	$x=4.255, SD=0.209$

TAULA 9.4. (Continuació)

Resposta de proliferació limfocitària a l'estimulació amb ConA, PHA (ambdós a dosis de 5 i 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$) i PWM (1 i 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica (PRE-Q 1) i el matí d'aquesta (PRE-Q 2) en subjectes no fumadors (NF) i fumadors (F).

PHA (5 $\mu\text{g}/\text{ml}$)		
	PRE-Q 1	PRE-Q 2
$n(\text{NF})=6$	$x=3.341$, $\text{SD}=0.614$	$x=3.154$, $\text{SD}=0.516$
$n(\text{F})=6$	$x=3.490$, $\text{SD}=0.619$	$x=3.917$, $\text{SD}=0.351$

PHA (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$)		
	PRE-Q 1	PRE-Q 2
$n(\text{NF})=6$	$x=3.986$, $\text{SD}=0.502$	$x=3.872$, $\text{SD}=0.443$
$n(\text{F})=6$	$x=4.029$, $\text{SD}=0.498$	$x=4.259$, $\text{SD}=0.326$

PWM (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)		
	PRE-Q 1	PRE-Q 2
$n(\text{NF})=6$	$x=3.791$, $\text{SD}=0.375$	$x=3.691$, $\text{SD}=0.501$
$n(\text{F})=6$	$x=3.820$, $\text{SD}=0.410$	$x=4.130$, $\text{SD}=0.393$

PWM (5 $\mu\text{g}/\text{ml}$)		
	PRE-Q 1	PRE-Q 2
$n(\text{NF})=6$	$x=3.825$, $\text{SD}=0.337$	$x=3.732$, $\text{SD}=0.518$
$n(\text{F})=6$	$x=3.899$, $\text{SD}=0.368$	$x=4.216$, $\text{SD}=0.421$

Res s'oposa a acceptar que no hi ha una interacció estadísticament significativa entre l'hàbit de fumar i la diferència entre les dues mesures de la resposta limfocitària a la ConA a concentracions de 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ [$F(1,10)=4.95$, $p=.050$] o

10 µg/ml [$F(1,10)=6.95$, $p=.025$; recordem que, seguint el consell de Riba(1990), prenem com a nivell de significació el valor $\alpha/2$, és a dir, $p<.025$]. No obstant, la tendència a la significació -especialment òbvia en el segon cas- és refermada, i aclarit el seu sentit, si consultem les figures 9.1. a 9.4. (pp. 219-222). Com es pot veure en les figures 9.1. i 9.3., mentre que en els subjectes no fumadors sembla que la resposta limfocitària a la ConA és (lleugerament) inferior el matí de la intervenció quirúrgica que vint-i-sis dies abans d'aquesta (disminueix), en els subjectes fumadors la resposta a la ConA és (notablement) superior el dia de l'operació que vint-i-sis dies abans (augmenta). Dit d'una altra manera: mentre que vint-i-sis dies abans de la intervenció no hi ha diferències en la resposta limfocitària a la ConA entre no fumadors i fumadors, el matí de l'herniorafia els pacients fumadors semblen mostrar una major estimulabilitat limfocitària que els no fumadors. Les figures 9.2. i 9.4. especifiquen, addicionalment, que, dels sis subjectes no fumadors, la resposta a les dues dosis de ConA disminueix en quatre i augmenta en dos; en canvi, dels sis subjectes fumadors, augmenta en cinc i sols disminueix en un.

Pel que fa a les proves de significació referides a la interacció entre l'hàbit de fumar i els canvis entre les dues mesures de la resposta limfocitària a l'estimulació amb PHA, novament trobem que res s'oposa a acceptar la no significació de la interacció, tant respecte a la dosi de 5 µg/ml [$F(1,10)=4.98$, $p=.050$], com respecte a la de 10 µg/ml [$F(1,10)=2.85$, $p=.122$]. Tanmateix, la revisió de les figures 9.5. i 9.6. (referides a la

concentració de 10 µg/ml, pp. 223-224) sembla recolzar les tendències suggerides respecte a la ConA.

Coherents amb els anteriors, alhora que més concloents, són els resultats relatius a l'estimulació amb PWM: la interacció és estadísticament significativa pel que fa a la dosi de 1 µg/ml [$F(1,10)=7.75$, $p=.019$], i, una vegada més, propera a la significació per a la dosi de 5 µg/ml [$F(1,10)=6.13$, $p=.033$]. Les figures 9.7. a 9.10. (pp. 225-228) mostren novament un perfil de disminució de la resposta limfocitària entre vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica i el matí d'aquesta en els pacients no fumadors, i un perfil d'augment en els pacients fumadors. Les divergències apareixen el matí de l'herniorafia, essent el nivell d'estimulabilitat limfocitària molt similar vint-i-sis dies abans d'aquella. Com podem veure en la figura 9.8., relativa a la dosi de 1 µg/ml, la resposta limfocitària al PWM disminueix en quatre dels sis pacients no fumadors, mentre que augmenta en els sis pacients que fumen.

Passem ja a exposar els resultats referits a les proves de significació dels components interacció de les sis anàlisis (tres mitògens x dues dosis) que impliquen l'hàbit de consumir begudes alcohòliques. La taula 9.5. inclou els estadístics descriptius corresponents.

TAULA 9.5.

Resposta de proliferació limfocitària a l'estimulació amb ConA, PHA (ambdós a dosis de 5 i 10 $\mu\text{g/ml}$) i PWM (1 i 5 $\mu\text{g/ml}$) vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica (PRE-Q 1) i el matí d'aquesta (PRE-Q 2) en subjectes no bevedors (NB) i bevedors (B).

ConA (5 $\mu\text{g/ml}$)		
	PRE-Q 1	PRE-Q 2
$n(\text{NB})=6$	$x=3.923$, $\text{SD}=0.177$	$x=3.816$, $\text{SD}=0.363$
$n(\text{B})=6$	$x=3.530$, $\text{SD}=0.236$	$x=3.923$, $\text{SD}=0.292$

ConA (10 $\mu\text{g/ml}$)		
	PRE-Q 1	PRE-Q 2
$n(\text{NB})=6$	$x=4.123$, $\text{SD}=0.141$	$x=3.992$, $\text{SD}=0.370$
$n(\text{B})=6$	$x=3.847$, $\text{SD}=0.244$	$x=4.116$, $\text{SD}=0.246$

PHA (5 $\mu\text{g/ml}$)		
	PRE-Q 1	PRE-Q 2
$n(\text{NB})=6$	$x=3.708$, $\text{SD}=0.457$	$x=3.520$, $\text{SD}=0.683$
$n(\text{B})=6$	$x=3.123$, $\text{SD}=0.598$	$x=3.551$, $\text{SD}=0.522$

PHA (10 $\mu\text{g/ml}$)		
	PRE-Q 1	PRE-Q 2
$n(\text{NB})=6$	$x=4.246$, $\text{SD}=0.310$	$x=4.109$, $\text{SD}=0.494$
$n(\text{B})=6$	$x=3.769$, $\text{SD}=0.518$	$x=4.022$, $\text{SD}=0.380$

PWM (1 $\mu\text{g/ml}$)		
	PRE-Q 1	PRE-Q 2
$n(\text{NB})=6$	$x=3.945$, $\text{SD}=0.340$	$x=3.835$, $\text{SD}=0.517$
$n(\text{B})=6$	$x=3.666$, $\text{SD}=0.383$	$x=3.986$, $\text{SD}=0.490$

TAULA 9.5. (Continuació)

Resposta de proliferació limfocitària a l'estimulació amb ConA, PHA (ambdós a dosis de 5 i 10 µg/ml) i PWM (1 i 5 µg/ml) vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica (PRE-Q 1) i el matí d'aquesta (PRE-Q 2) en subjectes no bevedors (NB) i bevedors (B).

	PWM (5 µg/ml)	
	PRE-Q 1	PRE-Q 2
n(NB)=6	x=3.989, SD=0.284	x=3.880, SD=0.540
n(B)=6	x=3.735, SD=0.366	x=4.068, SD=0.523

De les sis proves de significació esmentades, són significatives les interaccions referides a la dosi de 10 µg/ml de ConA [$F(1,10)=8.13$, $p=.017$] i a les dues dosis de PWM [$F(1,10)=9.16$, $p=.013$ per a la dosi de 1 µg/ml, i $F(1,10)=7.89$, $p=.018$ per a la dosi de 5 µg/ml]. De les tres anàlisis restants, s'apropen a la significació estadística establerta ($p<.025$) les relatives a la dosi de 5 µg/ml de ConA [$F(1,10)=6.13$, $p=.033$] i a la dosi de 5 µg/ml de PHA [$F(1,10)=5.05$, $p=.048$].

Els resultats, coherents amb els obtinguts respecte a l'hàbit de fumar, encara que més clars des del punt de vista de la significació estadística, poden ser interpretats en el mateix sentit que aquells (veure les figures 9.11. a 9.20., pp. 229-238): mentre que en els subjectes no bevedors la resposta limfocitària als mitògens tendeix a ser inferior el matí de la intervenció quirúrgica que vint-i-sis dies abans d'aquesta (disminueix), en els pacients bevedors la resposta de proliferació limfocitària als mitògens és netament superior el dia de l'operació que vint-i-sis dies abans (augmenta). La figura

9.14., per exemple, relativa a la concentració de 10 µg/ml de ConA, mostra una disminució de la resposta limfocitària en cinc dels sis subjectes no bevedors, en tant que aquesta augmenta en els sis subjectes que beuen habitualment. Des d'un altre punt de vista, podem dir que, mentre que vint-i-sis dies abans de la intervenció els pacients bevedors mostren una resposta limfocitària clarament inferior a la dels no bevedors (especialment amb ConA), el matí de l'herniorafia els pacients bevedors presenten una estimulabilitat limfocitària igual, o fins i tot lleugerament superior, a la dels no bevedors.

Hem vist que, tant respecte a l'hàbit de fumar com al d'ingerir begudes alcohòliques, s'obtenen tendències divergents en els subjectes consumidors (amb un augment de la resposta als mitògens) i no consumidors (amb una disminució d'aquella). Sense que això tregui cap valor al suggeriment de l'existència d'aquestes tendències, volem indicar, abans de finalitzar aquest apartat, que l'àmplia concordància dels resultats en ambdues drogues pot ser artificiosa i és esperable pel fet que, dels dotze subjectes estudiats, quatre consumeixen ambdues drogues i quatre no en consumeixen cap de les dues; és a dir, vuit dels dotze subjectes coincideixen en ambdues drogues en la seva classificació com a consumidors-no consumidors. L'anterior limita l'atribució de les tendències posades de manifest a una i/o l'altra drogues. Des d'un altre punt de vista, vol dir també que les discrepàncies en els resultats entre ambdues drogues (referides concretament, com es recordarà, al moment avaluat en què hi ha diferències entre consumidors i no consumidors i al fet de si els consumidors de la droga en qüestió mostren una major

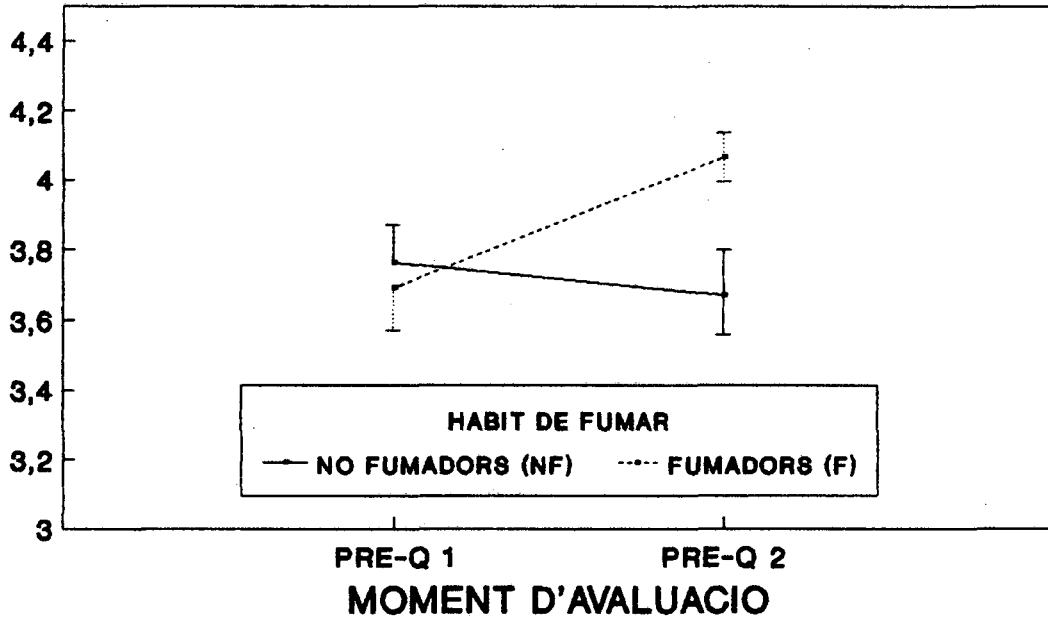
-cas del tabac- o menor -cas de l'alcohol- estimulabilitat limfocitària que els no consumidors) s'han de prendre amb una precaució extrema, ja que són responsabilitat exclusiva dels quatre subjectes que consumeixen una sola de les drogues (dos fumen i no beuen i dos més beuen i no fumen).

De tot el que hem vist fins ara es desprèn, com a conclusió final del primer objectiu de la investigació, que la resposta de proliferació limfocitària a l'estimulació amb mitògens és menor el matí de la intervenció quirúrgica que vint-i-sis dies abans d'aquesta en els pacients que no tenen l'hàbit de fumar ni/o de consumir begudes alcohòliques; en canvi, és major el matí de l'operació que vint-i-sis dies abans en els pacients que tenen l'hàbit de fumar i/o de consumir begudes alcohòliques.

9.1.1. Figures de resultats

CONA (5 µg/ml)

RESPOSTA LIMFOCITARIA [DIF. CPM (LOG10)]



$n(NF)=6$

$n(F)=6$

FIGURA 9.1. Resposta ($\bar{x} \pm SEM$) limfocitària a l'estimulació amb ConA [Dif. cpm (\log_{10})], a una dosi de 5 µg/ml, vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica (PRE-Q 1) i el dia d'aquesta (PRE-Q 2) en subjectes no fumadors i fumadors.

CONA (5 $\mu\text{g}/\text{ml}$)

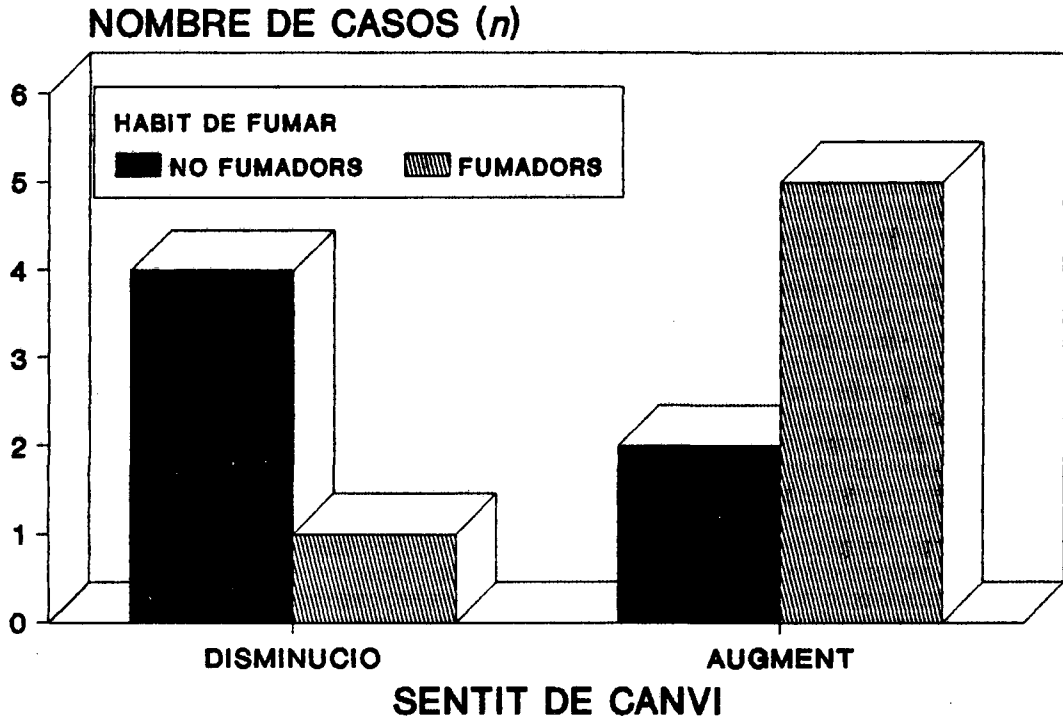
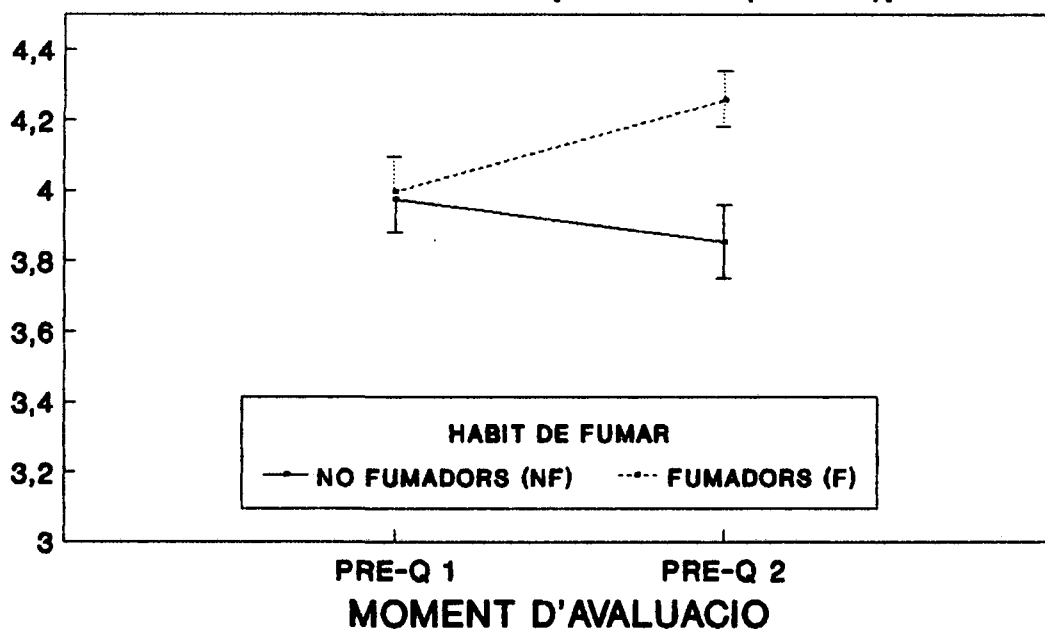


FIGURA 9.2. Sentit de canvi de la resposta limfocitària a l'estimulació amb ConA, a una dosi de 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, entre vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica i el dia d'aquesta en subjectes no fumadors i fumadors.

CONA (10 µg/ml)

RESPOSTA LIMFOCITARIA [DIF. CPM (LOG10)]



$n(NF)=6$

$n(F)=6$

FIGURA 9.3. Resposta ($\bar{x} \pm SEM$) limfocitària a l'estimulació amb ConA [Dif. cpm (\log_{10})], a una dosi de 10 µg/ml, vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica (PRE-Q 1) i el dia d'aquesta (PRE-Q 2) en subjectes no fumadors i fumadors.

CONA (10 µg/ml)

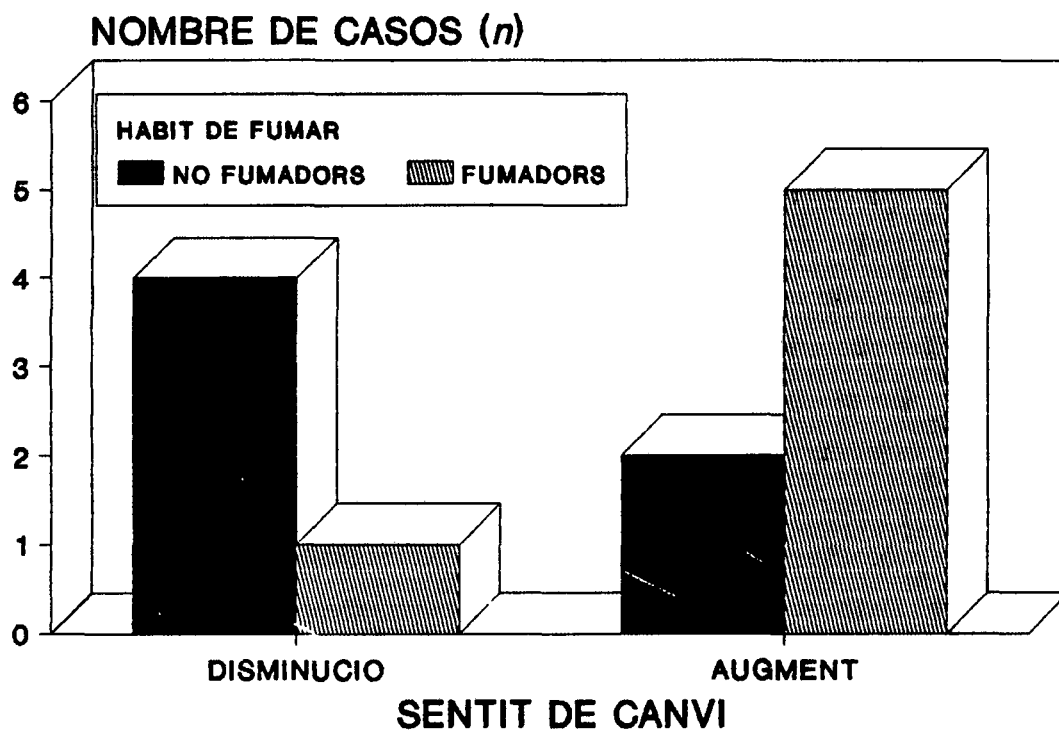
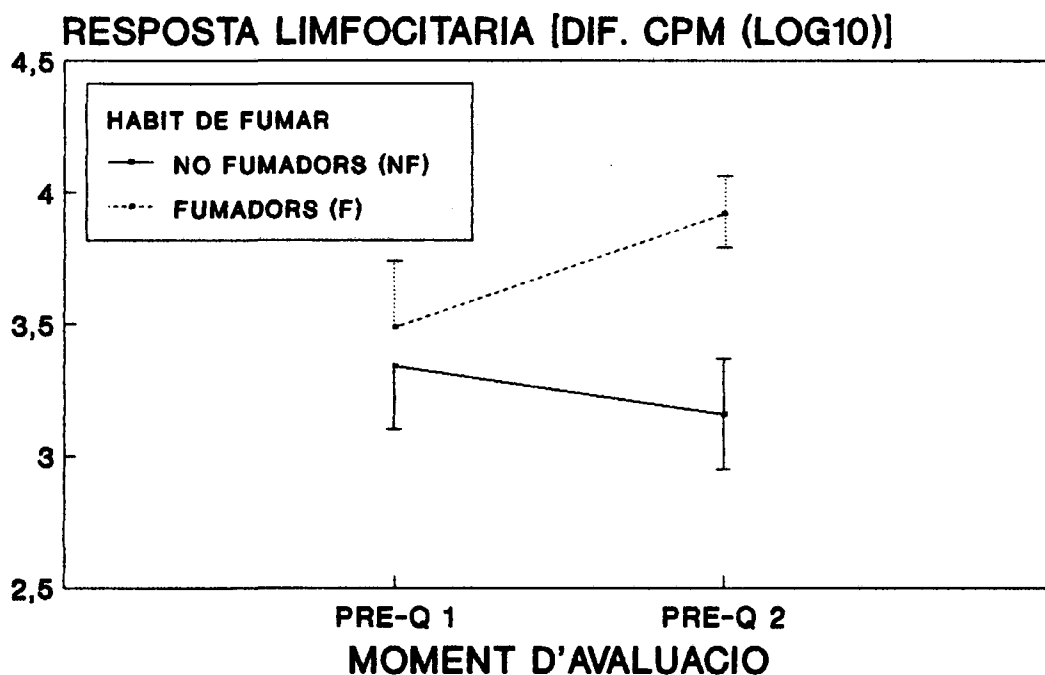


FIGURA 9.4. Sentit de canvi de la resposta limfocitària a l'estimulació amb ConA, a una dosi de 10 µg/ml, entre vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica i el dia d'aquesta en subjectes no fumadors i fumadors.

PHA (5 µg/ml)



$n(NF)=6$

$n(F)=6$

FIGURA 9.5. Resposta ($\bar{x} \pm SEM$) limfocitària a l'estimulació amb PHA [Dif. cpm (\log_{10})], a una dosi de 5 µg/ml, vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica (PRE-Q 1) i el dia d'aquesta (PRE-Q 2) en subjectes no fumadors i fumadors.

PHA (5 $\mu\text{g}/\text{ml}$)

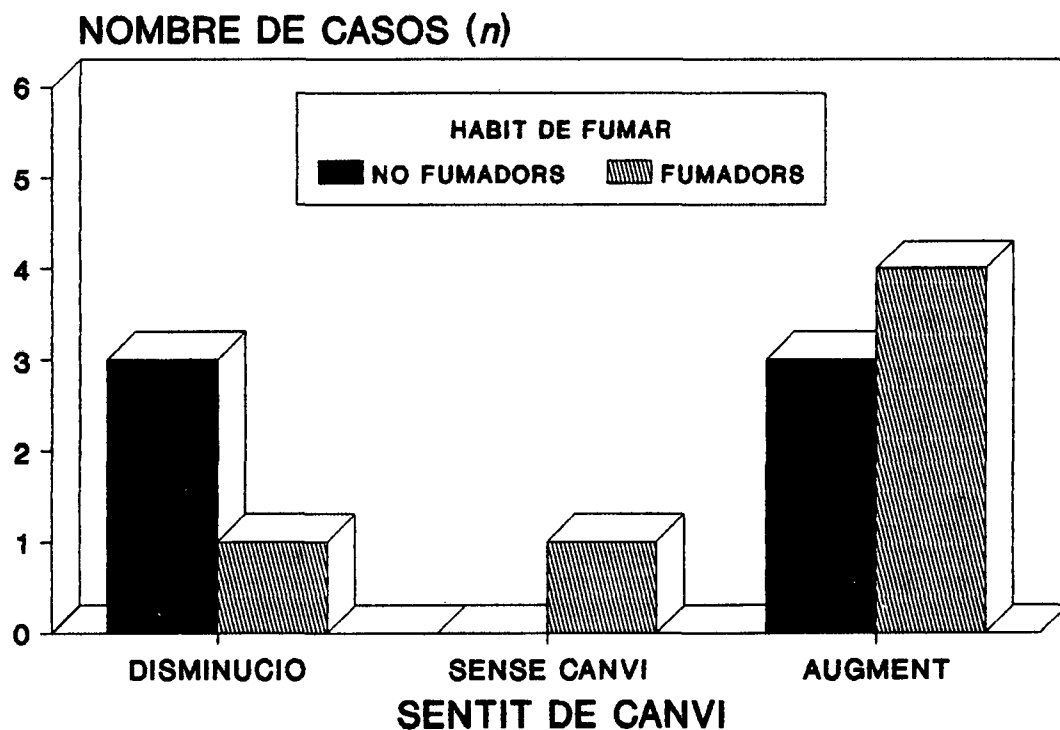
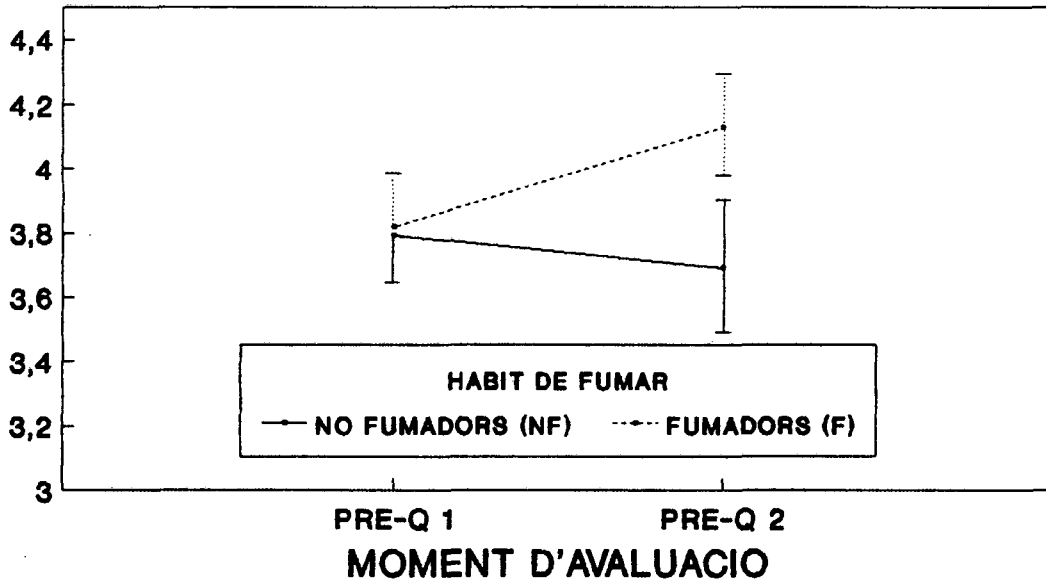


FIGURA 9.6. Sentit de canvi de la resposta limfocitària a l'estimulació amb PHA, a una dosi de 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, entre vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica i el dia d'aquesta en subjectes no fumadors i fumadors.

PWM (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)

RESPOSTA LIMFOCITARIA [DIF. CPM (LOG10)]



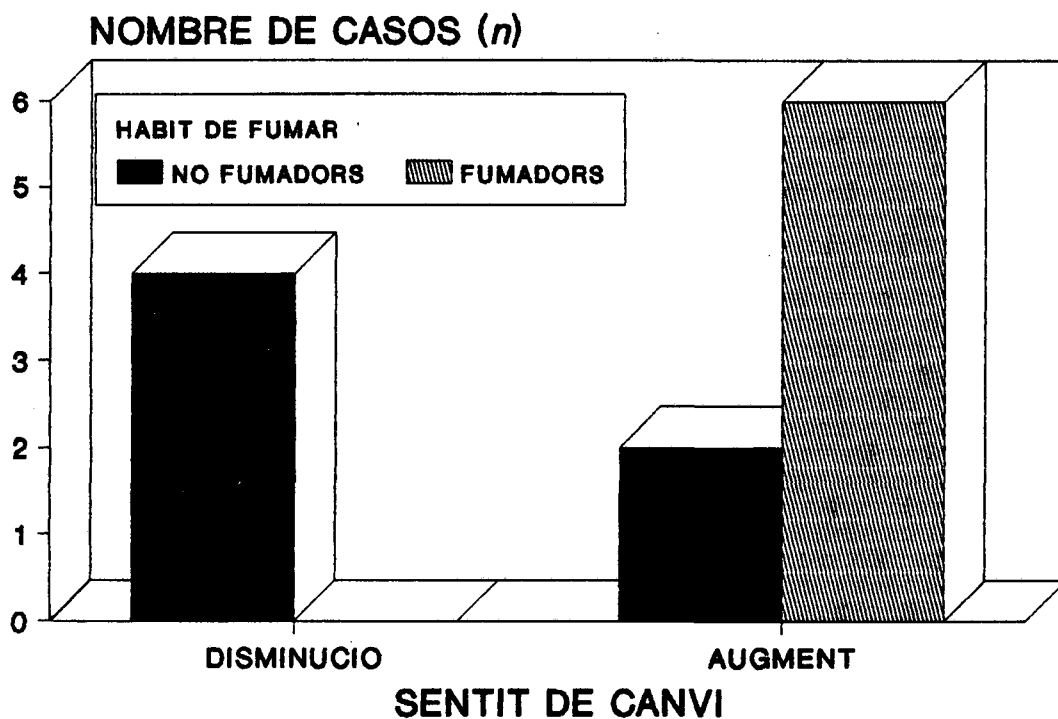
$n(\text{NF})=6$

$n(\text{F})=6$

$p=.019$

FIGURA 9.7. Resposta ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) limfocitària a l'estimulació amb PWM [Dif. cpm (\log_{10})], a una dosi de 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica (PRE-Q 1) i el dia d'aquesta (PRE-Q 2) en subjectes no fumadors i fumadors [$F(1,10)=7.75$, $p=.019$].

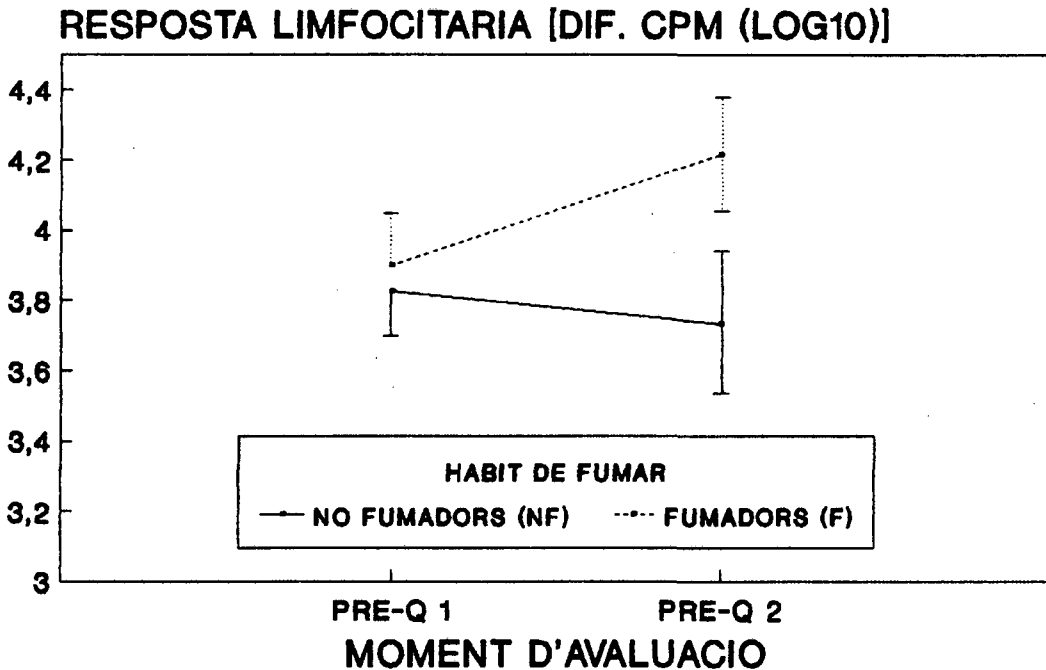
PWM (1 µg/ml)



$p=.019$

FIGURA 9.8. Sentit de canvi de la resposta limfocitària a l'estimulació amb PWM, a una dosi de 1 µg/ml, entre vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica i el dia d'aquesta en subjectes no fumadors i fumadors [$F(1,10)=7.75$, $p=.019$].

PWM (5 $\mu\text{g}/\text{ml}$)



$n(\text{NF})=6$

$n(\text{F})=6$

FIGURA 9.9. Resposta ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) limfocitària a l'estimulació amb PWM [Dif. cpm (\log_{10})], a una dosi de 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica (PRE-Q 1) i el dia d'aquesta (PRE-Q 2) en subjectes no fumadors i fumadors.

PWM (5 $\mu\text{g}/\text{ml}$)

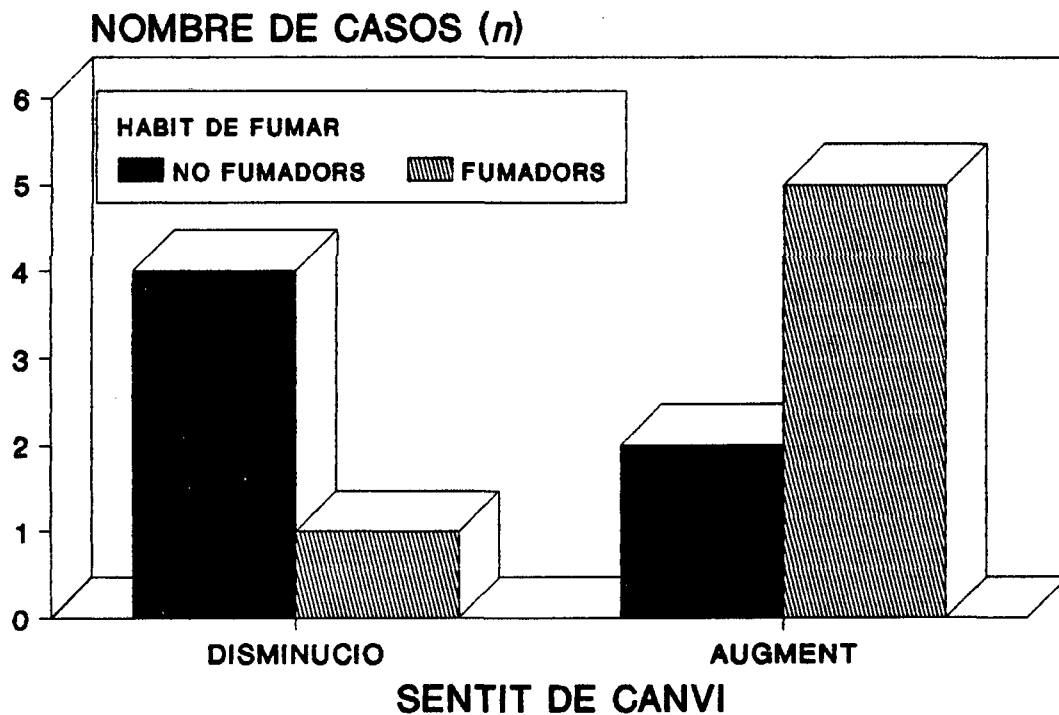
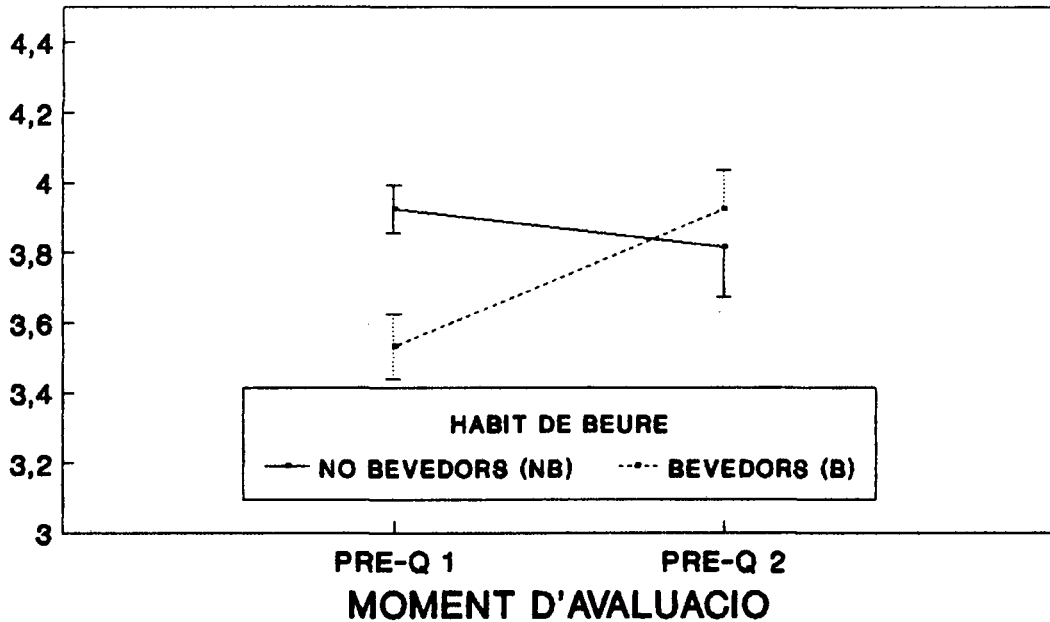


FIGURA 9.10. Sentit de canvi de la resposta limfocitària a l'estimulació amb PWM, a una dosi de 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, entre vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica i el dia d'aquesta en subjectes no fumadors i fumadors.

CONA (5 $\mu\text{g}/\text{ml}$)

RESPOSTA LIMFOCITARIA [DIF. CPM (LOG₁₀)]



$n(\text{NB})=6$

$n(\text{B})=6$

FIGURA 9.11. Resposta ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) limfocitària a l'estimulació amb ConA [Dif. cpm (\log_{10})], a una dosi de 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica (PRE-Q 1) i el dia d'aquesta (PRE-Q 2) en subjectes no bevedors i bevedors.

CONA (5 $\mu\text{g}/\text{ml}$)

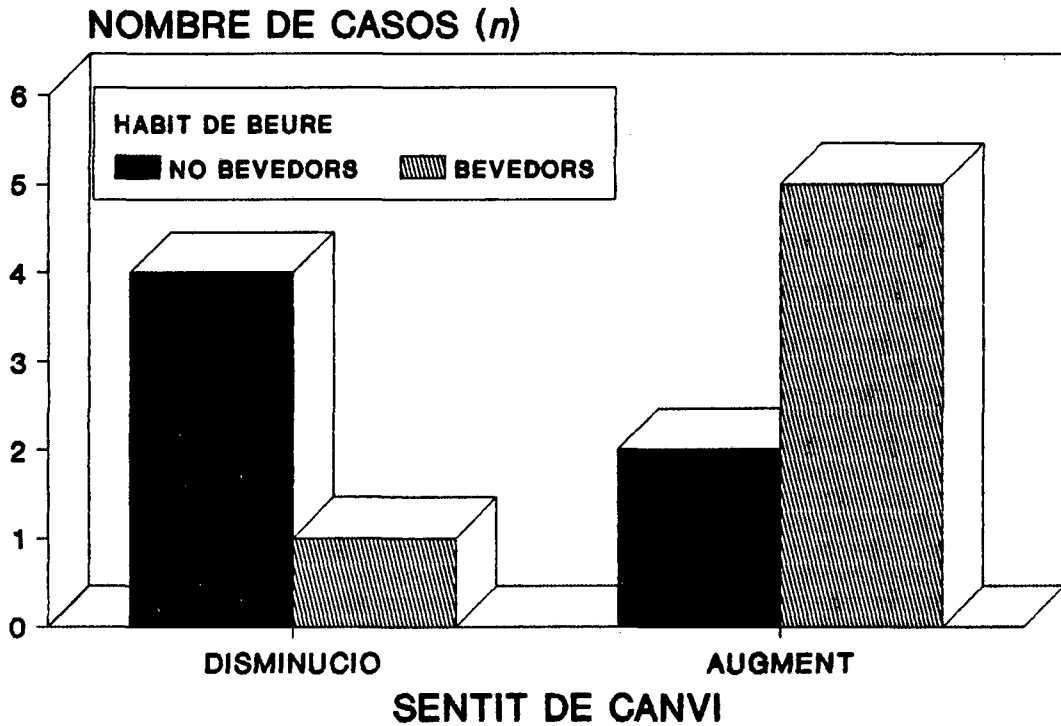
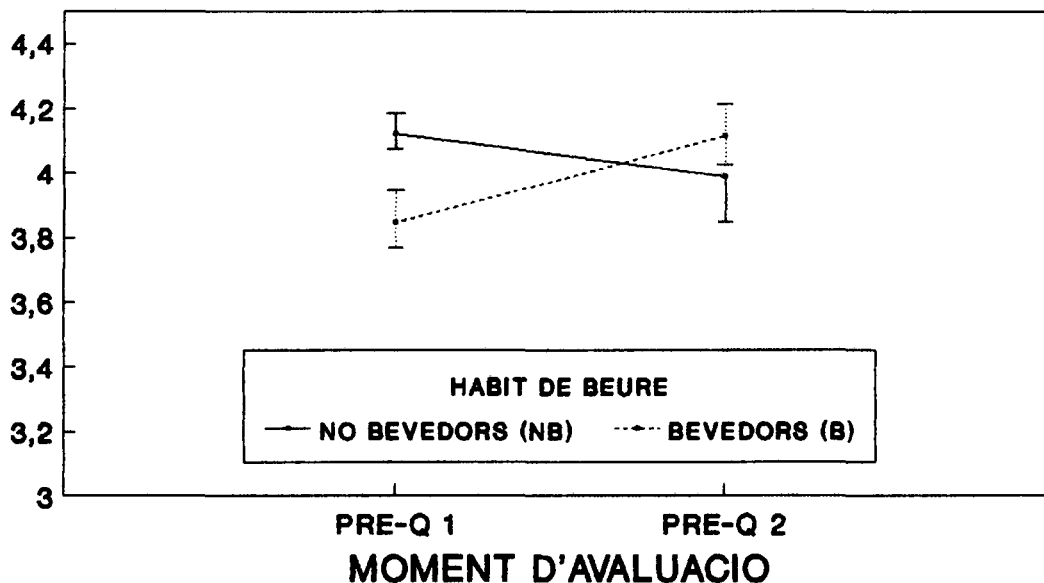


FIGURA 9.12. Sentit de canvi de la resposta limfocitària a l'estimulació amb ConA, a una dosi de 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, entre vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica i el dia d'aquesta en subjectes no bevedors i bevedors.

CONA (10 µg/ml)

RESPOSTA LIMFOCITARIA [DIF. CPM (LOG10)]



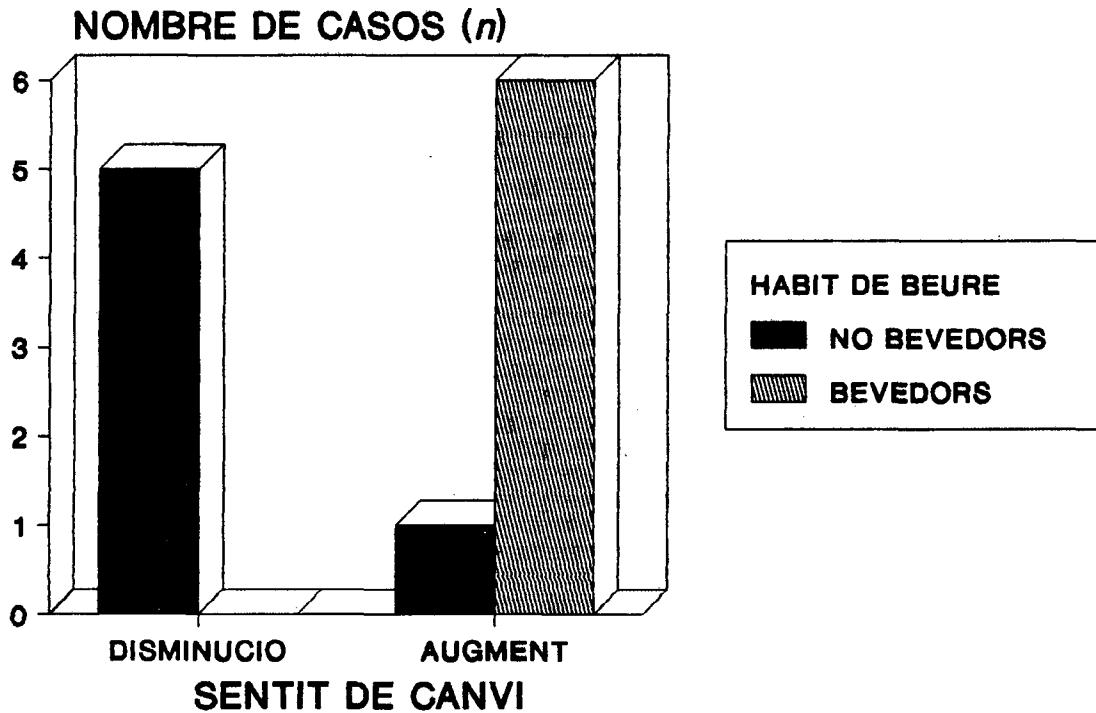
$n(\text{NB})=6$

$n(\text{B})=6$

$p=.017$

FIGURA 9.13. Resposta ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) limfocitària a l'estimulació amb ConA [Dif. cpm (\log_{10})], a una dosi de 10 µg/ml, vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica (PRE-Q 1) i el dia d'aquesta (PRE-Q 2) en subjectes no bevedors i bevedors [$F(1,10)=8.13$, $p=.017$].

CONA (10 µg/ml)



$p=.017$

FIGURA 9.14. Sentit de canvi de la resposta limfocitària a l'estimulació amb ConA, a una dosi de 10 µg/ml, entre vint-i-sis dies abans de la intervenció quirúrgica i el dia d'aquesta en subjectes no bevedors i bevedors [$F(1,10)=8.13$, $p=.017$].