

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/281743760>

# Avances en Psiconeuroinmunología

Article in *International Journal of Clinical and Health Psychology* · January 2001

CITATIONS

9

READS

550

3 authors:



**Humberto Manuel Trujillo Mendoza**  
University of Granada

175 PUBLICATIONS 684 CITATIONS

SEE PROFILE



**Eugenia Oviedo-Joekes**  
University of British Columbia - Vancouver

83 PUBLICATIONS 1,178 CITATIONS

SEE PROFILE



**Cristina Vargas**  
University of Valencia

45 PUBLICATIONS 421 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



SALOME [View project](#)



SALOME [View project](#)

# (BORRADOR)

AVANCES EN PSICONEUROINMUNOLOGÍA

Humberto M. Trujillo, Eugenia Oviedo-Joekes y Cristina Vargas

Universidad de Granada

Correspondencia: Humberto M. Trujillo-Mendoza. Departamento de Metodología de las Ciencias del Comportamiento. Facultad de Psicología. Universidad de Granada. Campus Universitario de Cartuja s/n, 18071 Granada (España).

E-mail: humberto@ugr.es

**PARA REFERENCIA:** Trujillo, H M., Oviedo-Joekes, E. y Vargas, C. (2001). Avances en psiconeuroinmunología. *Revista de Psicología Clínica y de la Salud / International Journal of Clinical and Health Psychology*, 1(3), 413-474.

## AVANCES EN PSICONEUROINMUNOLOGÍA

**RESUMEN:** El objetivo de este trabajo es hacer una revisión en el ámbito de la psiconeuroinmunología, suministrando evidencias empíricas de la relación existente entre distintos factores psicosociales y la actividad del sistema inmune. Se pretende proporcionar una explicación de cómo el sistema inmune se puede ver afectado por factores psicosociales, mediando el sistema nervioso central y autonómico. En un primer momento se describen estas interconexiones desde modelos con análogos animales, por considerar a éstos cruciales en el desarrollo de este ámbito de investigación ya que permiten un control minucioso de estímulos ambientales y de aspectos genéticos e inmunes. También se hace explícito cómo la modulación condicionada del sistema inmune sirve para resaltar la interconexión existente entre el sistema inmune, el sistema nervioso y el sistema endocrino. Posteriormente, también se informa de la relación existente entre el comportamiento y la función inmune, haciendo hincapié en el análisis de los estresores asociados con la modulación de la respuesta inmune en humanos. Esto es, estresores agudos, naturales y artificiales, y crónicos. Además, se describe cómo ciertas características comportamentales de tipo personal, por sí solas, pueden reforzar o deprimir la respuesta inmune, y cómo aquellas pueden llegar a ser potentes moduladores del efecto del estrés sobre ésta. Asimismo, se hace referencia a la forma en que ciertas técnicas de tipo cognitivo-conductual para el tratamiento del estrés pueden servir para modular positivamente la respuesta del sistema inmune. Por último, se hace una valoración teórica y metodológica acerca de los resultados y las medidas más utilizadas en este campo de investigación.

Palabras clave: psiconeuroinmunología, estrés, inmunidad, factores psicosociales

## ADVANCES IN PSYCHONEUROIMMUNOLOGY

**ABSTRACT:** The aim of this paper is to review research in the field of psychoneuroimmunology that provides empirical evidence of a relationship between psychological factors and the immune system. It provides justification for how the immune system is affected by social and psychological factors, via the autonomic and central nervous systems. Animal models are described first, since they are crucial for the advance of psychoneuroimmunology, allowing careful control of environmental stimuli, genetic background, and immunological challenge. Animal studies in behaviourally conditioned immunomodulation highlighted the bi-directional communication among the immune, endocrine, and central nervous systems; however, the neural mechanisms and biological relevance remain unclear. Next, it covers human studies linking psychological and social factors that can influence the immune function. Many kinds of stressors have been associated to immunomodulation. Major stressors, such as bereavement, have been related to an impairment in the immune system; so also is chronic stress. Acute stress, natural or lab induced, have produced assorted effects on immunity. Besides stress, personal characteristics may enhance or reduce the immune response too. Social support, as a personal resource, has been significantly related to beneficial effects on the immune system. Data stem from psychological interventions, such as cognitive-behavioral stress management or relaxation, provide evidence of immune modulation. To conclude, theoretical and methodological considerations are outlined.

**Key words:** psychoneuroimmunology, stress, immunity, psychosocial factors

### Introducción

La mediación de factores psico-sociales en la susceptibilidad a enfermedades y en el desarrollo de éstas ha sido y es un problema teórico permanente de las ciencias de la salud (Laín Entralgo, 1961). La creencia de que factores psicológicos como, por ejemplo, el estado emocional, las disposiciones personales, o los lazos afectivos podrían estar relacionados con el origen, el desarrollo y el mantenimiento de enfermedades, ha estado presente a través de los tiempos en los postulados teóricos de la Medicina, la Psicología y la Filosofía (Solomon, 1993). El desconocimiento de la naturaleza de esta relación relegó el estudio científico de la misma, dejando paso a una medicina abocada principalmente a la investigación bio-médica basada en el control y la eliminación de agentes patógenos externos al organismo; esto es, de antígenos (O'Leary, 1990).

En las últimas décadas se han llevado a cabo investigaciones que proporcionan datos consistentes para poder aceptar, aunque no sin reservas, una asociación entre factores psico-sociales y enfermedades inmunodependientes (p.e. Cohen, Tirrel y Smith, 1991; Glaser, Kiecolt-Glaser, Speicher y Holliday, 1985; Jemmott y Locke, 1984; Solomon, 1981). Estos estudios científicos y los adelantos en inmunología han contribuido al avance en el esclarecimiento de la relación entre los factores psico-sociales y los estados psicológicos y orgánicos.

La evidencia proveniente de las investigaciones de inmunomodulación por condicionamiento clásico pavloviano ha sido crucial para establecer una relación entre el cerebro y el sistema inmune. Los primeros estudios sobre condicionamiento de respuestas del sistema inmune realizados por Metal'nikov y Chorine (1926) abrieron la posibilidad de estudiar experimentalmente la interrelación entre lo psicológico y lo orgánico. La formación de anticuerpos por condicionamiento aprendido (Metalnikov y Chorine, 1928) pone de manifiesto que un "estimulo" ambiental puede modificar la respuesta inmune. Dada la novedad y la importancia de los resultados descritos por estos investigadores soviéticos, surgieron en esos años toda una serie de experimentos dirigidos a confirmar tales observaciones. Si bien el estudio del condicionamiento de

la respuesta inmune recibió considerable atención en los años treinta, principalmente en la antigua Unión Soviética, los datos eran vistos con bastante escepticismo en otros países dado que en ese momento no se conocían las bases fisiológicas de tales mecanismos. No obstante, en los años cincuenta hubo un resurgimiento del interés en esta área en la antes Unión Soviética, aunque los estudios aportaban datos que a veces no podían ser replicados (para una revisión ver Ader, 1981). Se podría decir que con estas pocas e históricas investigaciones se inició la disciplina que hoy se conoce como *psiconeuroinmunología*, aunque tuvieron que pasar muchos años hasta que la tecnología y los avances en las disciplinas afines involucradas permitiesen llevar a cabo estudios más ambiciosos, métodos más controlados y técnicas de análisis más precisas. Así, en un estudio sobre aversión gustativa condicionada, ciertas observaciones accidentales llevaron a Ader (1974) a retomar la hipótesis de que la respuesta inmune podía condicionarse conductualmente. Tras asociar una solución sacarina con una inyección intra-peritoneal de un agente tóxico capaz de producir malestar estomacal (ciclofosfamida en este caso), las ratas adquieren aversión a la sacarina. Algunas de las ratas tratadas con ciclofosfamida murieron y la tasa de mortalidad variaba en relación directa con la cantidad de sacarina consumida. La ciclofosfamida además de ser tóxica tiene efectos inmunosupresores, por lo que Ader (1974) explica los resultados en términos de una posible inmunomodulación condicionada. En 1975 Ader y Cohen (1975) realizan un estudio diseñado específicamente para determinar si es posible condicionar conductualmente la respuesta inmune. Sus resultados apoyan la hipótesis de que asociar el consumo de sacarina con una inyección de una droga inmunosupresora permite a la sacarina elicitar una respuesta inmunosupresora condicionada. Será con este trabajo de inmunosupresión condicionada de Ader y Cohen (1975), cuando la psiconeuroinmunología consigue ser el foco de atención de numerosas investigaciones (Solomon, 1993; Kiecolt-Glaser y Glaser, 1991).

En las últimas dos décadas, ayudados por los avances en técnicas moleculares, los investigadores de las diferentes disciplinas implicadas en esta red de conocimiento han comenzado a reunir evidencias empíricas de tipo experimental y cuasi-experimental para comprender la relación entre el cerebro, la conducta y la función del sistema inmune (Benowitz, 1996). Esto es, la psiconeuroinmunología estudia la relación entre la conducta, el sistema nervioso y el sistema inmune. Es decir, estudia las interacciones entre estos sistemas, que modulan la susceptibilidad a enfermedades inmunodependientes o que afectan su proceso. Cuando un microorganismo (un antígeno, como por ejemplo, un virus, una bacteria, un hongo o algún tipo de protozoo) intenta invadir el organismo, las reacciones de la función inmune que se pongan en marcha son un elemento crucial para determinar el resultado. Lo susceptibles o resistentes que sean los individuos a las infecciones o enfermedades inmunodependientes parece estar relacionado con el estrés, los estados emocionales y otros factores psico-sociales. Por lo tanto, se puede decir que la psiconeuroinmunología intenta clarificar las bases científicas para desarrollar nuevos modelos de salud y enfermedad (Solomon, 1999).

### **La función del sistema inmune**

Se presenta una breve información respecto a los principales aspectos de la función inmune, extraída ésta principalmente de Roitt, Brostoff y Male (1997), a quienes se remite a los lectores interesados.

La función general del sistema inmune es identificar y deshacerse de los agentes extraños que entran en contacto con el organismo y que pueden alterar su equilibrio. Estos agentes extraños se denominan antígenos y pueden ser virus, bacterias, hongos, protozoos y parásitos. El sistema inmune es capaz, también, de reconocer y destruir células que tengan alguna alteración o que no pertenezcan al organismo, como en el caso de un trasplante, o células del propio cuerpo que nunca han entrado en contacto con el resto del organismo, como ocurre en algunas reacciones autoinmunes (artritis reumatoide, lupus, esclerosis múltiple,...etc).

El sistema inmune se compone de células específicas, los leucocitos, que se distribuyen por todo el organismo, acumulándose principalmente en los órganos linfoides o linforreticulares, y que lo son los ganglios linfáticos, el bazo, la médula ósea, las mucosas de los tejidos del intestino y las vías respiratorias, y el timo. Los leucocitos pueden ser fagocitos (monocitos/macrófagos y granulocitos polimorfonucleares) o linfocitos (linfocitos T, B y células NK). Además participan otras células complementarias (células presentadoras de antígenos, plaquetas, mastocitos, células endoteliales).

### ***La respuesta inmune***

La primera fase de la respuesta inmune es reconocer el agente patógeno o elemento extraño para poder iniciar una acción destinada a eliminarlo. Básicamente, la respuesta del sistema inmune es de dos clases, a saber: (1) respuesta inmune innata o inespecífica; y, (2) respuesta inmune adaptativa, específica o adquirida.

La *respuesta innata* es inespecífica, no sufre cambio alguno y es evolutivamente más antigua y más simple. Es la primera línea de defensa frente a los agentes infecciosos y los tejidos dañados. Actúa muy rápido, aislando el tejido dañado y la infección en el lugar de la herida o en el punto de entrada del agente infeccioso. Esta respuesta implica a distintas clases de células y moléculas, principalmente, y entre otras, los fagocitos, células asesinas naturales (NK) e interferones. La *respuesta adaptativa* se inicia cuando un elemento extraño entra en el organismo, desencadenando todo un proceso inmunitario consistente en una serie de respuestas inmunes hasta llegar a la producción de los anticuerpos. Presenta una alta especificidad con respecto a patógenos determinados (antígenos) y su intensidad aumenta al ir aumentando el número de exposiciones al mismo agente patógeno (“recuerda” al agente patógeno). La primera fase de la respuesta inmunitaria específica es la *respuesta celular*, y se inicia cuando una sustancia extraña es fagocitada por las células presentadoras de antígenos (APC) como, por ejemplo, los macrófagos o las células dendríticas. Para que los linfocitos se activen tienen que reconocer al antígeno, lo cual sólo es posible cuando dicho antígeno se encuentra asociado con unos *marcadores* conocidos y presentes en las células del propio huésped. El antígeno es procesado por las células presentadoras de antígenos, que trasladan a su superficie componentes específicos de este antígeno. La superficie molecular de estos componentes del antígeno posee lugares particulares que serán reconocidos por las células T. Una vez activadas las células T, éstas comienzan a diferenciarse y multiplicarse por división celular, lo cual incrementa el número de células T con los receptores específicos para ese determinado antígeno que ha invadido el cuerpo. Las células T se dividen en: (1) células T supresoras (Ts), que suprimen las respuestas inmunitarias mediante citocinas supresoras o mediante citotoxicidad directa, evitando así procesos de autoinmunidad; (2) células T citotóxicas (Tc), que destruyen las células del huésped infectadas por agentes intracelulares, proceso denominado citotoxicidad; y, (3) las células T colaboradoras (T-helper, Th) que interactúan con los fagocitos mononucleares, ayudándolos a destruir los patógenos intracelulares. Otra importante función de las Th es promover la multiplicación y diferenciación de una segunda clase de células implicada en la respuesta específica, estas son las células B. Las células B también tienen receptores de antígenos en su superficie y las que proliferan son las que tienen el receptor del antígeno que ha invadido el organismo. Las células B, después de reconocer al antígeno y de multiplicarse, se diferencian, dando lugar a células plasmáticas o células productoras de anticuerpos, que producen y secretan una forma soluble de la molécula del receptor de antígeno, denominada *anticuerpo*. Esto es la *respuesta humoral*. Los *anticuerpos* son grandes glucoproteínas (inmunoglobulinas) que se encuentran en la sangre y en los líquidos tisulares. Por ser casi idénticas al receptor original pueden unirse al antígeno que activó inicialmente la célula B. Los anticuerpos pueden destruir al invasor de diferentes formas, y este proceso da lugar a la

formación de células de memoria, que literalmente "recuerdan" al antígeno, pudiendo responder mucho más rápidamente si éste vuelve a presentarse.

Las APC, las células Th y las linfocitos B, secretan sustancias que coordinan y estimulan las complejas interacciones entre la producción de anticuerpos y la formación de la memoria celular. Estas sustancias son las citocinas, cuya función principal es la comunicación entre las células (Maier y Watkins, 1998). Las citocinas son sintetizadas por distintos tipos de células, y regulan todos los procesos biológicos importantes: el crecimiento celular, la activación celular, la inflamación, la inmunidad, la reparación tisular, la fibrosis y la morfogénesis. Dentro de la familia de las citocinas encontramos los interferones, las interleucinas, el factor de necrosis tumoral (TNF) y un variado grupo de factores de estimulación de crecimiento celular.

### ***Evaluación del sistema inmune***

En la investigación en psiconeuroinmunología las evaluaciones más comunes realizadas acerca de la respuesta inmune se centran en el examen de las células inmunitarias en sangre, esto es evaluación periférica. Entre ellas destacan por su frecuencia de uso: (1) La evaluación *in vitro* que puede ser una evaluación numerativa o funcional. En la evaluación numerativa se obtiene un número o porcentaje de los diferentes tipos de células inmunes en sangre. Incrementos y disminución en el número de células que circulan producen alteraciones en el sistema inmune. Sin embargo, no está claro si esos cambios tienen suficiente significación clínica. Las evaluaciones de funcionalidad, se centran en la funcionalidad de la inmunidad celular por un lado y la inmunidad humoral por otro. En este procedimiento, los linfocitos, previamente separados de la sangre, son cultivados *in vitro* en unión con unas sustancias denominadas mitógenos. Existen diferentes mitógenos, los cuales estimulan de manera inespecífica diversas subpoblaciones de linfocitos. A saber, la concanavalina A (Con A) y la fitohemaglutinina (PHA) estimulan predominantemente los linfocitos T (en mayor grado los T cooperadores en el caso de la PHA); Por otra parte, el mitógeno de fitolaca, más conocido como "pokeweed" (PWM), estimula tanto linfocitos T como los B, de modo que mayor proliferación indica más efectividad en la función celular. Las células NK son incubadas con células tumorales y se mide la muerte de esas células. Y, (2) la evaluación *in vivo*, consistiendo un tipo de ésta en cuantificar los anticuerpos a los herpesvirus. Se utiliza como medida indirecta para valorar la competencia inmune celular. Una vez adquirido el virus éste permanece en estado latente. Cuando el sistema inmune se deprime en funcionalidad, el virus surge y aumenta el número de anticuerpos. Otra medida *in vivo*, consiste en inyectar un antígeno en la piel. Se observa la inflamación y a mayor inflamación más competente es el sistema inmune celular. Para evaluar el sistema inmune humoral, los individuos son inoculados con un antígeno y se evalúa la cantidad de anticuerpos producidos en respuesta al antígeno específico.

### ***Medidas más frecuentes en psiconeuroinmunología***

La información que se aporta a continuación ha sido obtenida de los trabajos realizados por O'Learly (1990), Rabin (1999), Roitt *et al.* (1997) y Vedhara *et al.* (1999).

#### ***Estimación del número y subtipos de células***

A partir del desarrollo de los anticuerpos monoclonales se han podido identificar numerosos tipos específicos de células. El número y la proporción de subtipos de células inmunes se establece a través de la técnica de citometría de fluorescencia FACS (*fluorescence activated cell sorting*). El FACS es una técnica de separación de las células según su fluorescencia (las células pasan a través de un laser), después de la unión de un anticuerpo específico marcado con un fluoróforo. Las gotas



fluorescentes que no contienen más que una célula, a su vez, se pasan por un sistema que les aporta una carga eléctrica y las desvía a sus propios receptáculos.

Las células grandes, como los granulocitos, linfocitos y macrófagos se diferencian por sus propiedades físicas. Las sub-clases de linfocitos más medidos a través de antígenos en la superficie o dentro de la célula son los CD4 (células Th), CD8 (células Tc y Ts) y los CD16/CD56 (células NK). Éstos se designan con la nomenclatura CD - cluster designation - (designación de agrupamiento) y un número. Esta nomenclatura marca el fenotipo y no la función, aunque a veces se solapan.

Para cuantificar el número de anticuerpos se utilizan distintas técnicas. Una de ellas es la nefelometría. Este procedimiento da información sobre la cantidad de inmunoglobulina que se esté midiendo, principalmente de las clases mayores (IgG, IgA, IgM). Para este fin también se utilizan técnicas de radioinmunoensayo y enzimoimmunoensayo.

No obstante, medir el número de células nada indica a cerca de la eficacia funcional de las mismas. Además el número de células puede fluctuar por otros factores (ritmo circadiano, migración de las células, etc.). Por último, las subclases de linfocitos se superponen, teniendo algunas diferentes funciones (por ejemplo, las CD8+ se puede subdividir en varias sub-poblaciones). Por lo tanto, según lo ya expuesto sería recomendable combinar medidas enumerativas con funcionales. Además es muy importante medir la proporción entre células (*cells ratios*), lo cual facilita un índice de actividad del sistema inmune.

### *Ensayos de citotoxicidad*

El ensayo estándar de citotoxicidad se basa en el principio que las células son capaces de una acción citotóxica (por ejemplo, células NK, T). Éstas, también denominadas efectoras, liberan moléculas citolíticas (por ejemplo, el perforina), lo cual crea poros dentro de la membrana de la célula diana, de forma que esta acción resultaría en una destrucción eventual del objetivo. Por lo tanto, el ensayo consiste en incubar células ajenas con una sustancia radiomarcada (por inclusión de un radionucleido) ya que la célula absorbe dicha sustancia. Esta célula es luego incubada ya sea con células NK o T. Esto debería generar la destrucción de la célula ajena y, así, la liberación de la sustancia radiomarcada previamente absorbida.

Este ensayo es robusto y relativamente fácil de llevar a cabo en incubaciones de corto plazo. Si bien, no siempre se puede afirmar que la destrucción de la célula se ha debido a las NK. Otra dificultad es que las NK forman una pequeña parte del número de leucocitos en sangre, conteniendo otras sub-poblaciones citotóxicas.

### *Producción de citocinas*

La producción de citocinas por los linfocitos es un importante indicador de la función de los mismos. Para medir las citocinas la técnica más común es el ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*), que consiste en un ensayo inmuno-absorbente ligado a una enzima. Este es un método de determinación inmunológica con el cual la reacción entre el antígeno y el anticuerpo se detecta por medio de la determinación espectrofotométrica de la acción de una enzima que va ligada al antígeno o al anticuerpo. Para el caso de las citocinas, las enzimas le son específicas. Además, también se utilizan medidas biológicas que miden la concentración de citocinas específicas, y el RT-PCR, una técnica basada en la biología molecular.

### *Proliferación de linfocitos*

La respuesta linfocitaria ante mitógenos permite estimar la cantidad de la división celular ante un estímulo. De forma que constituye una forma de evaluar funcionalmente el sistema inmune.

El mitógeno es una sustancia que induce proliferación celular. Su utilización en el laboratorio permite evaluar la funcionalidad linfocitaria. El mitógeno utilizado para elicitar la división celular puede ser específico o inespecífico. Los no-específicos activan a casi todos los linfocitos. Ejemplos típicos de mitógenos son fitohemaglutinina (PHA), concavalina (Con A) y el mitógeno Pokeweed (PWM - *pokeweed mitogen*). Los estímulos específicos dependen del reconocimiento del antígeno por los receptores de las células T (TRC). Si bien clínicamente es difícil interpretar la respuesta linfocitaria inespecífica ante mitógenos, estos ensayos se han demostrado muy sensibles a estudios de estrés.

#### *Identificación de virus o componente viral*

En sujetos sanos, la adquisición o despeje de virus, puede suceder en ausencia de síntomas, por lo que una verificación clínica de la infección no siempre es una medida válida. Para ello se pueden utilizar técnicas *in vitro* que proveen evidencias de la reciente infección viral, en caso de ausencia de evidencia clínica. Un gran número de virus no son despejados después de la infección inicial y persisten durante toda la vida del hospedador. Los virus del herpes, por ejemplo, tienen una especial forma de persistencia denominada latencia, a partir de la cual pueden ser reactivados. Para aquellos virus que pueden propagarse *in vitro*, el aislamiento viral es una técnica muy efectiva para confirmar la presencia de partículas virales infecciosas. El método de análisis consiste en inocular cultivos de células sensibles a la muestra de interés.

#### *Hipersensibilidad retardada tipo IV*

El término hipersensibilidad se refiere a una respuesta inmunitaria adaptativa exagerada o inadecuada, lo cual puede provocar inflamaciones y lesiones tisulares. A diferencia de los tipos I, II, y III, cuyas reacciones están mediadas por anticuerpos, en la hipersensibilidad de tipo IV intervienen las células T y los macrófagos. Se denomina retardada dado que su reacción tarda más de doce horas en manifestarse. Generalmente el test de hipersensibilidad retardada consiste en una aplicación intradérmica de un antígeno, el cual induce una reacción inmunológica que comprende la liberación de linfocinas por células T sensibilizadas al antígeno. Estas linfocinas, a su vez, activan a los macrófagos, los cuales liberan mediadores inflamatorios. El tiempo de reacción de esta respuesta es de aproximadamente 48 horas. La reacción de hipersensibilidad retardada de tipo tuberculínico es una medida reconocida para detectar la exposición previa a un antígeno específico. Además se considera un ensayo apropiado para determinar la funcionalidad del sistema inmune de una persona.

#### *Respuesta ante antígenos específicos*

En este tipo de ensayo, los sujetos son inoculados con un antígeno específico, por ejemplo un virus. Luego de un apropiado período de tiempo se examina la respuesta inmunitaria ante el antígeno, como la producción de anticuerpos, la proliferación linfocitaria, etc. Este test proporciona una medida de varios de los componentes del sistema inmune y de la relación entre ellos.

#### *Interconexiones entre sistemas*

Hasta hace poco tiempo no se conocían las conexiones entre el cerebro y el sistema inmune. Las numerosas investigaciones en este campo (entre otras, Ader, Felten y Cohen, 1990; Ader, Cohen y Felten, 1995; Aller et al., 1996; Hiramoto, Ghanta, Solvason y Lorden, 1993; Maier, Watkins y Fleshner, 1994; Pennisi, 1997), nos muestran la existencia de vías de comunicación

bidireccional entre el cerebro y el sistema inmune. Así, las implicaciones de esta red para la conducta son enfatizadas por la psiconeuroinmunología (Maier y Watkins, 1998). Los sistemas nerviosos, inmune y endocrino, que han sido considerados como sistemas separados, se pueden considerar como componentes de un mecanismo de defensa integrado (Ader et al., 1995). Estas interacciones bidireccionales entre los distintos sistemas, serían:

### *Interacción entre los sistemas nervioso e inmune*

La realización de estudios acerca de alteraciones inmunes en respuesta a lesiones de regiones específicas del cerebro o de inmunomodulación condicionada (Ader y Cohen, 1993; Stockhorst *et al.*, 2000), sugieren que el sistema nervioso central es capaz de modular la respuesta inmune. Las lesiones en regiones específicas del cerebro más estudiadas se localizan en el hipotálamo, en la zona preóptica anterior, en la zona medial y posterior, y otras áreas límbicas como el septum, el hipocampo y las amígdalas (Felten, Cohen, Ader, Felten, Carlson y Roszman, 1991). A través de medidas realizadas con el sistema de tomografía por emisión de positrones (PET), se han obtenido correlaciones entre el flujo sanguíneo en ciertas regiones del cerebro (rCBF) y ciertos parámetros inmunes, predominantemente en áreas secundarias. La actividad de las NK correlacionan negativamente con la actividad bilateral en la corteza sensorial secundaria. Las respuestas al mitógeno Con A, correlacionan positivamente con actividad bilateral en la corteza sensorial, motora y visual secundaria, el tálamo, el putamen y el hipocampo izquierdo (Wik, Lekander y Fredrikson, 1998). Utilizando la misma técnica, también se ha encontrado una fuerte correlación entre parámetros inmunes implicados en la fibromialgia y actividad en las áreas sensoriomotoras. Estas áreas están relacionadas con la percepción del dolor, emoción y atención (Lekander, Fredrikson y Wik, 2000). Las dos mayores vías de conexión involucradas en esta comunicación son la inervación directa de los tejidos linfoides primario y secundario por fibras nerviosas autonómicas y sensoriales y la vía mediada por hormonas de la pituitaria (Felten y Felten, 1991). Se ha observado como la vagotomía a nivel subdiafragmático atenúa los efectos depresivos del lipopolisacárido (LPS) e IL-1b sobre conductas de ingerir. Estos resultados nos proporcionan un camino de comunicación desde el sistema inmune al cerebro mediante fibras aferentes vagales (Bret-Dibat, Bluthé, Kent, Kelley y Dantzer, 1995). Las células inmunes poseen receptores para neuropéptidos (ejem.: sustancia P, somatostatina y péptido intestinal vasoactivo-VIP) (Goetzl, Turck y Sreedharan, 1991). Las catecolaminas inducen la linfocitosis (Benschop, Rodriguez-Feuerhahn y Schedlowski, 1996) y pueden alterar los patrones de migración de los linfocitos (Carlson, Fox y Abell, 1997). Este incremento de subtipos de linfocitos afectaría particularmente a las células NK. Esta acción es mediada por mecanismos  $\beta_2$ -adrenoreceptores (Schedlowski et al., 1996). La estimulación de los  $\beta$ -adrenoreceptores altera la circulación y adhesión de las NK (Benschop, Schedlowski, Wienecke, Jacobs y Schmidt, 1997). Se han encontrado subtipos de receptores de serotonina en el tejido linfoides. Ello podría explicar los efectos inmuno-regulatorios incoherentes encontrados con la serotonina (Stefulj, Jernej, Cicin-Sain, Rinner y Schauenstein, 2000). El SNC tiene un importante papel en la respuesta anti-inflamatoria sistémica. Esta respuesta surge ante la circulación de citocinas a nivel cerebral e inflamación cerebral (Woiciechowsky *et al.*, 1999). Las citocinas permiten la comunicación del sistema inmune con el SNC. Para ello, se han propuesto diferentes mecanismos de interacción (Watkins, Maier y Goehler, 1995). Existen receptores cerebrales para las citocinas y éstas pueden ser segregada por células cerebrales, como astrocitos y/o microglías (Kronfol y Remick, 2000). Los receptores de la IL-1 son abundantes en el hipocampo y la estimulación periférica de la inmunidad incrementa la IL-1 en esa estructura (Maier y Watkins, 1998). La respuesta del SNC a la inflamación periférica puede ser atenuada o abolida por la administración central de IL-1ra, antagonista de la IL-1 (Licinio y Frost, 2000). La aplicación central de rhTNF y rhIL-1 $\beta$  suprime la conducta de ingerir. Ello apoyaría la idea de que las citocinas promueven conductas relativas a la enfermedad durante varios procesos patológicos

(Plata-Salamán, Oomura y Kai, 1988). La administración central de interferones alfa IFN- $\alpha$  de humano aumenta la parálisis en ratas obligadas a nadar (Makino, Kitano, Komiyama, Hirohashi y Takasuna, 2000). Tratamientos recientes usan interferones como terapia en diversas enfermedades. Se han observado efectos secundarios como taquicardias y dolores de cabeza. Efectos parecidos también se observan con el uso de otras citocinas a nivel terapéutico (Kronfol y Remick, 2000).

#### *Interacción entre el sistema endocrino e inmune*

Órganos y células del sistema inmune poseen receptores para las hormonas liberadas por la hipófisis, permitiendo una regulación mutua (Maier y Watkins, 1998). Se ha observado que una disminución en la GH va asociado con anomalía en las células de la médula y el timo, y depresión en la función de las células T, actividad de las NK y respuestas de los anticuerpos (Kelley, 1991). La PRL ejerce un efecto estimulador sobre las funciones inmunes (Berton, Bryant y Holaday, 1991). Los interferones- $\alpha$  se unen a los receptores opiáceos y producen analgesia, así como otras actividades opiáceas (Dafny, 1998). Los opiáceos endógenos modifican la actividad de las células NK, las respuestas a los anticuerpos, la producción de interferones, la quimiotaxis de los fagocitos y la proliferación de linfocitos a los antígenos (Sibinga y Goldstein, 1995). El efecto de la IFN- $\alpha$  de humanos en la parálisis de ratas obligadas a nadar, podría estar mediado por receptores opiáceos centrales del subtipo- $\mu_1$  (Makino *et al.*, 2000). Las  $\beta$ -endorfinas aumentan la actividad de las NK. En esta interconexión también parece estar involucrado el incremento de los niveles de la expresión granzyme  $\beta$ , que está controlado por las  $\beta$ -endorfinas (Wakao *et al.*, 2000). La IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  activa el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) en respuesta a diferentes amenazas a la homeostasis. Los receptores de estas citocinas están presentes en los tejidos asociados con el eje HPA de forma que algunos de estos tejidos son capaces de sintetizarlas. Por lo tanto, son varios los caminos que median la influencia de las citocinas sobre el eje (HPA) (Turnbull y Rivier, 1995). La activación de este eje, juega un papel importante en la respuesta anti-inflamatoria sistémica (Woiciechowsky *et al.*, 1999). La liberación de ACTH incrementa la salida de glucocorticoides a nivel adrenal. Este aumento de glucocorticoides produce acciones inmunosupresivas y respuestas anti-inflamatorias (Auphan, Di Donato, Rosette, Helmsberg y Karin, 1995). Suprimen el número de monocitos en circulación, la actividad de las células NK y la producción de citocinas (IL-2, IL-3, interferones,..) (Munck y Guyre, 1991). Se ha encontrado que la IL-2 estimula la secreción de factor de liberación de corticotropina (CRH). Esta estimulación es potenciada por la acción conjunta de la IL-1 y IL-2. El efecto, en ambos casos, es inhibido por los glucocorticoides (Cambronero, Rivas, Borrell y Guaza, 1995).

#### *Interacción entre el sistema inmune y la conducta*

La liberación de citocinas proinflamatorias en el organismo en general, y en el cerebro y/o médula espinal en particular, conduce a una hiperalgesia (Watkins y Maier, 2000), la cual es inducida por agentes patógenos a través de un neurocircuito (Watkins *et al.*, 1994). Las citocinas proinflamatorias provocan respuestas de enfermedad consistentes en cambios fisiológicos (fiebre, aumento de sueño y alteraciones en la química de la sangre) y conductuales (disminución en locomoción, conductas sexuales, exploración, agresión y consumo de comida y agua) (Kronfol y Remick, 2000; Watkins y Maier, 2000). Estas respuestas pueden ser producidas por la administración periférica de lipopolisacárido (LPS) y disminuidas con IL-1ra, antagonista de la IL-1 (Bluthé, Dantzer y Kelley, 1992). A nivel central, las citocinas rhTNF y rhIL-1 $\beta$  suprimen la conducta de ingerir (Plata-Salamán *et al.*, 1988) y a nivel periférico, se obtienen mediante la administración de LPS y IL-1 $\beta$  (Bret-Dibat *et al.*, 1995). Tratamientos con citocinas pueden producir efectos psiquiátricos negativos (Kronfol y Remick, 2000).

Estudios realizados con humanos y animales han confirmado el efecto inmunosupresor del estrés (Ader y Cohen, 1993; Kiecolt-Glaser y Glaser, 1991; Glaser y Kiecolt-Glaser, 1994). Aunque las últimas investigaciones apuntan que el efecto del estrés modula el sistema inmune en una doble dirección. El estrés agudo aumenta ciertos aspectos inmunes y el estrés crónico disminuye determinadas células inmunitarias (Dhabhar y McEwen, 1999). Se ha observado cómo el IFN- $\gamma$  es un importante mediador local del aumento inducido por un estrés agudo de la inmunidad en la piel (Dhabhar, Satoskar, Bluethmann, David y McEwen, 2000). No obstante, el efecto ante un mismo estresor varía dependiendo de las células investigadas. Un estresor agudo produce un aumento de la inmunidad innata (óxido nítrico) y una supresión de la inmunidad adquirida (células T específicas al antígeno) (Fleshner, Nguyen, Cotter, Watkins y Maier, 1998). También se ha observado que la administración central de IL-1ra, antagonista de IL-1, bloquea los efectos conductuales de un estresor agudo (Maier y Watkins, 1995).

La respuesta inmune puede ser modificada mediante condicionamiento clásico (CC). Estas investigaciones sobre condicionamiento de la respuesta inmune empiezan con un estudio clásico de Ader y Cohen (Ader y Cohen, 1975). Utilizando un paradigma de aprendizaje gustativo-aversivo, consiguieron la supresión condicionada de la actividad inmunológica. Estos resultados han sido posteriormente verificados (Ader y Cohen, 1993). También se ha obtenido una inmunoestimulación condicionada en la actividad y número de las NK. Para ello se ha empleado un proceso de aprendizaje discriminativo (Buske-Kirschbaum, Kirschbaum, Stierle, Jabajj, y Hellhammer, 1994). El CC puede ser también aplicado a la quimioterapia, donde los estímulos que predicen la administración de la droga y su efecto pueden funcionar como estímulo condicionado (EC). No obstante, cabe indicar que las investigaciones hechas en esta línea son, a veces, inconsistentes. La dirección inmunomodulatoria condicionada no está del todo clara. Así, Bovbjerg *et al.* (1990) obtuvieron supresión inmune condicionada después de repetidas asociaciones entre los estímulos del hospital y los efectos inmunosupresivos y eméticos de la quimioterapia. Sin embargo, Fredrikson, Fürst, Lekander, Rotstein y Blomgren (1993) observaron un aumento de la respuesta del sistema inmune, de forma que la inmunosupresión anticipatoria sólo era observada en un subgrupo de pacientes altamente ansiosos. Stockhorst *et al.* (2000) también observaron inmunoestimulación condicionada. Ante estos resultados quizás se pueda pensar que estas incongruencias podrían ser debidas a distintas características del estímulo incondicionado (EI), como lo pueden ser la intensidad y duración de éste. Hipótesis ésta, que necesitaría de futuras investigaciones llevadas a cabo con procedimientos y controles más eficaces desde un punto de vista metodológico y analítico.

### **Condicionamiento de las respuestas del sistema inmune en animales**

No obstante, parece que uno de los campos que aporta datos fundamentales para intentar esclarecer los mecanismos que subyacen a la relación entre el sistema inmune y la conducta es el condicionamiento clásico de respuestas fisiológicas y conductuales. Mecanismos de condicionamiento, por cierto, cuya mediación ya ha sido ampliamente fundamentada en relación a las respuestas anticipatorias condicionadas de los efectos de las drogas (ver, por ejemplo, Trujillo, 1994, 1997).

El condicionamiento clásico es un mecanismo mediante el cual una substancia, objeto o evento, inicialmente neutros, denominado estímulo neutro (EN), es asociado a una sustancia, objeto o evento que no es neutro, denominado estímulo incondicionado (EI), con el resultado que el EN tras sucesivas asociaciones con el EI adquiere la entidad de estímulo condicionado (EC) y por lo tanto la capacidad de elicitar una respuesta condicionada (RC) similar en topografía, pero de menos intensidad que la que produce el EI.

Siguiendo el paradigma de Pavlov, a finales de los años veinte, investigadores rusos lograron condicionar la respuesta inmune utilizando un antígeno específico (vibriones de cólera)

como EI (Metal'nicov y Chorine, 1928). Estos primeros estudios eran consistentes con la idea de que todas las funciones fisiológicas estaban reguladas por el sistema nervioso central (SNC), pero al no conocerse los mecanismos subyacentes que pudieran explicar esos descubrimientos, no se continuaron las investigaciones. Entre los años 1950 y 1960, desde la escuela rusa se retoman los estudios, pero al no poderse obtener resultados consistentes entre sí, ni poder aclarar los mecanismos subyacentes al condicionamiento de la respuesta inmune, no se llegó a conclusiones relevantes (En Ader y Cohen, 1985, 1991, 1993). Pese a que estos primeros estudios no poseían el rigor metodológico suficiente para poder enunciar conclusiones, no obstante, con ellos se establecieron las bases empíricas para poder llevar a cabo posibles y futuras investigaciones más controladas.

Será años después cuando con el estudio de Ader y Cohen de 1975 se de el mayor impulso al estudio de la psiconeuroinmunología desde el condicionamiento clásico. Estos autores, consiguieron modificar la respuesta inmune utilizando un paradigma de aprendizaje aversivo gustativo, el cual supone una modificación del modelo de condicionamiento clásico con una sustancia novedosa (EC) administrada oralmente. En este estudio las ratas fueron expuestas a una solución de sacarina (EC) de forma contingente a una inyección de ciclofosfamida (CY), una droga inmunosupresora y tóxica, (EI). Cuando las ratas fueron reexpuestas al EC aislado, hubo una marcada reducción en el consumo de sacarina en comparación con los sujetos controles, lo que indicó que la ciclofosfamida produjo aversión gustativa. Además, las ratas condicionadas mostraron una importante disminución de su respuesta inmune a un antígeno, eritrocitos de carnero (SRBC), inyectado en el día de la reexposición al EC. La posibilidad de provocar inmunosupresión por condicionamiento dio lugar a una serie de estudios que corroboraron de una manera o de otra estos resultados.

Así, cabe hacer explícito que los estudios más recientes acerca del cambio en la respuesta inmune por condicionamiento se centraron inicialmente en respuestas inmunosupresoras, siguiendo la línea de la investigación de Ader y Cohen de 1975.

### ***Supresión de la respuesta inmune***

Ader y Cohen (1982) diseñaron un estudio para examinar el impacto de la inmunosupresión condicionada en el desarrollo del lupus sistémico eritematoso, enfermedad autoinmune letal, que desarrollan espontáneamente las ratas hembras de la cepa híbrida Nueva Zelanda y cuyo avance se puede retrasar administrando drogas inmunosupresoras. Basándose en la observación de que las respuestas inmunes pueden suprimirse mediante condicionamiento, estos investigadores reemplazaron en los sujetos condicionados la ciclofosfamida (CY) por una solución de sacarina (EC) en la mitad de las presentaciones de forma alterna. Las unidades de observación tratadas semanalmente con (CY) mostraron una supervivencia más prologada que el resto. Pero lo más importante es que las ratas condicionadas que recibieron (CY) la mitad de las veces, presentaron un desarrollo más lento de la enfermedad que las ratas no condicionadas sometidas al mismo tratamiento. Los sujetos del grupo condicionado sobrevivió significativamente más tiempo que los del no condicionado. Lo que demuestra que asociar la sacarina con la ciclofosfamida permite a la sacarina, como EC, suprimir la reacción inmune. Además, fue en este estudio en el que aparecieron los primeros datos sobre el papel de los esteroides adrenocorticales en la respuesta condicionada, y esto como posible explicación a ciertos mecanismos subyacentes. Así, un estímulo novedoso como la sacarina puede provocar una respuesta adrenocortical tal y como puede hacerlo una inyección, ya sea de solución salina o ciclofosfamida. Piensese que en el caso del estudio que se debate, tanto los grupos de ratas condicionadas como las no condicionadas recibieron los mismos estímulos. Además, el paradigma de aprendizaje aversivo gustativo, utilizando sacarina como EC y ciclofosfamida como EI, también se ha utilizado en otros estudios, sirviendo para evaluar la disminución de la función inmune de distintas formas. Así, Bovbjerg, Ader y Cohen (1984)

consiguieron suprimir por condicionamiento la respuesta de injerto contra huésped en ratas. En este estudio se consiguió extinguir experimentalmente la respuesta inmunosupresora condicionada, lo cual venía a reafirmar la mediación de mecanismos de aprendizaje asociativo. Gorczynski, Kennedy y Ciampi (1985) inyectaron células tumorales en ratas, y comprobaron un elevado crecimiento tumoral y una elevada mortalidad sólo en las ratas condicionadas que eran reexpuestas al EC. La respuesta de anticuerpos a los eritrocitos de carnero también se ha conseguido modificar con este paradigma (Gorczynski, 1987; Napolitano, De Rosa, Grasso, Migliori y Bordi, 1998). En el estudio de Napolitano *et al.* (1998) se administró intraperitonealmente eritrocitos de carnero a tres grupos de ratas, ocurriendo que el grupo condicionado mostró una respuesta de anticuerpos significativamente menor que los grupos no condicionados y control, así como una menor proporción de células CD4. Anteriormente, también se había conseguido condicionar la respuesta de anticuerpos a los eritrocitos de carnero a través de inmunización oral (Morato, Gerbase-DeLima y Gorczynski, 1996).

Aplicando este paradigma algunos estudios han utilizado la ciclosporina A (CsA) como EI. La CsA es una droga inmunosupresora crucial en la terapia de trasplante de órganos, que actúa sobre la producción de interleucina-2 de las células T (Kahan, 1989). Exton *et al.* (1998) combinan diferentes apareamientos de EC-EI y re-exposiciones del EC, con un grupo experimental y otro control para cada condición. La inmunomodulación condicionada fue mayor tras el incremento del número de apareamientos del EC-EI de uno a tres, con un menor consumo de sacarina (Sac) en la tercera re-exposición, momento éste en el que se realizaron las medidas de las variables inmunes. El análisis mostró una reducción significativa del peso del timo y del bazo, así como de la respuesta proliferativa de los esplenocitos (linfocitos del bazo) a la concavalina A, en el grupo experimental en relación con los controles. En otro experimento (Exton, von Hörsten *et al.*, 2000) también se consigue mediante condicionamiento mimetizar el efecto de la CsA, reduciendo significativamente la proliferación de esplenocitos, pero además se indujo leucopenia (disminución de leucocitos) en sangre, lo que contrasta con la leucocitosis (aumento de leucocitos) observada en las ratas tratadas con CsA. Así mismo, la leucopenia condicionada pudo ser evocada tras varios intentos, pero sólo en sub-poblaciones específicas de leucocitos (células T CD4+ y CD8+).

Tanto la CY como la CsA son sustancias inmunosupresoras muy tóxicas, por lo que Kelley, Dantzer, Mormede, Salmon y Aynaud (1985) consideraban que la reexposición a un sabor previamente asociado con un gran malestar intestinal es una experiencia aversiva que puede, por sí misma, alterar la respuesta inmune. Empleando el paradigma de aversión gustativa condicionada, utilizaron cloruro de litio (LiCl), como EI, en dosis que no modifican la función inmune, asociándolo con sacarina como EC. Consiguieron producir aversión gustativa condicionada y reducir la respuesta inmune, midiéndola *in vivo* con un ensayo de hipersensibilidad retardada. Este estudio contradice la idea de que la respuesta inmunosuprimida, demostrada en otros experimentos, se debe a una respuesta condicionada a la droga inmunosupresora, ya que consigue resultados similares sin utilizar una droga a niveles inmunosupresivos. Además los autores postulan la intervención de glucocorticoides, los cuales son inmunosupresores, liberados por el afrontamiento de una experiencia aversiva. Lo que parece indicar que el papel del desarrollo de la aversión gustativa para condicionar la respuesta inmune parece ser crucial. Ramirez-Amaya *et al.* (1996) demostraron que las lesiones en el córtex insular, región neocortical esencial para la adquisición de la aversión gustativa, que recibe información visceral y gustativa del tálamo pero que no es importante para la discriminación sensorial de estímulos gustativos, interrumpe la adquisición de inmunosupresión condicionada. No obstante, otros autores han demostrado que la mera adquisición de aversión gustativa no induce alteraciones en los títulos de anticuerpos (MacQueen y Siegel, 1989; Krank y MacQueen, 1988).

También Kusnekov *et al.* (1983), consideran la ciclofosfamida como una droga extremadamente tóxica y con efectos citotóxicos no selectivos. Con el paradigma de aversión gustativa condicionada, utilizaron como EI un inmunosupresor biológico, suero antilinfocitario

(ALS), que destruye selectivamente los linfocitos sin tener otros efectos fisiológicos. Este suero antilinfocitario fue asociado con una solución sacarina, induciendo aversión gustativa condicionada y una disminución de la respuesta inmune en los sujetos condicionados, midiendo *in vitro* la respuesta de los linfocitos T producida por un aloantígeno.

### ***Aumento de la respuesta inmune***

Si bien los estudios de modificación de la respuesta inmune se han centrado, fundamentalmente, en condicionamiento inmunosupresivo, no obstante varios investigadores han podido condicionar aumentos en las respuestas inmunitarias. Por ejemplo, Gorczynski, MacRae y Kennedy (1982) investigaron la posibilidad de incrementar la respuesta celular inmune de forma condicionada. Para ello utilizaron un aloantígeno como EI, que induce un aumento de la respuesta inmune, medida analizando la frecuencia de linfocitos T citotóxicos precursores y como estímulo condicionado la técnica de injerto de piel en las ratas (afeitado, anestesiado, incisión y vendaje). Así, las ratas eran o bien injertadas realmente o bien se les realizaba la misma secuencia para el injerto, pero sin llegar a hacerlo. Demostraron que los animales condicionados, al realizárseles el falso injerto, incrementaron significativamente la frecuencia de linfocitos T citotóxicos precursores en sangre, en relación con los animales del grupo control.

En otros estudios se ha conseguido condicionar la actividad de las células NK (NKCA), utilizando como estímulo incondicionado un inmuno-estimulador, el ácido polinosínico policitídílico (Poly I:C), (Ghanta, Hiramoto, Solvason y Spector, 1985; Solvason *et al.*, 1992; Solvason, Ghanta e Hiramoto, 1988). Tras una sola asociación con un estímulo de tipo olfativo, Solvason *et al.* (1992) lograron aumentar la actividad de las NK. Los ratones fueron expuestos a olor a alcánfor (EC) durante una hora, seguido de una inyección intraperitoneal de Poly I:C (EI). Tras la reexposición al alcanfor, se observó un aumento significativo de la NKCA en el grupo condicionado en relación con los grupos control. Además del aumento condicionado de la NKCA tras la reexposición al alcánfor, Solvason *et al.* (1988), mostraron que la respuesta condicionada no se debía a los efectos neuroendócrinos resultantes de una aversión gustativa. Para ello combinaron una solución de sacarina y una inyección intraperitoneal de cloruro de litio (LiCl), que además de deprimir la función inmune induce un malestar estomacal, y los asociaron con una inyección de Poly I:C. Tras la reexposición a la sacarina/LiCl (EC) se observó un aumento de la NKCA. Variando el paradigma de condicionamiento, de tal manera que el número de exposiciones a la Sac/LiCl tuviese un efecto independiente de cualquier asociación entre la Sac/LiCl con el Poly I:C, se observó una supresión de la NKCA en todos los grupos en relación al grupo de control salino (que no recibe LiCl, sino una solución salina) la cual sólo fue significativa en el grupo condicionado. No se encontraron correlaciones entre la magnitud de la RC y la aversión gustativa (cantidad consumida de agua y sacarina), lo que sugiere que el efecto inmunosupresivo de la combinación de Sac/LiCl se debe al efecto nociceptivo del LiCl y no a la aversión gustativa.

### ***Respuestas condicionadas compensatorias***

Dyck, Greenberg y Osachuk (1986) investigaron la tolerancia a una droga inmuno-estimuladora y si esa tolerancia podía ser reversible a través del procedimiento de extinción. El procedimiento general consistió en la administración repetida de inyecciones de poly I:C asociadas con estímulos ambientales: olor a menta y luz. Demostraron que rápidamente los sujetos desarrollan tolerancia al poly I:C; es decir, que perdía su capacidad de estimular las células NK, y que tras la exposición a los EC asociados con una inyección salina (extinción), esta tolerancia revertía. Estos resultados indican que la respuesta condicionada se opone a los efectos producidos por el estímulo incondicionado, el poly I:C.

Krank y MacQueen (1988) investigaron la producción de anticuerpos ante EC ambientales



asociados con ciclofosfamida como EI. Los análisis demostraron que los animales condicionados produjeron niveles significativamente más altos de anticuerpos ante la inoculación de eritrocitos de cordero que los controles. Esto podría implicar que las señales ambientales asociadas con la ciclofosfamida podrían favorecer la reducción de la supresión inmune de la CY de forma compensatoria.

MacQueen y Siegel (1989) en sus resultados confirman que asociar ciclofosfamida con sacarina produce aversión gustativa, pero esta asociación no produce en la sacarina la propiedad de elicitar efectos inmunosupresores similares a la ciclofosfamida. De hecho, cuando la sacarina supone una señal efectiva de la CY, funciona atenuando el efecto inmunosupresivo de la droga. Además, utilizando estímulos condicionados audiovisuales asociados con CY consiguieron eliminar los efectos residuales inmunosupresores de la droga, concluyendo que estas señales protegen a los animales de los efectos de la CY. MacQueen, Siegel y Landry (1990) utilizando un barbitúrico como estímulo condicionado (pentobarbital), asociado con ciclofosfamida, este EC da lugar a una inmunoestimulación de la respuesta de anticuerpos ante los eritrocitos de cordero. No obstante todo lo anterior, cabe hacer explícito que los cambios en la respuesta inmune producidos por condicionamiento podrían estar ocasionados por cambios neuroendócrinos (Ader y Cohen, 1993). Sin embargo, la hipótesis de que la alteración condicionada de la respuesta inmune, principalmente la inmunosupresión, está mediada por los adrenocorticoides, no es simple de resolver. Keller, Weiss, Schleifer y Stein (1983) encontraron que animales adrenalectomizados no desarrollaban leucopenia por estrés (shock eléctrico). No obstante, estas condiciones de estrés suprimían en estos animales la estimulación de linfocitos con PHA (phytohemagglutinin). Por lo tanto, todo parece indicar que no es necesaria la secreción de corticosteroides y catecolaminas relacionadas con estrés para favorecer la supresión de la estimulación de linfocitos. La linfopenia, según este estudio, es adrenergica, no siendo así la estimulación de linfocitos con PHA. Roudebush y Bryant (1991) estudiando la respuesta condicionada a la hipersensibilidad retardada, asociaron la sacarina como estímulo condicionado, con la ciclofosfamida como EI. Después de la reexposición a la sacarina encontraron que los niveles de corticosterona no fueron significativamente más altos en las ratas condicionadas en comparación con las ratas control. Estos resultados no apoyan ningún papel de los corticosteroides en la respuesta condicionada a la hipersensibilidad retardada. Exton *et al.* (1999) consideran poco probable que los cambios en los niveles de glucocorticoides inducidos por condicionamiento sean los responsables del mayor tiempo de supervivencia al injerto alógeno de corazón observado en ratas condicionadas, ya que no encuentran diferencias en los niveles de glucocorticoides entre los diferentes grupos experimentales.

### ***Condicionamiento de las respuestas del sistema inmune en humanos***

Históricamente existen observaciones clínicas que son interpretadas como casos de condicionamiento clásico, como por ejemplo pacientes alérgicos a rosas o sensibles al heno, que experimentan crisis ante una rosa artificial o una pintura de un campo de heno respectivamente (Ader y Cohen, 1991). No obstante, los escasos estudios que se han dedicado a investigar la posibilidad de condicionar la respuesta inmune en humanos datan de la última década. Por ejemplo, se ha conseguido reducir la respuesta de hipersensibilidad retardada a la tuberculina (Smith y McDaniels, 1983). En su estudio inyectaron a siete sujetos sanos tuberculina y solución salina provenientes, respectivamente, de ampollas verde y roja. En la sesión experimental se invirtieron los colores de las ampollas, y se observó una supresión de la hipersensibilidad retardada a la inyección de tuberculina (Smith y McDaniels, 1983). Utilizando ya un protocolo menos ingenuo, Buske-Kirschbaum, Kirschbaum, Stierle, Lehnert y Hellhammer (1992) consiguieron modular la actividad de las células NK en 24 estudiantes sanos. En el grupo condicionado se asoció repetidamente un refresco dulce (EC) con una inyección sub-cutánea de epinefrina (EI), la

cual produce un incremento de la actividad de las células NK (RI). Trabajaron con tres grupos control: Control Salino, Control Epinefrina y Control no Apareado. En el grupo Control Salino se administraba refresco dulce combinado con una inyección salina. En el grupo Control Epinefrina, se inyectaba epinefrina todos los días. Y en el grupo Control No-Apareado, en el que el refresco no se administraba contingentemente con la inyección de epinefrina. Los análisis revelaron un incremento significativo en la actividad de las células NK en el grupo condicionado después de ser re-expuestos los sujetos al refresco dulce seguido de una inyección salina. En otro estudio realizado por Buske-Kirschbaum *et al.* (1994) se encontraron resultados similares. En este estudio se utilizó un paradigma de condicionamiento inmune con un protocolo de aprendizaje discriminativo, donde el organismo debe ser capaz de aprender a diferenciar dos estímulos parecidos que generan consecuencias inmunológicas diferentes. Esto es, en la fase de adquisición se utilizaron dos estímulos, *refresco dulce-sonido uniforme* asociado con epinefrina y *postre de hierbas-ono específico*, presentado de forma aislada y aleatoria. Después de diez días de ensayos de adquisición, se hicieron las tres pruebas de condicionamiento. Se comprobó un aumento significativo del número de células NK ante la primera reexposición (día 11) al *refresco dulce-sonido uniforme* y de la NKCA en la segunda reexposición (día 13), no pudiéndose determinar ninguna alteración ante la presentación del *postre de hierbas-ono específico*.

En otro orden de cosas, cabe decir que las drogas citotóxicas usadas en quimioterapia contra el cáncer tienen dos importantes efectos secundarios: náuseas e inmunosupresión. Se ha considerado que las náuseas anticipatorias pueden ser el resultado de condicionamiento clásico, de forma que las náuseas sería la respuesta condicionada evocada tras la exposición al ambiente del hospital (EC), el cual ha sido asociado con la droga citotóxica (EI), que tiene un efecto emético (RI). Dado que la quimioterapia produce tanto emesis como inmunosupresión, cabría la posibilidad de que los pacientes pudiesen desarrollar supresión inmune condicionada a la vez que náuseas y vómitos condicionados (Bovbjerg *et al.*, 1990). Para investigar esta hipótesis, Bovbjerg *et al.* (1990) llevaron a cabo un estudio con 20 mujeres con cáncer de ovarios en tratamiento con quimioterapia, a las que se les aplicaba ciclofosfamida en el hospital cada cuatro semanas. Se compararon medidas inmunes, psicológicas y conductuales tomadas en el hospital antes de la quimioterapia con las medidas tomadas en los hogares de las pacientes, tres días antes de la sesión semanal. Las medidas obtenidas en el hospital reflejaron una respuesta linfocitaria ante mitógenos de células T (PHA y Con A) menor que las recogidas en los hogares y más náuseas en relación con las medidas tomadas en el hogar de las pacientes, sin correspondencia con un incremento en la ansiedad. No obstante, Fredrikson *et al.* (1993) en un estudio de características similares, sí encuentran asociaciones entre los rasgos de ansiedad y los cambios inmunes. Así, con una muestra compuesta por 27 mujeres bajo tratamiento quimioterápico por cáncer de mama, se tomaron medidas inmunes y psicológicas en el hospital, inmediatamente antes de recibir la quimioterapia, y en sus hogares dos días antes. Comparados con un grupo control de personas sanas, los resultados mostraron un incremento en el número de células blancas, por incremento del número de granulocitos en sangre, en la medida recogida en el hospital en comparación con la tomada en los hogares. Las personas con mayor ansiedad, en comparación con las de ansiedad más baja, mostraron una disminución en el número de monocitos, y en las medidas hospitalarias las más ansiosas presentaron un número menor de linfocitos T colaboradores en comparación con las menos ansiosas, diferencia ésta que no se observó en las medidas recogidas en los hogares. También, en otros dos estudios más recientes se observan aumentos de la respuesta inmune ante estímulos condicionados en las medidas obtenidas en el hospital en comparación con las recogidas en los hogares de las pacientes; en concreto incremento en la actividad citotóxica de las células NK (Lekander *et al.* 1994); y un mayor porcentaje de granulocitos e incremento de la respuesta proliferativa ante el mitógeno Con A (Lekander, Fürst, Rotstein, Blomgren, y Fredrikson, 1995). Así mismo, con una muestra pediátrica, Stockhorst *et al.* (2000) observaron también un aumento de la respuesta inmune por condicionamiento. Estos autores observaron a 19 niños con cáncer durante

dos ciclos consecutivos de quimioterapia. En el segundo ciclo se tomaron muestras de sangre en sus hogares dos días antes de la administración, y en el hospital en el mismo día del comienzo de la quimioterapia. Se observó una actividad citotóxica significativamente mayor de las células NK y un nivel más alto de IFN- $\gamma$  (interferón gama) en presencia de los estímulos condicionados relativos a la quimioterapia (ambiente hospitalario) comparado con un nivel menor en el hogar, el cual estaría relativamente libre de estímulos condicionados. Este incremento fue significativamente mayor en los pacientes que también mostraban vómitos y náuseas anticipatorios.

### **Definición de estrés**

Fue Hans Selye en 1936 quien define y conceptualiza operacionalmente el término estrés, dándole entidad de constructo. Selye define el estrés como una reacción fisiológica ante un estímulo nocivo inespecífico, llegando a la conclusión de que existía un patrón de respuesta ante estímulos inespecíficos, patrón que denominó síndrome general de adaptación (tomado de Chesney y Rosenman, 1983). A este modelo de respuesta, Lazarus (1966) propone un modelo alternativo que denomina interactivo, basado en que las respuestas hormonales presentan grandes diferencias individuales, y planteando el estrés como un proceso. La teoría cognitiva del estrés y afrontamiento define el estrés como una relación entre el individuo y el medio que es evaluada por aquel como relevante para su bienestar y en la cual sus recursos son sobrepasados o excedidos. Una vez percibido el estímulo, el individuo hace una evaluación primaria del sentido y significado del acontecimiento. Si se evalúa como relevante se eleva la actividad del sistema nervioso autónomo (respuesta, según el modelo de Selye). Esta activación provoca una evaluación secundaria para preparar las estrategias. Luego vienen las respuestas de afrontamiento. La activación autonómica se detiene ya sea tras eliminar el hecho estresante, ya sea que dé resultado la estrategia de afrontamiento o que el sistema entre en fase de agotamiento (Lazarus y Folkman, 1984). Si bien no hay un consenso en la definición del concepto de estrés, en general se asume como un proceso a través del cual los eventos son interpretados por las personas en relación con sus valores y recursos, y ante los cuales se responde psicológica y biológicamente (Cohen, Kessler y Underwood Gordon, 1995)

### **Fisiología del estrés**

Desde el ámbito de la fisiología, se considera que los seres vivos mantienen un estado de equilibrio interno, homeostásis, que se ve continuamente amenazado por factores extrínsecos e intrínsecos que tratan de modificarlo. Dichos factores se consideran estresores. El organismo responde al estrés activando un complejo repertorio de respuestas fisiológicas y conductuales de carácter inespecífico, con el objeto de restablecer el equilibrio homeostático. Esta respuesta está influenciada por varios factores, como la intensidad del estímulo, su duración, su predicción y su control, pues esa reacción dependerá de la valoración que la persona tiene de sus recursos para afrontar la situación estresante. La respuesta fisiológica al estrés da lugar a una serie de ajustes a largo o corto plazo en el sistema cardiovascular, el metabolismo, sistema inmunitario, neuroendocrino y somatosensorial. Lo anterior permite que el organismo se adapte a una serie de estímulos tanto físicos como psicológicos. Los procesos fisiológicos que no suponen un beneficio a corto plazo y no son esenciales para la supervivencia se inhiben, como la inflamación, la digestión, la reproducción y el crecimiento. Cuando la intensidad o la duración del estímulo excede ciertos límites, se pueden llegar a producir cambios patológicos o exacerbar enfermedades ya existentes como hipertensión, úlceras gástricas y alteraciones neurológicas.

Se presenta a continuación una breve introducción al funcionamiento de la fisiología del estrés, basada principalmente en conocidos manuales de fisiología (Carlson, 1996; Guyton y Hall, 1996; López-Calderón, 1999). Cabe decir que en la adaptación al estrés juegan un papel

preponderante las glándulas suprarrenales con su componente cortical y medular, en íntima relación funcional con el Sistema Nervioso Simpático (SNS), con el hipotálamo y la hipófisis, a través del llamado Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, mediando el factor de liberación de la corticotropina (CRH), la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y el cortisol, proporcionando esto un buen ejemplo de la interacción neuroendocrina.

### ***Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal***

La vía final común de la respuesta a una gran variedad de estímulos estresantes es la liberación hipofisaria de ACTH. La CRH es el componente esencial del hipotálamo en el control de la ACTH. Aunque la información de los distintos estímulos puede ser transferida a la hipófisis por otras hormonas del hipotálamo (ADH, oxitocina, CCK, angiotensina II) o factores periféricos (catecolaminas, timosinas e interleucinas) activando la secreción de ACTH. Dependiendo del estrés sufrido, los distintos factores solos o en combinación, estimulan la secreción de ACTH. Esta hormona actuaría en la corteza supra-renal dando lugar al eje hipotalámico-hipófiso-corticoadrenal. Las hormonas de este eje (CRH-ACTH-cortisol), establecen un circuito de retroalimentación negativo. El cortisol inhibe en minutos la liberación de ACTH al bloquear la acción de la CRH hipotalámica. También inhibe la síntesis de ACTH hipofisaria en cuestión de horas y la de CRH y su liberación. La ACTH a su vez inhibe la liberación de CRH y estimula la del cortisol, aldosterona y precursores de los esteroides sexuales, mientras que solo el cortisol inhibe su secreción. Por ello, se esperaría que la acción inhibidora de los glucocorticoides limitara la respuesta del eje suprarrenal a una situación estresante prolongada. Esto no suele ocurrir. Quizás se deba a que el estrés crónico activa la unidad hipotalámica-hipofisaria y disminuye su sensibilidad a la retroalimentación negativa ejercida por los glucocorticoides. Además, el estrés crónico aumenta la sensibilidad de la corteza adrenal a la ACTH. De esta manera se puede mantener una secreción aumentada de CRH, ACTH y cortisol durante todo el tiempo del estrés.

La liberación de ACTH se efectúa en forma de proopiomelanocortina (POMC) precursor prohormonal que dará lugar entre otros péptidos a la beta-endorfina. La secreción de cortisol es pulsátil, respondiendo a los pulsos de secreción de ACTH que a su vez se deben a los de CRH. Estos pulsos originan un patrón circadiano, alcanzándose los niveles plasmáticos máximos en torno a las 5h a. m. y el nivel mínimo justo antes de dormir.

### ***Sistema nervioso autónomo y médula suprarrenal***

La secreción de la médula suprarrenal se activaría a la vez que el componente simpático del Sistema Nervioso (S.N.), formando parte de la reacción de lucha o huida. La descarga inicial de catecolaminas durante el estrés produce una disminución de la misma en los tejidos (médula suprarrenal, corazón, cerebro, etc.), seguida de un aumento de su síntesis por encima de los valores basales. Si el estrés se mantiene, se observa un mayor contenido tisular de las catecolaminas junto con unos niveles plasmáticos elevados. Esto hace que tengan mayor reserva y capacidad secretora.

El estrés crónico, aunque no disminuye la respuesta del sistema simpático-adrenal, hace sin embargo que los tejidos sean menos sensibles a la acción de las catecolaminas. Esta menor respuesta a las acciones de las catecolaminas no se debe a una menor liberación de las mismas, sino a una sensibilización de sus receptores. Cuando cesa el estímulo estresante se produce una recuperación de los receptores. Estos mecanismos atenúan la respuesta cardiovascular, aunque los niveles plasmáticos de catecolaminas sigan elevados.

La acción de las catecolaminas se ejerce a través de receptores de la membrana de distintos tipos cuya estimulación diversifica sus múltiples efectos, el principal de los cuales es sin duda la movilización de energía. Son por lo tanto hormonas diabetogénicas y cetogénicas. Aumentan el metabolismo basal estimulando la producción de calor. Entre sus acciones cardiovasculares

destacan el aumento del gasto cardiaco a expensas tanto de la frecuencia como del volumen del latido al aumentar la fuerza de contracción. La vasodilatación de las arteriolas musculares y vasoconstricción de las renales, espláncicas y cutáneas. Aumentan la presión arterial desviando la sangre hacia los músculos activos, corazón y cerebro. La broncodilatación mejora la ventilación y el intercambio gaseoso mientras que la midriasis pupilar facilita la visión a distancia.

En todas las situaciones de estrés la activación del sistema simpático-adrenomedular parece encontrarse coordinada con el sistema nervioso parasimpático, el eje adrenal y diversos neuropéptidos. Aunque probablemente sea el hipotálamo el centro que desencadena la respuesta global al estrés se sabe muy poco de dicha coordinación por que tradicionalmente se han estudiado por separado los distintos componentes.

Las acciones inmunosupresoras de los glucocorticoides se conocen desde hace tiempo. Clásicamente, los efectos del estrés sobre la inmunidad han sido atribuidos al aumento de la secreción de glucocorticoides que se produce en dichas situaciones. Sin embargo, la respuesta neuroendocrina al estrés es muy amplia y comprende modificaciones de diversas hormonas y neuropéptidos, los cuales a su vez también son potenciales moduladores del sistema inmunitario.

La respuesta del sistema inmunitario ante una agresión no sólo da lugar a los procesos fisiológicos encaminados a eliminar al agente invasor, sino que también estimula la secreción de las hormonas del eje hipotalámico-hipófiso-suprarrenal y el sistema simpático-adrenomedular.

### **Estrés y sistema inmune: análogos con animales**

El estudio de factores conductuales que contribuyen a la inmunomodulación asociada a estresores físicos y psicológicos es, en general, impracticable en humanos por la clase de procedimientos necesarios para indagar en los mecanismos subyacentes. Por esta razón dichos estudios se realizan principalmente con animales.

Distintas investigaciones indican que los diferentes estados de la función inmune se pueden ver influidos por eventos estresores. De forma que el impacto de los estresores en el funcionamiento inmune puede depender de las características del estresor utilizado (severidad, cronicidad, predictibilidad y controlabilidad), de factores experienciales (experiencia previa con estresores agudos o crónicos) y de factores orgánicos (edad, sexo, especie y variedad de los animales) (Anisman *et al.* 1997; Moynihan y Ader, 1996). Además, el efecto de todos estos factores puede variar en función del lugar (bazo, torrente sanguíneo, etc.) y el tipo de medida inmunológica (celular o humoral) que haya sido estimada.

Generalmente los estudios acerca del estrés y la relación de éste con la función inmune, se pueden clasificar en dos categorías: (1) los que han utilizado estresores físicos; y, (2) los que han utilizado estresores de tipo psicosocial. Entre los estresores físicos, los más utilizados son la descarga eléctrica y la inmovilización, aunque también se han utilizados otros como la exposición al agua fría. Entre los estresores psicológicos o sociales se han estudiado la separación de la madre o del grupo de iguales, las relaciones entre residentes e intrusos, el aislamiento y la densidad demográfica (hacinamiento), entre otros.

Keller, Weiss, Schleifer y Stein (1981) investigaron la relación entre una descarga eléctrica suave y otra fuerte con respecto al número de linfocitos circulantes y la respuesta proliferativa ante mitógenos con fitohemaglutinina (PHA). Estos autores observaron una disminución significativa en la respuesta ante mitógenos y una linfocitopenia de los grupos experimentales en relación con los grupos control. Así, también se encontró una diferencia significativa entre los dos grupos experimentales, lo que sugiere que el estrés suprime la respuesta inmune en función de la intensidad del estresor. En otro estudio estos autores (Keller *et al.* 1983) encontraron una linfocitopenia ante la descarga eléctrica sólo en los animales que no fueron adrenalectomizados. No obstante, la respuesta proliferativa ante PHA se redujo ante la descarga tanto en los animales operados como en los que no lo fueron.

Algunos autores destacan que no es la descarga eléctrica en sí la que causa una disminución de la respuesta inmune, sino una situación conflictiva o ambigua (Croiset, Heijnen, Veldhuis, Wied y Ballieux, 1987), un estímulo aversivo condicionado (Lysle, Cunnick, Fowler y Rabin, 1988) o la controlabilidad del estresor (Laudenslager, Ryan, Drugan, Hyson, y Maier, 1983). Laudenslager *et al.* (1983) examinaron la respuesta inmune celular ante una serie de descargas eléctricas eludibles o ineludibles. Observaron una disminución en la proliferación de linfocitos en respuesta a los mitógenos PHA y concavalin A (Con A) sólo en el grupo al que se le había administrado la descarga eléctrica sin la posibilidad de escapar de ella. La posibilidad de controlar el estresor evitó completamente la inmunosupresión. Visintainer, Volpicelli y Seligman (1983) llegan a conclusiones similares, mostrando que una descarga ineludible incrementa la probabilidad de que el animal pueda morir por una disminución en la capacidad de "luchar" contra el tumor. Maier y Watkins (1995) sugieren una asociación entre las consecuencias conductuales de la descarga eléctrica ineludible y la IL-1 cerebral.

En un estudio diseñado para evaluar el efecto supresor de diferentes frecuencias de presentación de una descarga eléctrica, se estableció que la magnitud de la disminución de la respuesta ante mitógenos (Con A) correlacionaba positivamente con el número de presentaciones de la descarga (Lysle, Lyte, Fowler y Rabin 1987). En este mismo estudio se relata que si bien este detrimento fue encontrado tanto en los linfocitos de la sangre como del bazo, el efecto disminuyó significativamente en los linfocitos del bazo después de repetidas sesiones, poniendo de relieve un efecto de habituación.

El efecto de la descarga eléctrica también se ha investigado en relación con la producción de citocinas y la respuesta a la inoculación del virus herpes simple tipo 1 (HSV-1) (Brenner y Moynihan, 1997). Estos autores, sometiendo dos variedades de ratas a una descarga eléctrica, observaron en ambas variedades un incremento en los niveles de la infección ante el virus. Sin embargo, el efecto en las citocinas fue diferente para las dos variedades de ratas.

En un estudio más reciente se ha conseguido suprimir la respuesta inmune adquirida y estimular la innata tras la aplicación de descarga eléctrica (Fleshner *et al.* 1998). Esto es, en ratas expuestas a una descarga eléctrica, previa inmunización con una proteína benigna soluble, *keyhole limpet hemocyanin* (KLH), mostraron niveles suprimidos de anticuerpos específicos a la KLH. Por el contrario, en este grupo de ratas aumentaron los niveles de óxido nítrico, un radical libre que suprime la proliferación de linfocitos T.

En los estudios realizados acerca de la relación entre el estrés y el sistema inmune, que han utilizado como estresor la inmovilización del animal, se observa normalmente supresión generalizada tanto celular como humoral. Steplewski y Vogel (1986) inmovilizaron a ratas durante tres horas a lo largo de once días, comprobando que los niveles de leucocitos y linfocitos habían descendido significativamente, e incrementándose los niveles de los neutrófilos y los granulocitos. Además, en otro estudio se observó que la proliferación de los linfocitos ante los mitógenos también disminuía significativamente (Zha, Ding y Fan, 1992). El suero obtenido de ratas estresadas por inmovilización durante 20 horas suprimió significativamente la proliferación de linfocitos inducida con Con A en ratones sanos y normales. Shintani *et al.* (1995) encontraron que la inmovilización durante dos horas elevaba los niveles de bioactividad de la IL-1 en el hipotálamo, efecto que pudo ser invertido administrando IL-1ra. Otro estudio reciente muestra que el impacto del estrés producido por inmovilización durante 12 horas retrasa el proceso de curación de una herida cutánea (Padgett, Marucha y Sheridan, 1998). A su vez, todo parece indicar que la intensidad de la inmovilización puede ser un condicionante de la respuesta inmune. En esta línea, Rinner, Schauenstein, Mangge, Porta y Kvetnansky (1992) examinaron el efecto de una manipulación corta y diferentes períodos de inmovilización, encontrando que la estimulación ante mitógenos disminuye claramente después del estrés producido por inmovilización durante 150 minutos, a lo largo de siete días.

Anisman *et al.* (1997) estudiaron en dos clases de ratas la actividad de los macrófagos y de la proliferación inducida por mitógenos en el bazo, así como variaciones en plasma de ACTH y corticosterona, después de haber sido sometidas a un período de 15 minutos de inmovilización o ser expuestas a la presencia de un hurón. Los resultados mostraron una diferencia tanto en las medidas neuroendócrinas como inmunitarias, así como en la topografía de respuesta conductual, entre las dos variedades de ratas a los efectos de los estresores. En las ratas *rápidas* la proliferación de las células T ante Con A y de las B ante lipopolisacárido (LPS) fue mayor que en las ratas *lentas*. Por el contrario, la actividad de los macrófagos fue mayor en las ratas *lentas* en comparación a las *rápidas*.

En otros estudios se ha observado también aumentos de la respuesta inmune tras estrés por inmovilización (Dhabhar y McEwen, 1999; Dhabhar *et al.* 2000). Por ejemplo, después de ser sometidas a dos horas y media de inmovilización, las ratas mostraron un aumento significativamente mayor de la hipersensibilidad retardada en comparación con las ratas no estresadas. El aumento de la sensibilidad retardada fue eliminado en ratas adrenalectomizadas; es decir, al eliminar la respuesta ante el estrés mediada por glucocorticoides y epinefrina. La aplicación de bajas dosis de corticosteroides y epinefrina aumentaron la DTH y el número de linfocitos T. Por el contrario, altas dosis de corticosterona suprimieron la DTH (Dhabhar y McEwen, 1999). Así mismo, Beerda *et al.* (1999) observaron un efecto inesperado de aumento de la respuesta proliferativa ante Con A en un estudio de estrés crónico con perros sujetos a restricción social y espacial. Durante la restricción aquellos animales que habían sido expuestos a un clima desagradable, durante el período de control, presentaron un número de neutrófilos significativamente mayor que aquellos de clima agradable. El aumento de la respuesta proliferativa ante Con A fue mayor en el grupo de clima desagradable que no presentaron respuesta en el cortisol.

Los modelos de estrés social o psicológico y su relación con la respuesta inmune estudiados en animales se han centrado sobre la densidad de población, la relación entre los miembros del grupo con respecto a su posición social, el aislamiento, la separación materna o del grupo de pertenencia, y las relaciones diádicas. Por ejemplo, se ha estudiado el impacto de la derrota social en los linfocitos T colaboradores (Stefanski, Solomon, King, Thomas y Plaeger, 1996). Una rata intrusa macho fue expuesta durante 2, 6 y 48 horas a una pareja agresiva de residentes. Todos los intrusos fueron atacados y derrotados, de forma que después de 2 y 48 horas de enfrentamiento se encontró significativamente disminuido el número de una sub-clase de linfocitos Th. Después de 2 horas se produjo una disminución significativa en el número de linfocitos en sangre y de células CD8a, y a las 48 horas se observó el número más bajo de células CD4 y CD8a. En otro estudio, Stefanski y Engler (1998) utilizaron el mismo paradigma para investigar las consecuencias inmunológicas del estrés agudo (2 horas de enfrentamiento) y crónico (48 horas de enfrentamiento). Siendo más pronunciado el efecto después de dos horas de enfrentamiento. Tanto en la confrontación aguda como crónica se observó un aumento del número de granulocitos, una disminución del porcentaje de linfocitos y una reducción de la respuesta proliferativa de las células T ante Con A. No obstante, se observó un incremento en el radio de CD4/CD8 después de 2 horas que no se observó a las 48 horas. Por el contrario, se observó a las 48 horas una disminución significativa del radio de las células T/B, el cual fue significativamente mayor en la confrontación aguda. Es interesante destacar las correlaciones obtenidas entre los parámetros conductuales de los intrusos y la función inmune. Los machos perdedores y sumisos que mostraban conductas de huida y posturas sumamente defensivas mostraron un incremento en el número de granulocitos y un detrimento en el porcentaje de linfocitos y en la respuesta proliferativa de las células T. En otro trabajo, Stefanski y Ben-Eliyahu (1996) estudiaron en ratas el efecto de la confrontación social, pero esta vez en la susceptibilidad al desarrollo de metástasis. Los autores llegan a la conclusión de que es la naturaleza de la interacción más que el hecho de ser sometido por el residente y expuesto a un lugar novedoso, lo que tiene una marcada influencia en el desarrollo de las metástasis. La

exposición a siete horas de confrontación a una pareja de residentes incrementó significativamente la retención de células tumorales en comparación con los grupos control. Si bien todos los intrusos fueron derrotados, la eliminación del tumor de pulmón fue significativamente pobre en los intrusos que desplegaron con frecuencia posturas de total derrota y/o que fueron atacados repetidamente por el macho residente dominante.

Raab *et al.* (1986) diseñaron un experimento para determinar el papel del estatus social y la interacción agresiva en la respuesta conductual y fisiológica a una situación social, encontrando que la subordinación está asociada a una inmunocompetencia celular reducida, timo decrecido, y elevación de corticoesteroides.

Dentro del modelo de estrés psicológico por separación materna o del grupo de pertenencia, Michaut *et al.* (1981) encontraron que comparado con los sujetos control, las ratas que sufrieron privación materna temprana presentaron los niveles de inmunoglobulinas y el número de plaquetas significativamente disminuidos en comparación con el grupo control. También se han encontrado, en estudios recientes diferencias en la respuesta ante estresores en ratas jóvenes en comparación con el tipo de cuidado materno que recibieron en edad temprana (Francis, Diorio, Liu y Meaney, 1999). Algunos estudios sugieren que no es la separación de la madre, sino la separación de un ambiente familiar lo que reduce significativamente la neutralización de anticuerpos (Coe, Rosenberg, Fischer y Levine, 1987) y la proliferación de linfocitos ante mitógenos (Boccia, Reite, Kaemingk, Held y Laudenslager, 1989). No obstante, Gust *et al.* (1992) encontraron que separar a los monos jóvenes de su grupo natal para colocarlos con pares produce una disminución clara en los valores de los parámetros inmunes y un aumento de los niveles de cortisol, además de otros cambios conductuales. Los monos separados mostraron un número significativamente menor de células T (CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>). Sin embargo, Laudenslager, Held, Boccia, Reite y Cohen (1990) no observaron diferencias en el número total de leucocitos y en las distintas sub-clases de células blancas, así como tampoco en el impacto de la separación en la respuesta proliferativa ante mitógeno después de dos semanas de separación materna en macacos. Ahora bien, cuando se trató como una covariante las vocalizaciones, disturbios y el andar de hombros caídos en el primer día de la separación, informan de importantes relaciones en el análisis, como una caída en la respuesta ante mitógenos (Con A y PHA).

### **Estrés y función inmune en humanos**

Al igual que ocurre en estudios con animales, un número amplio de investigaciones realizadas con humanos muestran cómo el estrés psicológico puede alterar la respuesta del sistema inmune. (Bartrop, Kuckhurst, Lazarus, LKiloh y Penny, 1977; Glaser, *et al.* 1992; Jemmott III y Magloire, 1988; Kiecolt-Glaser *et al.*, 1997). Los estresores psicológicos utilizados en los diversos estudios que se expondrán a continuación son de distinta tipología y magnitud (acontecimientos vitales altamente estresantes vs. menores) y duración (agudos vs. crónicos). Entre otros posibles, en este trabajo se considerarán los siguientes: situación de duelo, divorcio, cuidado de familiares enfermos crónicos, estrés académico, situaciones traumáticas y desastres naturales, y estados depresivos.

#### ***Duelo***

Son bastantes los que se han centrado en el estudio de duelo posterior a la pérdida del cónyuge, quizás el acontecimiento vital estresante más severo para las personas. Los datos epidemiológicos indican que los viudas/os sufren mayor morbilidad y mortalidad durante el año siguiente a la muerte de su pareja en comparación con sujetos que no pasan por esa experiencia (Kiecolt-Glaser y Glaser, 1991). Bartrop, Lazarus, Lkhurst, Kiloh y Penny (1977) observaron en personas en situación de duelo una disminución de los linfocitos T a la estimulación de los



mitógenos Con A y PHA, 6 semanas después de enviudar. No obstante, no se observó anomalía en la funcionalidad de las células B, medidas mediante las concentraciones de IgG, IgA y IgM y tampoco se observaron diferencias en el número de linfocitos T y B. Años después, Schleifer, Keller, Camerino, Thornton y Stein (1983), utilizando una muestra de 15 hombres durante los dos primeros meses del duelo observaron una respuesta proliferativa disminuida a los mitógenos Con A, PHA y PWM, comparado con la blastogénesis anterior a la defunción de sus esposas. De forma que en los de los 4-14 meses después del duelo, se apreció un nivel intermedio de las respuestas a los mitógenos. Irwin, Daniels, Smith, Bloom y Weiner (1987), examinaron un grupo de 10 mujeres cuyos maridos habían fallecidos entre 1 y 4 meses antes del estudio y un grupo control, cuyos maridos manifestaban buena salud. El grupo de duelo mostraba una actividad significativamente más baja de las células NK en comparación con el grupo control. Más recientemente, Kemeny *et al.* (1995), con una muestra de hombres homosexuales HIV-1 positivos, observaron que los sujetos que más habían sentido el fallecimiento de su pareja, presentaban cambios más negativos en el curso de la enfermedad al año siguiente (disminución en la respuesta proliferativa al mitógeno PHA y aumento en la medida de suero de la activación inmune, niveles neopterin). Bower, Kemeny, Taylor y Fahey (1998), utilizando también una muestra de hombres homosexuales HIV-1 positivos, observaron que los sujetos que mejor afrontaban el duelo de una pareja o amigo, manifestaban aspectos inmunitarios más positivos frente aquellos que no afrontaban de forma eficaz ese estresor. Por lo tanto, aquellos que manejaban de forma más adecuada el duelo, presentaban un menor declive de las células T CD4 en el periodo de 2 a 3 años siguientes y un promedio menor de mortalidad por SIDA, en el periodo de 4 a 9 años siguientes. Beem *et al.* (1999), obtuvieron diferencias en el sistema inmune entre viudas cuyas parejas habían fallecido en un periodo aproximado de tres meses y mujeres quienes no habían pasado por esa experiencia. Las viudas presentaban un nivel más bajo de linfocitos B (CD19<sup>+</sup> y CD5<sup>+</sup>) y un incremento de la respuesta proliferativa de los linfocitos T y B a PHA, anti-CD3 y PWM. Aunque no se obtuvieron diferencias en la actividad de las células NK. Siete meses después del duelo, sólo se mantenían diferencias en la respuestas proliferativa a PHA, anti-CD3 y PWM, que permanecía aumentada en el grupo de viudas.

### ***Divorcio y calidad de la relación matrimonial***

La ruptura matrimonial por separación o divorcio se considera un acontecimiento vital bastante estresante. Los estudios epidemiológicos muestran que este tipo de situaciones está asociado a tasas muy altas de trastornos orgánicos y emocionales (Kiecolt-Glaser y Glaser, 1991).

En este ámbito, Kiecolt-Glaser *et al.* (1987) encontraron que de las 6 medidas inmunológicas valoradas, el grupo de divorciadas presentaban un peor funcionamiento del sistema inmune en 5 de esas medidas (menor respuesta a los mitógenos PHA y Con A, porcentajes inferiores de las células T<sub>c</sub>, y NK y título de anticuerpos al EBV más altos) en comparación al grupo control (mujeres casadas). Además, las mujeres divorciadas o separadas que sentían más apego por su ex-marido tenían una función inmune más deprimida y mayores sentimientos de soledad y depresión. En un estudio similar realizado con una muestra de hombres, los separados o divorciados presentaban títulos de anticuerpos más elevados al HSV, al VCA y al EBV frente al grupo de casados. Los hombres separados que habían iniciado la separación durante el último año tenían títulos de anticuerpo al EBV más bajos. Del grupo de hombres casados, aquellos con peor calidad de vida en su matrimonio, mostraban una respuesta más baja de los anticuerpos al EBV y menor proporción de linfocitos T<sub>h/s</sub> (Kiecolt-Glaser *et al.* 1988). Como indican estos dos estudios, la calidad de la relación de pareja puede tener consecuencias inmunológicas. A efectos de comprobar esta hipótesis y los mecanismos mediadores, estos autores diseñaron una serie de investigaciones. En sus experimentos observaron las conductas manifiestas en muestras de recién casados que durante 30 minutos discutían problemas relacionados con el matrimonio. Las parejas

que expresaban conductas más negativas u hostiles durante la discusión mostraban una disminución mayor en cuatro medidas de la función inmune 24 horas después (lisis de las células NK, las respuestas de blastogénesis a los mitógenos Con A y PHA y la respuesta proliferativa a un anticuerpo monoclonal al receptor T3). También presentaban una mayor reducción en el porcentaje de los macrófagos y título de anticuerpos al EBV latente. En cambio, estos sujetos mostraban un mayor incremento de la respuesta del sistema inmune (número absoluto de linfocitos T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> y más neutrófilos). Además las mujeres mostraban más cambios inmunológicos negativos que los hombres (Kiecolt-Glaser *et al.*, 1993). Con respecto a los mecanismos subyacentes los datos indican que el sistema endocrino puede ser un importante mediador entre relaciones personales y la salud (Malarkey, Kiecolt-Glaser, Pearl y Glaser, 1994). Igualmente, Kiecolt-Glaser, Malarkey, Cacioppo y Glaser (1994) encontraron que los sujetos que manifestaban conductas más hostiles o negativas tenían alteraciones inmunitarias (título de anticuerpos más elevados al EBV latente). En relación al género, decir que las mujeres muestran una mayor disminución de la respuesta inmune que los hombres. Estas diferencias de género son observadas también por Kiecolt-Glaser *et al.* (1996). Así mismo, Kiecolt-Glaser *et al.* (1997) utilizando una muestra de ancianos (media de edad de 67 años), encontraron que tanto hombres como mujeres con más conductas negativas y baja satisfacción matrimonial, mostraban una pobre respuesta inmunológica en tres medidas funcionales (respuestas de blastogénesis a los mitógenos Con A y PHA y títulos de anticuerpo al EBV). También, Dopp, Miller, Myers y Fahey (2000) examinaron las consecuencias del conflicto matrimonial utilizando un modelo de laboratorio y descubrieron una movilización selectiva de subtipos específicos de linfocitos (T CD8<sup>+</sup>, NK, CD62L<sup>-</sup> NK y aumento en la citotoxicidad de las NK) frente a otros subtipos que permanecían estables (CD62L<sup>+</sup> Nk y T CD4<sup>+</sup>).

### ***Personas que tienen a su cargo el cuidado de familiares enfermos crónicos***

Un tipo de estresor crónico que se ha utilizado en las investigaciones es el cuidado de un familiar afectado por la enfermedad de Alzheimer, una enfermedad severa y crónica. Las personas sometidas a este tipo de responsabilidad pueden presentar problemas serios de salud (Grant, 1999), en los que parece mediar el estrés además de distintos factores psicológicos, como moduladores éstos del efecto de éste sobre la función inmune. Sean por ejemplo la eficacia autopercibida, la controlabilidad, capacidad de afrontamiento, apoyo social, locus de control, estilo atribucional.....etc. Así, Kiecolt-Glaser *et al.* (1987) encontraron que los cuidadores de enfermos de Alzheimer mostraban porcentajes más bajos de linfocitos T totales y T<sub>h</sub>, cocientes inferiores de T<sub>4</sub>:T<sub>8</sub> y títulos de anticuerpos al EBV más altos. El porcentaje de células NK y linfocitos T<sub>s</sub> no diferían significativamente. Esta inmunosupresión debida al estrés, puede tener consecuencias más importante en la salud de algunos tipos de personas. No hay que olvidar que normalmente los enfermos de Alzheimer son de edad avanzada y sus cuidadores suelen ser sus parejas, por lo que, ese deterioro del sistema inmune puede ser más perjudicial en esta población ya que además se ve afectado por el paso del tiempo. Kiecolt-Glaser, Dura, Speicher, Trask y Glaser (1991) observaron que los cuidadores mostraban disminución en aspectos funcionales del sistema inmunitario (una menor respuesta a los mitógenos Con A y PHA e informaban de un porcentaje mayor de enfermedades infecciosas, principalmente infecciones leves del tracto respiratorio. Esterling, Kiecolt-Glaser, Bodnar y Glaser (1994) comprobaron que aunque haya pasado dos años desde el fallecimiento del paciente con Alzheimer, no hay diferencias entre el grupo actual de cuidadores y el antiguo en la capacidad de sus células NK al responder a rIFN- $\gamma$  o rIL-2 *in vitro*; de forma que ambos grupos tenían una respuesta significativamente disminuida. Kiecolt-Glaser, Marucha, Malarkey, Mercado y Glaser (1995) encontraron una disminución significativa de la producción de interlucina-1 $\beta$ , en respuesta a la estimulación de un lipopolysacárido, en las mujeres cuidadoras en comparación al grupo control. Esterling, Kiecolt-Glaser y Glaser (1996) observaron que los cuidadores actuales y anteriores no diferían en la respuesta de las células NK que eran enriquecidas

(E-NK) a rIFN- $\gamma$  o al rIL-2; los dos grupos de cuidadores tienen una respuesta pobre a ambas citoquinas comparado con el grupo control a cada proporción E:T. Mills *et al.* (1997), encontraron que el grupo de cuidadores altamente estresados mostraban un aumento en la sensibilidad de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos de los linfocitos. Este resultado puede proporcionar un mecanismo a través del cual el estrés crónico altera la inmunidad. Mills, Yu, Ziegler, Patterson y Grant (1999) examinaron a un grupo de 20 ancianos que cuidaban a sus parejas, quienes estaban enfermos de Alzheimer, bajo condiciones de descanso y después de un periodo de estrés psicológico agudo. Diez de los cuidadores eran clasificados como vulnerables y el resto como no-vulnerables. Se obtuvo que los sujetos vulnerables tenían un 60% menos de CD62L<sup>-</sup> sobre linfocitos T<sub>c</sub> CD8<sup>+</sup> pero no diferían en células CD62L<sup>+</sup> sobre CD8<sup>+</sup>. Los sujetos vulnerables también diferían significativamente en un peor nivel de linfocitos T CD62<sup>-</sup> los linfocitos T<sub>h</sub> CD4<sup>+</sup> pero no diferían en células CD62L<sup>+</sup> sobre CD4<sup>+</sup>. Con respecto a estresores agudos, hubo un incremento en la circulación de los niveles de linfocitos CD62L<sup>-</sup> sobre CD8<sup>+</sup> y CD62L<sup>+</sup> sobre CD8<sup>+</sup> en ambos grupos. En otro estudio Vedhara *et al.* (1999) descubrieron que el grupo de cuidadores mostraban una peor respuesta de los anticuerpos a la vacuna de la gripe (influenza) frente al grupo control. Ello sugiere que el estrés crónico puede hacer más vulnerables a los sujetos de esta muestra, pues son incapaces de desarrollar una respuesta inmune adecuada. Bauer *et al.* (2000), también observaron una respuesta inmune disminuida en el grupo de cuidadores (menor producción de IL-2 y deficiente respuesta linfocitaria al mitógeno PHA).

### ***Estrés académico***

Una serie de autores se plantearon si estresores en apariencia triviales, como exámenes de tipo académico, podían llegar a afectar la respuesta del sistema inmune. Así, Jemmott III *et al.* (1983), utilizando una muestra de estudiantes de primero de Odontología, encontraron que el promedio de secreción de IgA era significativamente más bajo en los periodos percibidos como más estresantes frente a los menos. Kiecolt-Glaser *et al.* (1984) iniciaron varios estudios con estudiantes de primero de medicina, observando una disminución en la actividad de las células NK durante el periodo de exámenes finales. Además, también observaron un incremento significativo en plasma total de Ig A de la primera a la segunda muestra, aunque no se observaron cambios significativos en Ig G, Ig M y proteína reactiva-C en plasma y tampoco en Ig A salivar. Glaser *et al.* (1985) obtuvieron cambios significativos en el título de anticuerpos en EBV, HSV-1 y CMV pero no en el polivirus tipo 2 (HSV-2) durante el periodo de exámenes con respecto a los otros periodos. Glaser, Rice, Speicher, Stout, Kiecolt-Glaser (1986) encontraron disminución significativa de la producción de interferones por los leucocitos ante la estimulación de Con A en los estudiantes durante los exámenes, en comparación con la línea base. Así mismo, en relación con las NK, observaron también disminución de éstas: (1) lisis de las células objetivo MOLT-4; (b) porcentaje de células anti-Leu-7<sup>+</sup> (NK); y, (3) porcentaje de los linfocitos granulares grande. Jemmott III y Magloire (1988) observaron que las concentraciones salivares de S-IgA eran más baja durante el periodo de examen, lo cual apoya la hipótesis de que el estrés psicológico puede reducir temporalmente las concentraciones salivares de S- IgA. Glaser *et al.* (1991) descubrieron un incremento del título de anticuerpo IgG a EBV en ausencia de DNA detestable EBV latente en células exfoliadas en el *nasopharynx*. Dobbin, Harth, McCain, Martin y Cousin (1991) obtuvieron una disminución en la respuesta de los linfocitos a ConA y PWN, como en la producción de IFN- $\gamma$ . Aunque en contra de las predicciones, se obtuvo un incremento significativo en la producción de las IL-1 $\beta$  después del examen. Los resultados muestran una paradójica disociación entre la producción de IFN $\gamma$  y IL-1 $\beta$ , lo cual sugiere que el estrés afecta a células que producen IL-1 $\beta$ , como lo son los monocitos, de forma diferente a la que afecta a los linfocitos productores de IFN $\gamma$ . Glaser *et al.* (1992) encontraron que tanto el estrés como el apoyo social estaban relacionados con la capacidad de los estudiantes para generar respuesta de títulos de anticuerpos a la superficie del antígeno Hep

B (HBsAg). Los estudiantes que eran más ansiosos y más estresantes mostraban un retraso en la seroconversión. Marucha, Kiecolt-Glaser y Favagehi (1998) advertieron que los estudiantes necesitaban un promedio de tres días más para completar la curación de sus heridas en el paladar durante la época de exámenes frente al periodo de vacaciones. La producción de IL-1 $\beta$  disminuye durante los exámenes, ello puede proporcionar evidencias de un posible mecanismo inmunológico en el retraso de la curación de las heridas. Glaser *et al.* (1999), con una muestra de cadetes de West Point expuestos a dos estresores diferentes, observaron que ante el primer estresor, situación de entrenamiento Básico de los Cadetes, no se produjeron cambios significativos en la reacción a los distintos herpesvirus (EBV, HSV-1 y HHV-6). Ante el segundo estresor, situación de exámenes finales, los títulos de anticuerpos del EBV eran más alto, aunque no en el HSV-1 y HHV-6. Deinzer, Kleineidam, Stiller-Winkler, Idel y Bachg (2000), encontraron una disminución de la sIgA en estudiantes en periodos de exámenes frente a los sujetos controles. Estas diferencias se mantenían 14 días después de finalizar la situación de estrés. Aquellos sujetos que manifestaban una mayor respuesta de estrés subjetivo durante los exámenes, mostraban una recuperación más lenta en las concentraciones de sIgA.

En general, estos datos sugieren que el estrés académico, considerado un estresor leve, puede modular la actividad inmunológica afectando a diferentes componentes del sistema inmune y esos cambios pueden tener implicaciones en la salud de los individuos.

### ***Situaciones traumáticas y catastróficas***

Los sucesos traumáticos y los desastres forman parte de nuestra vida diaria. Son muchas las personas que sufren los estragos psicológicos y orgánicos producidos por éstos, de forma que pueden tener un amplio y devastador impacto sobre la salud de los individuos siendo, además, la respuesta a este tipo de acontecimientos muy variada. Los efectos biológicos directos o indirectos de un desastre, así como los cambios conductuales y psicológicos pueden incrementar la morbilidad y la mortalidad de las personas. El significado de un suceso traumático, esto es, las complejas interacciones entre los sucesos sufridos por cada persona en su pasado, presente y las expectativas de futuro, y su propia biología también contribuye a los efectos estresantes (Ursano, 1997). Un estresor crónico que se ha estudiado frecuentemente y que se describe en la literatura es el relacionado con el accidente nuclear de Three Mile Island (TMI). En relación a este tema, McKinnon, Weisse, Reynolds, Bowles y Baum (1989) encontraron niveles altos de neutrófilos y bajos de células B, células Ts y Tc, y células NK en los residentes de TMI en comparación con el grupo control. En los residentes el número de títulos de anticuerpos a HVS y CMV era mayor. En otro orden de cosas, Solomon, Segerstrom, Grohr, Kemeny y Fahey (1997) tomaron varias medidas de empleados de un centro médico después de ser afectados por el terremoto de Northridge. Los sujetos con niveles altos de distrés en la primera medida tenían menos células CD8+ y CD3+ que aquellos sujetos con niveles bajos de distrés. Estas diferencias no eran muy grandes en la tercera medida. Los sujetos con niveles altos de distrés específico al terremoto muestran un aumento de las células CD4+, CD3+ y CD19+ y respuestas proliferativa más bajas al PHA, en todas sus medidas. También, Delahanty, Dougall, Craig, Jenkins y Baum (1997) examinan el impacto a exposiciones de un gran número de muertos a corto plazo y la experiencia del estrés prolongado de los trabajadores quienes ayudan en la recuperación y limpieza del lugar donde se ha producido un gran desastre aéreo (Vuelo 427 de USAir). En los trabajadores que no se encontraban en el depósito y eran expuestos a cuerpos o partes de cuerpos de los accidentados, la actividad de las NK eran más elevada en la primera medida y disminuían sus niveles de NK en comparación con el resto de grupos en el segundo punto de medida. No obstante, este incremento en la actividad de las NK no es coherente con las situaciones de estrés crónico, quizás se deba a experimentar nuevamente el estrés agudo como consecuencia de preguntarles y ellos hablar del accidente. Ironson *et al.* (1997) determinaron el impacto a corto plazo del Huracán Andrew. Para ello utilizaron una muestra 180

voluntarios, en los que se observó una alta covariación entre el impacto sufrido por el huracán y los síntomas post-traumáticos con las medidas inmunes, en particular, bajos niveles de NK. Boscarino y Chang (1999) centraron su estudio en un grupo de veteranos de Vietnam. La mayoría de estos sujetos presentaban desórdenes por estrés post-traumático (PTSD) como consecuencia de las exposiciones a los combates ocurridos en Vietnam. Encontraron una asociación entre PTSD actual y niveles elevados de células blancas, linfocitos totales, células T y células CD4 y CD8.

Resumiendo, estos estudios identifican alteraciones en la función biológica que pueden ser el resultado de altos estresores ambientales y muestran la importancia de determinar los mecanismos a través de los cuales tales cambios pueden ocurrir, particularmente pensamientos intrusivos, represión y cambios en conductas saludables. Tales investigaciones podrían ayudar a desarrollar mejores intervenciones para la salud física y psicológica de las víctimas de situaciones catastróficas como de los trabajadores que presentan servicio asistencial en este tipo de situaciones (Ursano, 1997).

### ***Estudios en laboratorio***

El estudio del estrés en laboratorios permite controlar mayor cantidad de variables extrañas, además de permitir el estudio de aspectos específicos de los que hasta ahora se han expuesto. Naliboff *et al.* (1991), utilizaron un estresor psicológico intenso y breve. Se obtuvo liberación de las células T<sub>s/c</sub> CD8 y NK tanto en la muestra de mujeres jóvenes como ancianas. Las jóvenes también presentaban un aumento en la actividad de las NK. Brosschot *et al.* (1992), encontraron un aumento de las células NK y T<sub>s/c</sub> y disminución en las T<sub>h/s</sub>. La modificación en T<sub>s/c</sub> y T<sub>h/s</sub> puede ser atribuida a cambios en el número de células CD8+ y CD57+. Sin embargo, no se encontraron diferencias en las respuestas proliferativas de los linfocitos T y B. Marsland, Manuck, Fazzari, Stewart y Rabin (1995) examinaron la estabilidad de la respuesta inmune celular a estresores psicológicos agudos. En general, se obtuvo un patrón de respuesta de los sujetos muy consistente; esto es, reducción de células B y de la respuesta a los mitógenos PHA y Con A e incremento de T<sub>s/c</sub> y NK. Peters *et al.* (1999), con el objetivo de aclarar la influencia de distintos aspectos del estrés sobre el sistema inmune, observaron diferencias entre el efecto del esfuerzo implicado en la estrategia con la tarea (incremento en el número absoluto de CD16+ y CD8+ y en la actividad de las NK) y la incontabilidad (disminución de IL-6) de la tarea. Willemsen, Ring, McKeever y Carroll (2000), se interesaron por la posible influencia de características, como la novedad y dificultad de la tarea sobre la sIgA. Las tareas novedosas sí estaban asociadas con un aumento de sIgA, pero no observaron correlación con la dificultad de la tarea.

### **Estrés y susceptibilidad al resfriado**

Todo parece indicar que existe evidencia suficiente como para establecer una relación positiva entre el estrés y enfermedades infecciosas respiratorias (Cohen y Williamson, 1991). En algunos estudios se han expuesto a voluntarios sanos a un virus específico, en un intento de determinar si factores psicológicos, medidos antes de la exposición al virus, podrían influir en la susceptibilidad a las infecciones respiratorias. Ese es el caso del estudio prospectivo de Cohen *et al.* (1991), con el que se valoró el grado de estrés en 420 sujetos sanos, y que luego expusieron experimentalmente a 394 de ellos a uno de cinco virus del resfriado común, siendo los 26 sujetos restantes expuestos a placebos. Los análisis mostraron que el estrés psicológico iba asociado a un incremento en el riesgo de enfermedad respiratoria infecciosa aguda, siendo este riesgo atribuible al incremento en la tasa de infección. En un estudio con un protocolo muy similar, Cohen *et al.* (1993) estudiaron la relación entre el estrés y el riesgo de resfriados clínicos. Los resultados mostraron que las personas con alto estrés vital tenían mayores tasas de resfriados clínicos. Dentro del mismo paradigma de investigación, un reciente estudio realizado por Cohen *et al.* (1998)

investigó la naturaleza de los estresores vitales que comprometían la resistencia a las infecciones respiratorias y se intentó identificar los procedimientos conductuales y biológicos que vinculan los estresores a la susceptibilidad a enfermedades. Los resultados mostraron que aquellos sujetos expuestos a estresores crónicos tenían un riesgo mayor de coger un resfriado en comparación con los que no eran expuestos a dicha clase de estresores.

### **Factores psicosociales que modulan el efecto del estrés sobre el sistema inmune**

Un importante conjunto de evidencias empíricas acumuladas en los últimos años han demostrado una asociación entre los eventos estresantes de la vida y la morbilidad tanto orgánica como psíquica de las personas (McEwen, 1998; Cohen y Williamson, 1991). No obstante, todas las personas no se ven afectadas de la misma manera ante un mismo estresor, por lo que el impacto del estrés en la salud no siempre tendrá la misma magnitud a través de éstas. Además, los factores genéticos no dan cuenta de toda la variabilidad individual y específica en la sensibilidad ante el estrés (McEwen, 1988), aspecto éste que ha llevado a investigar el papel de los factores psicosociales como moduladores (mediadores) del efecto del estrés sobre la salud de las personas.

#### ***Disposiciones personales***

##### *Resistencia ante eventos estresantes*

A partir de la publicación de Kobasa (1979) el constructo de *resistencia (hardiness)* ha recibido una atención considerable como variable psicosocial con efectos moduladores del efecto del estrés sobre la salud (Kobasa, Maddi y Kahn, 1982). Este concepto se refiere a características personales que cumplen una función de resistencia ante eventos estresantes. Fundamentalmente, las disposiciones personales de resistencia se puede decir que son tres: compromiso, control y desafío. Okun, Zautra y Robinson (1988) investigaron la relación entre la personalidad resistente y la salud percibida y objetiva, medida ésta última en porcentajes de células B y T en 33 mujeres con artritis reumatoide. El análisis de los resultados indicó una asociación entre la resistencia y el estado de salud percibido por los sujetos. Así mismo, un componente de la personalidad resistente, el control, correlacionó significativamente con el porcentaje de células T, por lo que los autores sugieren que tal vez los pacientes con poca resistencia desarrollan sentimientos de indefensión y desesperanza, lo cual a su vez disminuye la capacidad del sistema inmune para responder eficazmente a los virus.

##### *Motivación de poder*

El concepto de *Motivación de Poder* o necesidad de poder, se define como el deseo de tener impacto sobre otras personas, ya sea influenciándolas, persuadiéndolas, ayudándolas, enfrentándolas o atacándolas. Por el contrario, la motivación de afiliación o necesidad de afiliación es el deseo de establecer, mantener o reanudar relaciones afectivas con otras personas, no como un medio para algo, sino como un fin en sí mismo. La motivación de poder estaría asociada con mayor susceptibilidad a enfermedades, y la motivación de afiliación, por el contrario, lo estaría con una disminución de la susceptibilidad a enfermedades (Jemmott, 1987; Jemmott y Locke, 1984; McClelland, 1989). Otros autores, McClelland, Alexander y Marks (1982) estudiaron en una muestra de 133 hombres presidiarios la relación entre la motivación de poder, el estrés, algunas enfermedades y las alteraciones en la función inmune, midiendo ésta última por la concentración de inmunoglobulina A en la saliva (S-IgA). Los resultados mostraron que los sujetos con una motivación de poder alta y alto estrés, desarrollaban también más enfermedades y tenían las concentraciones de IgA en saliva significativamente más bajas que los otros grupos. Así mismo,

Jemmott *et al.* (1990) estudiaron la relación entre la motivación de poder y la actividad de las células NK a través de tres estudios realizados con 51 estudiantes, 100 hombres de clase media, y 80 hombres y mujeres también de clase media. El meta-análisis realizado sobre los resultados de los estudios mostró que los sujetos con motivación de poder alta tienen una actividad más baja de las células NK que las otras personas, y que quienes tienen una relativamente alta motivación de afiliación tenían una actividad de las células NK mayor. En una revisión realizada por O'Leary (1990), en la que se cita otros estudios de Jemmott, McClelland y otros autores, indica que éstos llegan a conclusiones similares en relación con los niveles de S-IgA. Esto es, estudiantes con una motivación de poder alta tenían niveles mucho más bajos de S-IgA en épocas de mayor estrés (exámenes) y tardaban más en recuperar los niveles basales de este anticuerpo.

### *Autoeficacia y controlabilidad*

Otro mecanismo cognitivo que se ha estudiado como modulador del estrés es la *autoeficacia* (Bandura, 1977; Bandura, Taylor, Williams, Mefford y Barchas, 1985). La autoeficacia opera como un mecanismo cognitivo a través del cual se desarrolla controlabilidad, reduciendo ésta las reacciones ante el estrés. Un sentido cognitivo de controlabilidad implica que una persona cree que podrá manipular amenazas externas que pudieran surgir. Wiedenfeld *et al.* (1990) estudiaron los efectos en la función inmune de diferentes niveles de autoeficacia percibida, usando un estresor fóbico (serpientes) y un proceso de inducción e instalación de afrontamiento eficaz y controlabilidad. Los cambios inmunes que se observaron fueron de incremento, principalmente durante la fase en la que los sujetos afrontan inicialmente el estresor de forma ineficaz pero que continúan desarrollando un sentido de afrontamiento eficaz. Afrontar con una creciente autoeficacia percibida elevó el número de linfocitos, esto es, el número de células T colaboradoras y supresoras sin alterar el balance entre ellas. Cuando los sujetos se enfrentaron al estresor con la máxima eficacia los niveles volvieron a sus niveles basales. No obstante, los sujetos que mostraron una adquisición lenta de la autoeficacia percibida presentaron una disminución en el número de linfocitos.

Overmier, Paterson y Wielkiewicz (1980) consideran que los experimentos diseñados para estudiar la influencia de la controlabilidad de los eventos sobre la conducta y las emociones son congruentes con la idea de que los organismos prefieren controlar los eventos dado que el control modula el valor afectivo de ellos. Así, por ejemplo, un shock eléctrico sobre el cual el animal tiene cierto control induce menos temor que un shock incontrolable. No obstante otros autores ponen de relieve que la relación entre estrés y control no es tan sencilla (Averill, 1973; Folkman, 1984).

La posibilidad de control sobre la situación estresante influye en la relación entre el estrés y el funcionamiento inmunitario. Sieber, Rodin, Larson, Ortega y Cummings (1992) encuentran una reducción de la actividad de las células asesinas naturales inmediatamente después y a las 72 horas de ser expuestos los sujetos a 20 minutos de estrés incontrolable, en este caso un ruido constante. Peters *et al.* (1999), utilizando como estresor una tarea mental que debe ser llevada a cabo bajo un ruido constante, encontraron una merma en la IL-6 a los 15 y 30 minutos posteriores a la tarea sólo en aquellos grupos que no podían ejercer ningún control sobre el estresor.

### *Estilo atribucional*

El tipo de explicación que las personas dan sobre las causas de los eventos negativos que no pueden controlar puede estar relacionado con la función inmune. Se denomina *estilo atribucional o explicativo* a la causalidad que las personas dan a los eventos negativos incontrolables (Peterson y Seligman, 1987). El concepto de estilo atribucional depresivo o pesimista es una reformulación de la hipótesis de indefensión aprendida para adecuarla a la indefensión humana (Seligman, Abramson, Semmel, Von Boevel, 1979; Peterson y Seligman, 1987). Las explicaciones causales de

los eventos negativos pueden clasificarse en tres dimensiones: (1) la causa puede ser interna (uno mismo es la causa) o externa (otras personas o circunstancias); (2) estable (es la manera en que siempre suceden las cosas) o inestable (ha sucedido esta vez); y, (3) global (esto influirá en todos los ámbitos de mi vida) o específica (se circunscribe el efecto al momento). Si bien los eventos en sí mismos determinan en parte la manera en que las personas los explican, los estilos explicativos o atribucionales también influyen en las explicaciones causales y son importantes dado que afectan nuestras expectativas. El estilo atribucional pesimista, es decir atribuir las causas de un evento negativo incontrolable a cuestiones internas, estables y globales, se ha asociado con un mayor riesgo de padecer enfermedades físicas y así con disminución de la función inmune. Las personas con un estilo atribucional pesimista o depresivo muestran un deterioro del tipo de la indefensión aprendida, como pasividad, depresión, pobre resolución de problemas, baja autoestima, pobre función inmune y alta morbilidad (Peterson, Seligman y Vaillant, 1988). Kamen-Siegel, Rodin, Seligman y Dwyer (1991) estudiaron la relación entre el estilo atribucional pesimista y la inmunocompetencia en 26 personas adultas, encontrando que los individuos que habitualmente explican los eventos negativos en términos internos, estables y globales exhibían un nivel significativamente más bajo de linfocitos T4 (colaboradores) con relación a los T8 (supresores/citotóxicos), y de respuesta proliferativa ante mitógenos que aquellos individuos que lo hacían en términos externos, inestables y específicos. Los autores sugieren que la menor inmunocompetencia observada en los sujetos con estilo explicativo pesimista se debe a un incremento en los porcentajes de linfocitos T supresores.

### *Optimismo*

Una disposición a "ver el lado bueno de las cosas" puede actuar como un moderador entre el estrés agudo y los cambios inmunes. Así lo sugieren Cohen *et al.* (1999) en su estudio, en el cual comparan los efectos moderadores de una *disposición optimista* (Scheier y Carver, 1987; Scheier, Weintraub y Carver, 1986) frente a una *disposición pesimista*, en la función inmune. Los resultados obtenidos por estos autores, en una muestra de 42 mujeres, revelan una interacción entre el estrés y el optimismo pero con diferentes efectos según se trate de estrés agudo o estrés crónico. Así, la disposición optimista serviría de moderadora entre el estrés agudo y los cambios inmunes, medidos éstos como porcentaje de células CD8+CD11b+. No obstante, ante un estresor persistente los sujetos optimistas mostraban un detrimento de la función inmune, aspecto éste que los sujetos de disposición pesimista no mostraban. Segerstrom, Taylor, Kemeny, y Fahey (1998) proponen que la vía de asociación entre el optimismo y la salud son los efectos sobre la función inmune. Los sujetos optimistas, dicen los autores, afrontan el estrés de manera diferente, experimentan menos estados de ánimo negativos y tienen conductas asociadas a la salud más adaptativas, todo lo cual lleva a un mejor estado inmunitario. Estos mismos autores, trabajando con una muestra de 50 estudiantes, estudiaron el grado con el que el optimismo se asociaba a cambios inmunes en una situación de estrés. Habiendo controlado el estado de ánimo, el estilo de afrontamiento y los comportamientos asociados a la salud, el análisis de los datos mostró que los sujetos optimistas presentaban más linfocitos T colaboradores (Th) y mayor citotoxicidad de las células NK.

### *Emocionalidad y preocupación*

En relación con la *expresión de las emociones*, Pennebaker, Kiecolt-Glaser y Glaser (1988), encontraron que escribir acerca de un hecho traumático durante cuatro días puede tener efectos positivos en la respuesta linfocitaria ante mitógenos. Cole, Kemeny, Weitzman, Schoen y Anton (1999) estudiaron la relación de la personalidad socialmente inhibida y la respuesta de hipersensibilidad retardada (DTH) en 35 mujeres ante una situación de compromiso social. Los resultados mostraron que aquellas personas con mayor inhibición social mostraban un incremento



significativo en la respuesta de hipersensibilidad retardada durante el período de intenso compromiso psicosocial.

La *preocupación* también parece estar modulando la relación entre el estrés y la función inmune. La preocupación es una actividad cognitiva en la cual los problemas potenciales se anticipan y enumeran en un intento de controlar el futuro. Este intento de controlar el futuro sería un medio de mitigar el impacto emocional de los eventos negativos, pero al contrario de ello, muchas veces puede significar un incremento en los niveles de ansiedad más que una reducción. Segerstrom, Solomon, Kemeny y Fahey (1998) investigaron la relación entre la preocupación y la función inmune en 47 empleados de un centro médico de veteranos, severamente dañado, después de que ocurriera un terremoto. Los análisis diagnósticos mostraron que los sujetos altamente preocupados tenían un menor número de células NK que los sujetos con baja preocupación y que los sujetos controles, no encontrándose diferencias entre estos dos últimos grupos. Los autores concluyen que tanto el terremoto como sus consecuencias implican un desafío para la homeostasis y que personas propensas a preocuparse pueden ser menos capaces de afrontar estos desafíos. Sergerstrom, Glover, Craske y Fahey (1999) estudiaron la preocupación en relación con las células NK en respuesta a un estresor agudo (exposición a una serpiente o tarántula en una caja de cristal) en 21 estudiantes universitarios. Los resultados mostraron que el grupo de preocupación normal tuvo un incremento significativo en el porcentaje de las células NK en relación al grupo control y al grupo de alto grado de preocupación. El grupo de alta preocupación, no sólo no presentó un incremento agudo en el número de células NK durante la exposición al estresor, sino que presentó los valores más bajos, en comparación con la línea de base, durante la fase de recuperación.

#### *Locus de control*

El constructo *locus de control* se ha asociado a cambios en la respuesta inmune. Un locus de control externo implica un refuerzo percibido por el sujeto como no contingente con su acción, o sea como aleatorio, como si estuviesen bajo el control de personas más poderosas o como si fuese causado por algunas de las tantas fuerzas que lo rodean. Cuando una persona interpreta las consecuencias de su respuesta de esta manera, se habla de una persona con creencias en el control externo. Un locus de control interno implica la percepción de las consecuencias como contingentes a la acción del sujeto. Cuando una persona percibe que las consecuencias son contingentes con su propia respuesta o con sus características relativamente estables entonces se habla de una persona con control interno (Conesa, 1993).

Algunos estudios indican que el locus de control puede ser un modulador del estrés al influenciar la relación entre éste y la salud tanto física como psicológica (Sandler y Lakey, 1982; Kobasa, 1979; Kobasa *et al.*, 1982; Hunter y Locke, 1984; Reynaert *et al.*, 1995). Los resultados en general apuntan a que los sujetos con locus de control externo muestran una correlación positiva con medidas de estresores vitales y su sintomatología. Kubitz, Peavey y Moore (1986) examinaron el nivel de inmunoglobulina A en la saliva (S-IgA) y el locus de control en sujetos con alto y bajo nivel de estrés. Los resultados no mostraron diferencias en los niveles de S-IgA entre los grupos. Contrariamente a lo indicado por estudios anteriores, se encontró una correlación negativa entre el locus de control interno y la S-IgA. Los autores sugieren que individuos con locus de control interno serían más vulnerables a altos niveles de estrés, particularmente aquél estrés que no pueden controlar. Esto iría en dirección de la hipótesis de Watson y Baumal (1967)(en Houston, 1972, pág. 250) la cual apunta que el desempeño de un sujeto será mejor en aquellas situaciones en las que exista concordancia entre su creencia general a cerca del locus de control y su creencia de locus de control en el momento particular en el que se está desempeñando, que en aquellas situaciones donde no exista esta congruencia entre la creencia general y particular del sujeto.

Reynaert *et al.* (1995) evaluaron, en una muestra compuesta por 34 sujetos con depresión mayor y 18 sujetos controles, la relación entre el locus de control y la células asesinas naturales,

encontrando que dentro de los sujetos depresivos aquellos que experimentaban menos control subjetivo también mostraban menor actividad de las células NK. Esto es, un locus interno de control parece actuar mermando el detrimento de la inmunidad celular en los sujetos depresivos.

Gerits y Brabander (1999) llevaron a cabo una investigación con 50 pacientes para determinar el impacto del locus de control, el apoyo social y su interacción con indicadores de estrés agudo, como consecuencia de la comunicación del resultado de una biopsia de mama. Encontraron una relación significativa entre el distrés psicológico y el locus de control. Así, el número de células NK pudo ser justificado por las variables locus de control y apoyo social percibido.

### **Afrontamiento**

El afrontamiento se define como los esfuerzos cognitivos y conductuales constantemente cambiantes que se desarrollan para manejar las demandas específicas externas y/o internas, y que son evaluadas objetiva o subjetivamente como desbordantes para los recursos de la persona (Lazarus y Folkman, 1984). Así, si las personas afrontan efectivamente los problemas que se le presentan deberían ser capaces de reducir las consecuencias dañinas del estrés (McCrae, 1984).

Las estrategias de afrontamiento que entran dentro de la clasificación general de *orientadas al problema o de abordaje activo*, suelen ir asociadas a un menor número de síntomas de malestar orgánico. Y al contrario, las orientadas a la evitación y menos claramente las orientadas al manejo de las emociones, se relacionan en general a un mayor número de afecciones y alteraciones, según informan los sujetos (Billings *et al.*, 2000; Dew *et al.*, 1998; Holahan y Moos, 1985; Olf, Brosschot y Godaert, 1993; Rector y Roger, 1996; Soderstrom *et al.*, 2000).

En los trabajos con los que se ha investigado la relación entre el afrontamiento y el desarrollo del cáncer se encuentra, básicamente, mejores resultados clínicos asociados al afrontamiento activo, orientado al problema, siendo lo contrario para el uso de estrategias de evitación, concretamente la negación y el afrontamiento represivo (Cooper y Faragher, 1993; Fawzy *et al.*, 1993; McKenna, Zevon, Corn, y Rounds, 1999). En esta línea, Fawzy *et al.* (1993) llevan a cabo una investigación con 68 pacientes con melanoma maligno, una forma virulenta de cáncer de piel, evaluando la recurrencia y supervivencia de los sujetos. Entre los objetivos de su trabajo se encontraba investigar el papel que jugaban ciertos predictores tempranos del avance del cáncer, como lo podrían ser el estado afectivo, el afrontamiento y la respuesta inmunitaria. Los resultados mostraron que los valores de partida (línea base observacional) obtenidos en la escala de afrontamiento activo-conductual de los sujetos que habían sobrevivido eran significativamente mayores que los que murieron, en un período de tiempo de cinco a seis años.

Cooper y Faragher (1993) realizan un estudio con una gran muestra de mujeres que esperaban la realización de una mamografía. Los resultados mostraron que las mujeres que experimentaron un elevado estrés vital, utilizando como estrategia principal de afrontamiento la negación, tenían mayor posibilidad de ser diagnosticadas con cáncer de mama. Pérdidas importantes, percibidas como de gran impacto, como enfermedad o muerte de un ser querido y la negación de la existencia de tal situación se asociaron en este estudio con un incremento en la incidencia de cáncer.

Aceptar lo que pueda suceder, prepararse para lo peor y aceptar que el problema existe, son respuestas de afrontamiento que se han asociado a un menor tiempo de supervivencia en hombres homosexuales con SIDA (Reed, *et al.*, 1994). En un estudio con 74 sujetos, estos investigadores observaron que la aceptación realística se asocia con una disminución del tiempo de supervivencia de los sujetos con SIDA, incluso cuando se controlan otras variables como distrés, depresión, estado de salud general, optimismo, y otras respuestas de afrontamiento. La evitación puede ser una estrategia adaptativa en hombres homosexuales con diagnóstico de HIV asintomático. Mulder, Vroome, Griensven, Antoni y Sandfort (1999) llevan a cabo un estudio prospectivo con el fin de

investigar la progresión de la infección por HIV a lo largo de siete años en una muestra de hombres homosexuales, en relación con las estrategias de afrontamiento de éstos. Los autores encontraron que la medida en la que los sujetos evitaron los problemas, en general estuvo asociada con una menor disminución en el número de células CD4, menos aparición de variantes de sincitium-inducido (SI) y menor progresión hacia el SIDA medido en parámetros inmunológicos, pero no en parámetros clínicos.

Algunos estudios sugieren que sujetos con estilo de afrontamiento represivo exhiben niveles de medidas inmunes más bajas que los no-represivos (Hall, Andersen y O'Grady, 1994; Jamner, Schwartz y Leigh, 1988; O'Leary, 1990). Jamner *et al.* (1988) estudiaron la relación entre los estilos de afrontamiento represivo y defensivo y niveles inmunitarios en una muestra de estudiantes. Para una muestra de 312 sujetos observaron un efecto principal del estilo de afrontamiento sobre los niveles de monocitos, de eosinófilos, de glucosa y sobre los autoinformes de reacciones alérgicas a los medicamentos. Los sujetos represivos y defensivos muestran un nivel significativamente menor de monocitos que los sujetos de baja y alta ansiedad. Además los sujetos represivos presentaban mayor número de eosinófilos y glucosas y de alergia a los medicamentos. Esterling, Antoni, Kumar y Schneirderman (1993) estudiaron en un grupo de 54 estudiantes universitarios la relación entre el afrontamiento represivo y los títulos de anticuerpos del *Epstein-Barr* virus (EBV). Los resultados sugieren que el afrontamiento defensivo y la ansiedad están asociados con un incremento del riesgo de reactivación del EBV. Los autores no encontraron para esta muestra una interacción entre deseabilidad social y ansiedad en relación a los títulos de anticuerpos de EBV.

### ***Apoyo social***

El apoyo social se considera una variable protectora, siendo su efecto el de modulador del efecto estrés sobre la respuesta inmune y los estados psicológicos; esto es, junto con el afrontamiento y el propio estrés constituyen los pilares del estudio de la salud orgánica y psicológica (Cohen y Wills, 1985; Rabin, 1999). No obstante, su estudio plantea un enorme problema conceptual, no habiendo acuerdo con respecto a su definición teórica ni con su medida (Gracia, Herrero y Musitu, 1995).

Por lo tanto, partiendo del supuesto de que las relaciones y actividades sociales promueven la salud y protegen contra la enfermedad, nos centraremos en el análisis de los resultados más significativos en la relación entre el apoyo social y el sistema inmune. En este ámbito, Uchino, Cacioppo y Kiecolt-Glaser (1996), en un estudio de meta-análisis, encontraron que el apoyo social alto estaba asociado con un mejor funcionamiento del sistema inmune, a pesar de que en otros estudios no se encontró tal relación, pudiéndose justificar esto quizás por lo inapropiado de la fuente de apoyo social. Theorell, Orth-Gomér y Eneroth (1990), observaron que en aquellos individuos que informaban de un apoyo social inadecuado, el incremento de tensión en el trabajo iba acompañado de aumento mayor en los niveles de Ig G en comparación con aquellos sujetos que tenían un apoyo adecuado o intermedio. No obstante, Perry, Fishman, Jacobsberg y Frances (1992) no encontraron relación entre apoyo social y aspectos de la función inmune. La no asociación pudo deberse a un amplio número de variables extrañas no controladas (estado de la enfermedad, edad, género, consumo de drogas,...etc.).

En este ámbito de trabajo, una población de especial interés es la población anciana, ya que está sujeta a cambios de vida muy numerosos (jubilación, deterioro de la salud,...etc.), los cuales pueden resultar muy estresantes; por lo que el apoyo social puede ser especialmente importante para este grupo de edad. Según el meta-análisis realizado por Uchino *et al.* (1996) una asociación entre apoyo social y medida funcional de la inmunidad es consistente en esta población. Kiecolt-Glaser *et al.* (1991), utilizando una muestra de cuidadores de enfermos de Alzheimer, quienes normalmente son de edad avanzada, observaron que los cuidadores que informaban de menos niveles de apoyo

social en el inicio de la investigación y que sufrían más distrés por las conductas relativas a la demencia, mostraban mayor número de cambios negativos y más uniformes en el seguimiento de la función inmune. Esterling *et al.* (1994), con una muestra parecida, observaron una respuesta más baja a rIFN- $\gamma$  y a rIL-2 en aquellos sujetos que informaban de menos apoyo social positivo y proximidad emocional en sus contactos sociales. Esterling *et al.* (1996) observaron como una respuesta alta de las células NK a la estimulación de dos citoquinas (rIFN- $\gamma$  y rIL-2) estaba asociado con niveles altos de apoyo social y emocional de carácter positivo, independientemente de los niveles de depresión.

También se ha examinado cómo la función inmune puede ser afectada por otro tipo de estresores sociales, como lo pueden ser la pérdida o ruptura de relaciones interpersonales, exámenes académicos, etc. Los efectos del divorcio o separación tienen un efecto adverso sobre la inmunidad. Kiecolt-Glaser *et al.* (1987) encontraron que aquellas mujeres divorciadas o separadas que sentían más apego por su ex-marido tenían una función inmune más deprimida y mayores sentimientos de soledad y depresión. En un estudio similar, Kiecolt-Glaser *et al.* (1988), hallaron que los hombres separados o divorciados informaban de un mayor número de enfermedades recientes, presentaban mayor distrés, sentimiento de soledad, y títulos de anticuerpos más elevados al HSV, al VCA y al EBV frente al grupo de hombres casados. Otro estresor estudiado, pero más leve, es la situación de examen. En este campo, una de las primeras investigaciones es la realizada por Kiecolt-Glaser *et al.* (1984), los cuales observaron que los sujetos que puntúan más alto en distrés y soledad durante el periodo de exámenes presentaban unos niveles significativamente más bajos en la actividad de las células NK. Glaser *et al.* (1985) encontraron que los sujetos que puntuaban alto en soledad tenían niveles más altos de títulos de anticuerpos a EBV que los sujetos que puntuaban más bajo en soledad. Jemmott III y Magloire (1988), también encontraron que los estudiantes con mayor apoyo social tenían niveles consistentemente más elevados de S-IgA comparado con los estudiantes que informaban de un apoyo social menos adecuado. Glaser *et al.* (1992), observaron que aquellos estudiantes con menos apoyo social tenían una peor respuesta inmune a HbsAg, medida por los títulos de anticuerpo a la superficie del antígeno Hep B y la respuesta de las células T al péptido (SAg) de Hep B. Además, el apoyo social se ha observado que amortigua la reducción de la actividad de las NK inducidas por los exámenes (Kang, Coe, Karaszewski y MacCarthy, 1998).

Cohen, Doyle, Skoner, Rabin y Gwaltney (1997), examinaron si los vínculos con amigos, familiares, compañeros de trabajo y comunidad en general, estaban asociados con incremento en la resistencia del organismo a las infecciones. Observaron que aquellos sujetos con más vínculos sociales eran menos susceptibles a resfriados comunes, en respuesta a los dos virus empleados en el estudio. No obstante, esta disminución de las infecciones respiratorias por modulación del apoyo social frente al estrés, ya se había encontrado anteriormente por Cobb y Steptoe (1996).

Como ya se ha mencionado inicialmente, es necesario tener en cuenta la fuente de apoyo social. Así, con sus estudios, Levy, Herberman, Whiteside, Sanzo, Lee y Kirkwood (1990), encontraron que la percepción de la calidad de apoyo social de personas importantes en el ambiente de las pacientes con cáncer de mama era un predictor importante de la actividad de las células NK.

### **Depresión y sistema inmune**

Si bien se ha podido establecer una relación entre la actividad del sistema inmune y la depresión, los resultados de los estudios revelan que esta relación es compleja y variable (Irwin, 1999). En una revisión meta-analítica, Herbert y Cohen (1993), después de examinar 35 estudios e integrar sus resultados, concluyen que existe evidencia suficiente como para hablar de la existencia de una relación entre la depresión y la función inmune. Weiss (1992) llega a conclusiones semejantes. No obstante, en su revisión, Stein, Miller y Trestman (1991a) sugieren que los cambios inmunitarios en la depresión no son muy claros.

Es importante reconocer que en la investigación de la depresión y el sistema inmune, el estado depresivo puede ir desde un ánimo deprimido hasta un claro y definido cuadro de depresión mayor y, además, las concomitantes biológicas pueden ir variando también acorde a esto. Algunos autores sugieren que las alteraciones del sistema inmune en la depresión no se deben al desorden depresivo en sí mismo, sino que se deben a características específicas del cuadro como la edad, la severidad del síntoma o los trastornos del sueño (Cover e Irwin, 1994; Miller, Spencer, McEwen y Stein, 1993).

Con respecto a las medidas cuantitativas o enumerativas del sistema inmune, los pacientes depresivos muestran un alto número de células blancas (Maes, *et al.* 1992), entre ellas, un alto porcentaje de neutrófilos y de granulocitos (Schleifer, Keller, Bartlett, Eckholdt y Delaney, 1996). El número de linfocitos es menor, esto es, un número mas bajo de células T tanto cooperadoras como citotóxicas y supresoras (Irwin, 1999; Herbert y Cohen, 1993; Schleifer, Keller y Bartlett, 1999; Weiss, 1992).

Algunos estudios indican que en pacientes depresivos la respuesta a mitógenos es más baja que en los sujetos control (Kronfol y House, 1989; Linn, Linn y Jensen, 1982; Miller, Cohen y Herbert, 1999; Schleifer *et al.*, 1984). Por ejemplo, Kronfol *et al.* (1983), estudiando un grupo de 26 pacientes depresivos y 20 sujetos control de equivalente edad y sexo, observaron un generalizado y marcado detrimento en la respuesta linfocitaria a mitógenos en el grupo de pacientes depresivos.

Asimismo, ciertos estudios sugieren que la actividad de las células NK es menor entre los pacientes clínicamente depresivos. Irwin, Smith y Gillin (1987) estudiaron a 19 hombres depresivos hospitalizados, libres de medicamentos, en comparación con un grupo control equivalente en edad y sexo. El análisis de los datos demostró que los pacientes depresivos tenían una actividad significativamente reducida de las células NK en comparación a los sujetos control. En un estudio similar, Irwin *et al.* (1990), encuentran mermada la citotoxicidad de las células NK asociada a síntomas depresivos independientemente de la edad, consumo de alcohol y tabaco. La interacción entre el estrés y la depresión fue significativa para el número de linfocitos, de forma que los sujetos deprimidos con un mayor nivel de estrés presentaban un mayor número de linfocitos que los de bajo estrés o el grupo control. Si bien en este estudio no se encontraron interacciones con el consumo de tabaco, Jun e Irwin (1999) proponen una posible relación sinérgica entre la depresión y el consumo de tabaco. En su estudio, realizado con una muestra de 245 hombres, observaron que la depresión y el consumo de tabaco generaba un número elevado de células blancas y una reducción de la actividad de las células NK. No obstante, en otros estudios el tabaco se asoció con un incremento en el número de leucocitos (Schleifer, *et al.*, 1996), en éste los sujetos controles fumadores no mostraron cambios en las variables inmunes.

También cabe llamar la atención sobre el hecho de que las alteraciones del sistema inmune por depresión que mejor se han establecido se dan en pacientes mayores y hospitalizados (Guillin, 1997), lo cual puede confundir los resultados, dado que la hospitalización por sí misma puede inducir cambios en la función inmune ya que altera los patrones de sueño, la dieta y la actividad física (Anderson, 1996). No obstante, Miller *et al.* (1999) también observaron modificaciones en pacientes depresivos ambulatorios. Así, trabajando con una muestra compuesta por 32 mujeres con depresión mayor, encontraron que éstas mostraban una respuesta proliferativa a mitógenos ConA y PHA reducida, en comparación con el grupo control. Además, se demostró que la edad era un factor importante en el estudio psiconeuroinmunológico de la depresión. En esta línea, Schleifer, Keller, Bond, Cohen y Stein (1989) encontraron una disminución en el número de CD4+ en pacientes adultos con depresión mayor en comparación con pacientes más jóvenes. También, en el estudio realizado por Miller *et al.* (1999) se observó que las mujeres depresivas de mayor edad mostraban una reducción en la citotoxicidad de las células NK, mientras que en las más jóvenes se observó un aumento.

La depresión se ha relacionado con elevados niveles de cortisol plasmático en algunos

pacientes (Leonard y Song, 1996) y de norepinefrina y estradiol (Miller *et al.*, 1999). El factor liberador de adrenocorticotrofina (CRF) es hipersecretado en pacientes deprimidos y se ha encontrado una regulación disminuida de los receptores de CRF en el córtex de pacientes depresivos y suicidas. Además, la administración de CRF causa una alteración del sistema inmune similar a la observada ante el estrés y la depresión (Leonard y Song, 1996). Algunos estudios han tenido en cuenta los niveles de cortisol en pacientes depresivos, pero no se han encontrado diferencias significativas con respecto a los sujetos control (Stein *et al.*, 1991a). No obstante, Weiss (1992) aporta estudios en los que sí se han encontrado correlaciones entre los niveles de cortisol y la depresión, sugiriendo que los subtipos de depresión que presentan elevados niveles de cortisol son los mismos que detentan alteraciones en las poblaciones de linfocitos. También se propone que la hipercortisolemia observada en algunos pacientes depresivos puede resultar de una hipersecreción de CRF inducida por citocinas pro-inflamatorias, tales como la interleucina 1 (IL-1) o la interleucina 6 (IL-6), cuya concentración en plasma es elevada en dichos pacientes (Connor y Leonard, 1998). Connor y Leonard (1998) destacan que se han reportado en pacientes depresivos incrementos en la concentración en plasma de citocinas, principalmente IL-1 $\beta$  (beta), IL-6 e interferón gama (INF $\gamma$ ). Estas citocinas, en experimentos con ratas, han demostrado su poder para suprimir la actividad de las células NK, la respuesta ante mitógenos (PHA) y la producción de IL-2. Como Ader y Cohen (1985), muchos autores resaltan que no es posible establecer relaciones causales directas para la relación entre la modificación de la respuesta inmune por condicionamiento y los factores endocrinos. Si bien los corticosteroides son inmunosupresores, muy distintos son los estudios *in vitro* que los estudios *in vivo*, donde las interacciones entre los diferentes sistemas intervinientes son complejas y oscuras. Además no resulta fácil evaluar las diferentes conclusiones como "controversias" en tanto y en cuanto se han medido diferentes niveles de la respuesta inmune, esto es, respuesta celular, humoral y dentro de cada una de ellas con diferentes procedimientos.

### **Estrés y cáncer**

No son pocos los estudios cuyos datos sugieren que los estresores pueden contribuir en el inicio y progresión del cáncer (Sklsar y Anisman, 1981; Derogatis, 1986; Rosch, 1996). En este campo el sistema inmune juega un papel importante en la prevención y desarrollo del mismo (Contrada, Leventhal y O'Leary, 1990). Se ha demostrado que la actividad de las células NK y otras células del sistema inmune, pueden ser reducidas por una situación de duelo (Schleifer, Keller, Camerino, Thornton y Stein, 1983), ruptura matrimonial (Kiecolt-Glaser *et al.*, 1988) o soledad (Glaser *et al.*, 1985). Aunque no hay que olvidar que en el cáncer, al considerarse un grupo tan heterogéneo de procesos patológicos en covariación, los factores inmunes y psicológicos pueden jugar un papel importante en algunos de ellos, pero no así en otros. Además, los procesos inmunes y psicológicos pueden variar a través de las diferentes fases del desarrollo tumoral.

Así, todo parece indicar que el estrés social es una de las variables que más probablemente se asocia con la modulación del sistema inmune (Contrada *et al.* 1990). En este orden de cosas, Lehrer (1980) observó que los pacientes de cáncer gástrico, mostraban un aumento significativo de cambios en sus vidas, durante los dos años precedentes al inicio del primer síntoma de su enfermedad. Levy, Heberman, Maluish, Schliev y Lippman (1985) encontraron que los pacientes de cáncer con mayor acceso a apoyo social presentaban un mejor pronóstico. Reynolds y Kaplan (1990) observaron que los sujetos más aislados socialmente o con sentimientos de soledad tenían un mayor riesgo de mortalidad. Con una muestra de sujetos con cáncer de mama, la percepción de la calidad de sus redes sociales más significativas era un importante predictor de la actividad de las células NK (Levy *et al.* 1990). Giraldi, Rodani, Cartei y Grassi (1997) sólo encontraron asociación entre el volumen del tumor y una incidencia más elevada de sucesos cotidianos de tipo estresante en los 6 meses precedentes al diagnóstico. Por el contrario, Barraclough *et al.* (1992), no encontraron

una asociación entre estrés psicológico y un aumento en las recaídas de cáncer de mama. No obstante, cabe decir que en el estudio, sólo se midió la cantidad de estrés experimentado, sin valorar si éste era afrontado o no. Rabin (1999), indica que el aumento de estrés es sólo una parte de la información necesaria en la evaluación del efecto del estrés sobre la función inmune. Además, apunta que sería necesario determinar las estrategias empleadas, ello podría amortiguar el efecto del estrés sobre el sistema inmune. Por último, Biondi, Costantini y Parisi (1996) concluyen que el estrés podría contribuir a la activación de la neoplasia latente y/o deteriorar la vigilancia inmune durante una fase crítica de la vida. Así que, ante el mismo riesgo biológico, el estrés emocional severo podría aumentar el riesgo general de cáncer.

### **Estrés, sida y respuesta inmune**

Al parecer, el curso clínico de la infección con HIV-1 no es predecible, al menos por el momento. Algunas personas con HIV-1 positivo permanecen sin síntomas durante años después de la infección. Otros desarrollan la sintomatología relacionada con el Sida (CRS) o también de forma rápida se establece el SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida)(Solomon, Kemeny y Temoshok, 1991). Estas diferencias podrían deberse a ciertos factores psicosociales. Éstos podrían funcionar como cofactores y contribuir a la progresión de la infección HIV-1, morbilidad y mortalidad (Balbin, Ironson, Solomon, 1999). Desde la psiconeuroinmunología se apoya la relación entre la exposición a determinadas experiencias estresantes y el sistema inmunitario; y cómo esta relación puede afectar la salud de los individuos (Jemmott III y Magloire, 1988; Kiecolt-Glaser *et al.*, 1987; Kiecolt-Glaser *et al.*, 1996).

Se ha estudiado la experiencia de duelo como un estresor que muchos hombres homosexuales han sufrido repetidamente ante la pérdida de un amigo o de su pareja. Coates, Stall, Ekstrand y Solomon (1994) encontraron que el número de pérdidas experimentadas y el estrés sufrido por dichas pérdidas predecía la progresión del HIV-1. Kemeny, Weiner, Duran, Taylor, Visscher y Fahey (1995), en un estudio longitudinal obtuvieron cambios inmunológicos consistentes con un avance negativo de la enfermedad durante año siguiente a la muerte de su pareja (disminución en la respuesta proliferativa al mitógeno PHA y aumento en los niveles en suero de neopterin). Goodkin (1995) considera que los 6 meses siguientes al duelo está asociado con una disminución en la citotoxicidad de las células NK (NKCC) y en la respuesta proliferativa linfocitaria a phytohaemaglutinin. Bower *et al.* (1998) observaron que aquellos sujetos que afrontaban mejor la experiencia del duelo, no mostraban una disminución de las células T CD4 y presentaban un bajo promedio de mortalidad relativo al SIDA, en comparación con aquellos sujetos que no afrontaban adecuadamente este estresor. Por otro lado, la interacción de expectativas negativas sobre HIV-1 y el hecho de experimentar una situación de duelo, predicen el desarrollo de los síntomas de HIV-1 (Reed, Kemeny, Taylor y Visscher, 1999). Sin embargo, Kemeny *et al.* (1994) no obtuvieron relación entre duelo y parámetros relevantes a la progresión HIV-1. Goodkin, Fuchs, Feaster, Leeka y Rishel (1992) encontraron que el impacto de importantes estresores y los estilos de estrategias pasivos estaban asociados con un bajo número total de linfocitos y de células T<sub>4</sub>. Leserman *et al.* (1997), en un estudio longitudinal, hallaron que los hombres homosexuales HIV-1 positivo con estrés y síntomas depresivos (independientes o combinados) manifestaban una disminución de las células NK y linfocitos T CD8<sup>+</sup> durante las valoraciones realizadas en un periodo de 2 años. Leserman *et al.* (1999) encontraron que una mayor acumulación de estresores y un menor apoyo social puede acelerar la progresión del HIV-1 y el desarrollo más rápido del SIDA. Confirmado esto por Leserman *et al.* (2000).

Con respecto a las personas infectadas por HIV-1, otro estresor importante que se ha estudiado es la notificación de su status HIV-1 positivo. Antoni *et al.* (1990) encontraron que las diferencias individuales en el uso de estrategias de afrontamiento negativas con respecto a la notificación predicen el grado de deterioro de la respuesta proliferativa de los linfocitos al mitógeno

PHA. Antoni *et al.* (1991), observaron que aquellos sujetos que utilizaban la desconexión mental como estrategia de afrontamiento ante la notificación presentaban una respuesta más pobre de los linfocitos al mitógeno PWM, porcentajes más bajo de linfocitos B y promedios inferiores de CD4/CD8. No obstante, cabe decir que Ironson *et al.* (1990), no obtuvieron cambios en la proliferación de la respuesta de linfocitos a la estimulación de mitógenos.

Por lo tanto, la sensibilidad al estrés, como un factor psicosocial, nos hace pensar que es una importante variable que puede contribuir en el desarrollo y progresión del HIV-1 y/o SIDA. Así, interviniendo en este factor quizás se podría ayudar al mantenimiento de la salud y a una mayor supervivencia en aquellos sujetos con HIV-1 y/o SIDA (Solomon, Ironson y Balbin, 2000).

### **Efectos del tratamiento del estrés sobre la función inmune**

Como se ha observado en secciones anteriores, el estrés parece influenciar la función inmune (Esterling, Kiecolt-Glaser y Glaser, 1996; Kiecolt-Glaser, 1999). Por lo tanto, si se realizan intervenciones dirigidas hacia el estrés, se deberían producir cambios inmunes. Ello sería especialmente interesante en determinadas poblaciones con enfermedades donde la inmunidad puede jugar un papel importante.

Pues bien, Fawzy *et al.* (1993), con una muestra de pacientes con melanoma maligno, obtuvieron que los sujetos del grupo que habían recibido tratamiento antiestrés mostraban disminución en el estrés, incremento en la actividad de las NK y disminución en la reaparición del cáncer frente al grupo control. Spiegel, Bloom, Kraemer y Gotthel (1989) utilizaron una muestra de mujeres con metástasis de cáncer de mama. Estos autores encontraron, 10 años más tarde, que las mujeres del grupo tratado vivían, como promedio, unos 18 meses más en comparación con las del grupo control. Lekander, Fürst, Rostein, Hursti y Fredrikson (1997) observaron en un grupo de mujeres con cáncer de ovario un número más elevado de linfocitos en comparación a las del grupo control, las cuales no habían sido entrenadas en relajación durante la quimioterapia. También se ha observado que la eficacia de la intervención sobre las medidas inmunes dependen en gran parte de los niveles inmunes en el momento de inicio del estudio (Van der Pompe, Duivenvoorden, Antoni, Visser y Heijnen, 1997). En general, estos resultados son conceptualmente importantes porque demuestran experimentalmente la importancia de los factores psicológicos, además de proporcionar una mejora en las expectativas de supervivencia de los individuos. Meyer y Mark (1995), en un meta-análisis realizado sobre datos acerca de las intervenciones psicosociales en pacientes con cáncer, concluyeron que tales intervenciones tienen un efecto positivo sobre el ajuste emocional, funcional y sobre síntomas relativos a la enfermedad y tratamiento. Helgeson, Cohen, Schulz y Yasko (2000), trabajando con una muestra de mujeres con cáncer de mama, encontraron que aquellas que informaban en el inicio del estudio de ausencia de apoyo emocional o un mayor número de interacciones negativas con sus parejas, obtenían mayores beneficios en su funcionamiento físico cuando intervenían en “grupos de pobre apoyo”. Esto es, las mujeres con peores recursos personales, ausencia de apoyo o con poco apoyo de información por parte de su médico, se benefician más de los “grupos de educación”. Antoni *et al.* (1991) examinaron los efectos de un programa cognitivo-conductual manejo del estrés sobre un grupo de hombres homosexuales asintomáticos. El grupo experimental obtuvo un incremento significativo en el número de células T CD4 y NK, así como un ligero aumento en la respuesta proliferativa al mitógeno PHA, comparando antes y después de la notificación. Por el contrario, el grupo control mostraba una débil disminución en la respuesta al mitógeno PHA y en el número de linfocitos después de la notificación. Antoni *et al.* (2000), observaron en el grupo de hombres homosexuales HIV-1 +, que habían participado en un programa de manejo del estrés, un mayor número de CD3+ y CD8+ seis y doce meses después de la intervención. Summers *et al.* (2000) se centraron en una muestra de mujeres con HIV, partiendo de la hipótesis de que existen diferencias de género con respecto a la supervivencia. Las mujeres con HIV, normalmente, reciben menos apoyo de la



comunidad que los hombres. Por lo tanto, aquellas mujeres que participan en grupos de apoyo relativos al HIV deberían manifestar una mayor supervivencia frente a aquellas que no participan en grupos. Los resultados demuestran que estas terapias de grupos de apoyo son beneficiosas, pues verdaderamente aumentan la supervivencia. Goodkin (1995) informa que, en los sujetos con HIV-1 positivo las estrategias de intervención conductual, tales como grupo de apoyo ante el duelo o el uso de estrategias de afrontamiento tienen un efecto beneficioso para el sujeto ante el deterioro que provoca los sucesos estresantes. Mediante un análisis, encontró que niveles bajos de estresores y frecuencias altas de actividad de afrontamiento covariaban con un aumento en los niveles de los linfocitos T DC4 .

Kiecolt-Glaser *et al.* (1986) en un estudio realizado con una muestra de estudiantes de medicina, en el que un grupo recibió un programa de relajación-hipnósis, quienes se reunían en el periodo de tiempo comprendido entre las dos extracciones de la muestra de sangre (antes y durante el periodo de exámenes). La frecuencia de la práctica de la relajación estaba asociado con un mayor porcentaje de las células T<sub>h</sub> en la segunda muestra.

## Referencias

- Ader, R. (1974). Letter: Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosomatic Medicine*, 36(2), 183-4.
- Ader, R., y Cohen, N. (1975). Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosomatic Medicine* 37(4), 333-40.
- Ader, R., y Cohen, N. (1982). Behaviorally conditioned immunosuppression and murine systemic lupus erythematosus. *Science*, 215(4539), 1534-6.
- Ader, R., y Cohen, N. (1993). Psychoneuroimmunology: conditioning and stress. *Annual Review of Psychology*, 44, 53-85.
- Ader, R., Cohen, N., y Felten, D. (1995). Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet*, 345(8942), 99-103.
- Ader, R., Felten, D., y Cohen, N. (1990). Interactions between the brain and the immune system. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 30, 561-602.
- Ader, R., Felten, D., y Cohen, N. (1991). *Psychoneuroimmunology* (Second ed.). San Diego: Academic Press.
- Ader, R. A. (1981). A historical account of conditioned immunobiologic responses. En R. A. Ader (Ed.), *Psychoneuroimmunology*. New York : Academic Press.
- Ader, R. A. (1995). Foreword. En B. Leonard y K. Miller (Eds.), *Stress, the immune system and psychiatry* (pp. ix-xiii). Chichester (etc): John Wiley & Sons Ltd.
- Ader, R. A., y Cohen, N. (1985). CNS-immune system interactions: Conditioning phenomena. *The Behavioral and Brain Sciences*, 88, 379-426.
- Ader, R. A., y Cohen, N. (1991). The influence of conditioning on immune response. In R. Ader, D. Felten y N. Cohen (Eds.), *Psychoneuroimmunology* (Second ed., pp. 611-646). San Diego: Academic Press.
- Aller, M. A., Lorente, L., Arias, J. L., Rodríguez-Fabián, G., Alonso, M. S., Begega, A., López, L., Rodríguez-Gómez, J., y Arias, J. (1996). The psycho-neuro-immune-endocrine response: a physiological and pathological way of life. *Psicothema*, 8(2), 375-381.
- Anderson, J. L. (1996). The immune system and major depression. *Advances in Neuroimmunology*, 6(2), 119-29.
- Anisman, H., Lu, Z. W., Song, C., Kent, P., McIntyre, D. C., y Merali, Z. (1997). Influence of psychogenic and neurogenic stressors on endocrine and immune activity: differential effects in fast and slow seizing rat strains. *Brain Behavior and Immunity*, 11(1), 63-74.
- Antoni, M. H., August, S., LaPerriere, A., Baggett, H. L., Klimas, N., Ironson, G., Schneiderman, N., y Fletcher, M. A. (1990). Psychological and neuroendocrine measures related to functional immune changes in anticipation of HIV-1 serostatus notification. *Psychosomatic Medicine*, 52(5), 496-510.
- Antoni, M. H., Baggett, L., Ironson, G., LaPerriere, A., August, S., Klimas, N., Schneiderman, N., y Fletcher, M. A. (1991a). Cognitive-behavioral stress management intervention buffers distress responses and immunologic changes following notification of HIV-1 seropositivity. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 59(6), 906-15.
- Antoni, M. H., Cruess, D. G., Cruess, S., Lutgendorf, S., Kumar, M., Ironson, G., Klimas, N., Fletcher, M. A., y Schneiderman, N. (2000). Cognitive-behavioral stress management intervention effects on anxiety, 24-hr urinary norepinephrine output, and T-cytotoxic/suppressor cells over time among symptomatic HIV-infected gay men. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68(1), 31-45.
- Antoni, M. H., Goodkin, K., Goldstein, D., LaPerriere, A., Ironson, G., Fletcher, M. A., y Schneiderman, N. (1991b). Coping responses to HIV-1 serostatus notification predict short-term affective distress and one-year follow-up immunologic status in HIV-1 seronegative

- and seropositive gay men. *Psychosomatic Medicine*, 53, 227.
- Auphan, N., DiDonato, J. A., Rosette, C., Helmberg, A., y Karin, M. (1995). Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. *Science*, 270(5234), 286-90.
- Averrill, J. R. (1973). Personal control over aversive stimuli and its relationship to stress. *Psychological Bulletin*, 80(4), 286-303.
- Balbin, E. G., Ironson, G. H., y Solomon, G. F. (1999). Stress and coping: the psychoneuroimmunology of HIV/AIDS. *Baillieres Best Practice Research. Clinical Endocrinology Metabolism*, 13(4), 615-33.
- Bandura, A. (1977). Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychological Review*, 84(2), 191-215.
- Bandura, A. (1982). Self-Efficacy Mechanism in Human Agency. *American Psychologist*, 37(2), 122-147.
- Bandura, A., Taylor, C. B., Williams, S. L., Mefford, I. N., y Barchas, J. D. (1985). Catecholamine secretion as a function of perceived coping self-efficacy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 53(3), 406-14.
- Barraclough, J., Pinder, P., Cruddas, M., Osmond, C., Taylor, I., y Perry, M. (1992). Life events and breast cancer prognosis. *British Medical Journal*, 304(6834), 1078-81.
- Bartrop, R. W., Luckhurst, E., Lazarus, L., Kiloh, L. G., y Penny, R. (1977). Depressed lymphocyte function after bereavement. *Lancet*, 1(8016), 834-6.
- Bauer, M. E., Vedhara, K., Perks, P., Wilcock, G. K., Lightman, S. L., y Shanks, N. (2000). Chronic stress in caregivers of dementia patients is associated with reduced lymphocyte sensitivity to glucocorticoids. *Journal of Neuroimmunology*, 103(1), 84-92.
- Beerda, B., Schilder, M. B., van Hooff, J. A., de Vries, H. W., y Mol, J. A. (1999). Chronic stress in dogs subjected to social and spatial restriction. I. Behavioral responses. *Physiology and Behavior*, 66(2), 233-42.
- Benowitz, S. (1996). Psychoneuroimmunology finds acceptance as science adds evidence. *The Scientist*, 10(16), 14-15.
- Benschop, R. J., Rodriguez-Feuerhahn, M., y Schedlowski, M. (1996). Catecholamine-induced leukocytosis: early observations, current research, and future directions. *Brain Behavior and Immunity*, 10(2), 77-91.
- Benschop, R. J., Schedlowski, M., Wienecke, H., Jacobs, R., y Schmidt, R. E. (1997). Adrenergic control of natural killer cell circulation and adhesion. *Brain Behavior and Immunity*, 11(4), 321-32.
- Berton, E. W., Bryant, H. V., y Holaday, J. W. (1991). Prolactin and immune function. En R. Ader, D. Felten y N. Cohen (Eds.). *Psychoneuroimmunology* (Second ed., pp. 403-428). San Diego: Academic Press.
- Besedovsky, H. O., y Del Rey, A. (1991). Physiologic implications of the immuno-neuro-endocrines network. En R. Ader, D. Felten y N. Cohen (Eds.), *Psychoneuroimmunology* (Second ed., pp. 589-608). San Diego: Academic Press.
- Billings, D. W., Folkman, S., Acree, M., y Moskowitz, J. T. (2000). Coping and physical health during caregiving: the roles of positive and negative affect. *Journal of Personality and Social Psychology*, 79(1), 131-42.
- Biondi, M., Costantini, A., y Parisi, A. (1996). Can loss and grief activate latent neoplasia? A clinical case of possible interaction between genetic risk and stress in breast cancer. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 65(2), 102-5.
- Bluthe, R. M., Dantzer, R., y Kelley, K. W. (1992). Effects of interleukin-1 receptor antagonist on the behavioral effects of lipopolysaccharide in rat. *Brain Research*, 573(2), 318-20.
- Boccia, M. L., Reite, M., Kaemingk, K., Held, P., y Laudenslager, M. (1989). Behavioral and autonomic responses to peer separation in pigtail macaque monkey infants. *Developmental*

- Psychobiology*, 22(5), 447-61.
- Bodnar, J. C., y Kiecolt-Glaser, J. K. (1994). Caregiver depression after bereavement: chronic stress isn't over when it's over. *Psychology and Aging*, 9(3), 372-80.
- Boscarino, J. A., y Chang, J. (1999). Higher abnormal leukocyte and lymphocyte counts 20 years after exposure to severe stress: research and clinical implications. *Psychosomatic Medicine*, 61(3), 378-86.
- Bovbjerg, D., Ader, R., y Cohen, N. (1984). Acquisition and extinction of conditioned suppression of a graft-vs- host response in the rat. *Journal of Immunology*, 132(1), 111-3.
- Bovbjerg, D. H., Redd, W. H., Maier, L. A., Holland, J. C., Lesko, L. M., Niedzwiecki, D., Rubin, S. C., y Hakes, T. B. (1990). Anticipatory immune suppression and nausea in women receiving cyclic chemotherapy for ovarian cancer. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 58(2), 153-7.
- Bower, J. E., Kemeny, M. E., Taylor, S. E., y Fahey, J. L. (1998). Cognitive processing, discovery of meaning, CD4 decline, and AIDS- related mortality among bereaved HIV-seropositive men. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 66(6), 979-86.
- Brenner, G. J., y Moynihan, J. A. (1997). Stressor-induced alterations in immune response and viral clearance following infection with herpes simplex virus-type 1 in BALB/c and C57B1/6 mice. *Brain Behavior and Immunity*, 11(1), 9-23.
- Bret-Dibat, J. L., Bluthe, R. M., Kent, S., Kelley, K. W., y Dantzer, R. (1995). Lipopolysaccharide and interleukin-1 depress food-motivated behavior in mice by a vagal-mediated mechanism. *Brain Behavior and Immunity*, 9(3), 242-6.
- Brosschot, J. F., Benschop, R. J., Godaert, G. L., de Smet, M. B., Olf, M., Heijnen, C. J., y Ballieux, R. E. (1992). Effects of experimental psychological stress on distribution and function of peripheral blood cells. *Psychosomatic Medicine*, 54(4), 394-406.
- Buske-Kirschbaum, A., Kirschbaum, C., Stierle, H., Jabaj, L., y Hellhammer, D. (1994). Conditioned manipulation of natural killer (NK) cells in humans using a discriminative learning protocol. *Biological Psychology*, 38(2-3), 143-55.
- Buske-Kirschbaum, A., Kirschbaum, C., Stierle, H., Lehnert, H., y Hellhammer, D. (1992). Conditioned increase of natural killer cell activity (NKCA) in humans. *Psychosomatic Medicine*, 54(2), 123-32.
- Cambronero, J. C., Rivas, F. J., Borrell, J., y Guaza, C. (1992). Interleukin-2 induces corticotropin-releasing hormone release from superfused rat hypothalamus: influence of glucocorticoids. *Endocrinology*, 131(2), 677-83.
- Carlson, N. R. (1996). *Fisiología de la conducta*. Barcelona: Ariel Neurociencia, S. A.
- Carlson, S. L., Fox, S., y Abell, K. M. (1997). Catecholamine modulation of lymphocyte homing to lymphoid tissues. *Brain Behavior and Immunity*, 11(4), 307-20.
- Carver, C. S., Scheier, M. F., y Weintraub, J. K. (1989). Assessing coping strategies: a theoretically based approach. *Journal of Personality and Social Psychology*, 56(2), 267-83.
- Chesney, M., y Rosenman, R. (1983). Specificity in stress models: examples drawn from type A behavior. En C. L. Cooper (Ed.), *Stress Research: issues for the eighties* (pp. 21-34). Chichester: John Wiley & Sons.
- Cobb, J. M., y Steptoe, A. (1996). Psychosocial stress and susceptibility to upper respiratory tract illness in an adult population sample. *Psychosomatic Medicine*, 58(5), 404-12.
- Coe, C. L., Rosenberg, L. T., Fischer, M., y Levine, S. (1987). Psychological factors capable of preventing the inhibition of antibody responses in separated infant monkeys. *Child Development*, 58(6), 1420-30.
- Cohen, F., Kearney, K. A., Zegans, L. S., Kemeny, M. E., Neuhaus, J. M., y Stites, D. P. (1999). Differential immune system changes with acute and persistent stress for optimists vs pessimists. *Brain Behavior and Immunity*, 13(2), 155-74.
- Cohen, S., Doyle, W. J., Skoner, D. P., Rabin, B. S., y Gwaltney, J. M., Jr. (1997). Social ties and

- susceptibility to the common cold. *Jama*, 277(24), 1940-4.
- Cohen, S., Frank, E., Doyle, W. J., Skoner, D. P., Rabin, B. S., y Gwaltney, J. M., Jr. (1998). Types of stressors that increase susceptibility to the common cold in healthy adults. *Health Psychology*, 17(3), 214-23.
- Cohen, S., Kessler, R., y Underwood Gordon, L. (1995). Strategies for measuring stress in studies of psychiatric and physical disorders. En S. Cohen, R. Kessler y L. Underwood Gordon (Eds.), *Measuring stress: A guide for health and social scientists*. (pp. 3-26). New York: Oxford University Press.
- Cohen, S., Tyrrell, D. A., y Smith, A. P. (1991). Psychological stress and susceptibility to the common cold. *New England Journal of Medicine*, 325(9), 606-12.
- Cohen, S., Tyrrell, D. A., y Smith, A. P. (1993). Negative life events, perceived stress, negative affect, and susceptibility to the common cold. *Journal of Personality and Social Psychology*, 64(1), 131-40.
- Cohen, S., y Williamson, G. M. (1991). Stress and infectious disease in humans. *Psychological Bulletin*, 109(1), 5-24.
- Cohen, S., y Wills, T. A. (1985). Stress, social support, and the buffering hypothesis. *Psychological Bulletin*, 98(2), 310-57.
- Cole, S. W., Kemeny, M. E., Weitzman, O. B., Schoen, M., y Anton, P. A. (1999). Socially inhibited individuals show heightened DTH response during intense social engagement. *Brain Behavior and Immunity*, 13(2), 187-200.
- Conesa, J. (1993). *Locus de Control y Causas de Satisfacción e Insatisfacción en Estudiantes Universitarios*. Universidad Complutense de Madrid., Madrid.
- Connor, T. J., y Leonard, B. E. (1998). Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life Sciences*, 62(7), 583-606.
- Contrada, R. J., Leventhal, H., y O'Leary, A. (1990). Personality and health. En L. Pervin (Ed.), *Handbook of personality: theory and research*. (pp. 638-669). New York: Guilford.
- Cooper, C. L., y Faragher, E. B. (1993). Psychosocial stress and breast cancer: the inter-relationship between stress events, coping strategies and personality. *Psychosomatic Medicine*, 23(3), 653-62.
- Cordova, A., Ferrer, R., Muñoz, M. E., y Villaverde, C. (1996). *Compendio de fisiología para ciencias de la salud*, 2ª reimp. . Madrid (etc): McGraw-Hill.
- Cover, H., y Irwin, M. (1994). Immunity and depression: insomnia, retardation, and reduction of natural killer cell activity. *Journal of Behavioral Medicine*, 17(2), 217-23.
- Croiset, G., Heijnen, C. J., Veldhuis, H. D., de Wied, D., y Ballieux, R. E. (1987). Modulation of the immune response by emotional stress. *Life Sciences*, 40(8), 775-82.
- Dafny, N. (1998). Is interferon-alpha a neuromodulator?. *Brain Research Reviews*, 26(1), 1-15.
- Deinzer, R., Kleinedam, C., Stiller-Winkler, R., Idel, H., y Bachg, D. (2000). Prolonged reduction of salivary immunoglobulin A (sIgA) after a major academic exam. *International Journal of Psychophysiology*, 37(3), 219-32.
- Delahanty, D. L., Dougall, A. L., Craig, K. J., Jenkins, F. J., y Baum, A. (1997). Chronic stress and natural killer cell activity after exposure to traumatic death. *Psychosomatic Medicine*, 59(5), 467-76.
- Derogatis, L. R. (1986). Psychology in cancer medicine: a perspective and overview. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 54(5), 632-8.
- Dew, M. A., Goycoolea, J. M., Stukas, A. A., Switzer, G. E., Simmons, R. G., Roth, L. H., y DiMartini, A. (1998). Temporal profiles of physical health in family members of heart transplant recipients: predictors of health change during caregiving. *Health Psychology*, 17(2), 138-51.
- Dhabhar, F. S., y McEwen, B. S. (1999). Enhancing versus suppressive effects of stress hormones on skin immune function. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, 96(3),

1059-64.

- Dhabhar, F. S., Satoskar, A. R., Bluethmann, H., David, J. R., y McEwen, B. S. (2000). Stress-induced enhancement of skin immune function: A role for gamma interferon. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, 97(6), 2846-51.
- Dick, D. (1986). Tolerance to drug-induced (Poly I:C) natural killer cell activation: congruence with a pavlovian conditioning model. *Journal of Experimental Psychology*, 12(1), 25-31.
- Dobbin, J. P., Harth, M., McCain, G. A., Martin, R. A., y Cousin, K. (1991). Cytokine production and lymphocyte transformation during stress. *Brain Behavior and Immunity*, 5(4), 339-48.
- Dopp, J. M., Miller, G. E., Myers, H. F., y Fahey, J. L. (2000). Increased natural killer-cell mobilization and cytotoxicity during marital conflict. *Brain Behavior and Immunity*, 14(1), 10-26.
- Dunn, A. J. (1995). Psychoneuroimmunology: introduction and general perspectives. En B. Leonard y K. Miller (Eds.), *Stress, the immune system and psychiatry* (pp. 1-16). Chichester (etc): John Wiley & Sons.
- Endler, N. S., y Parker, J. D. (1990). Multidimensional assessment of coping: a critical evaluation. *Journal of Personality and Social Psychology*, 58(5), 844-54.
- Esterling, B. A., Antoni, M. H., Kumar, M., y Schneiderman, N. (1993). Defensiveness, trait anxiety, and Epstein-Barr viral capsid antigen antibody titers in healthy college students. *Health Psychology*, 12(2), 132-9.
- Esterling, B. A., Kiecolt-Glaser, J. K., Bodnar, J. C., y Glaser, R. (1994). Chronic stress, social support, and persistent alterations in the natural killer cell response to cytokines in older adults. *Health Psychology*, 13(4), 291-8.
- Esterling, B. A., Kiecolt-Glaser, J. K., y Glaser, R. (1996). Psychosocial modulation of cytokine-induced natural killer cell activity in older adults. *Psychosomatic Medicine*, 58(3), 264-72.
- Exton, M. S., Schult, M., Donath, S., Strubel, T., Bode, U., del Rey, A., Westermann, J., y Schedlowski, M. (1999). Conditioned immunosuppression makes subtherapeutic cyclosporin effective via splenic innervation. *American Journal of Physiology*, 276(6 Pt 2), R1710-7.
- Exton, M. S., von Auer, A. K., Buske-Kirschbaum, A., Stockhorst, U., Gobel, U., y Schedlowski, M. (2000a). Pavlovian conditioning of immune function: animal investigation and the challenge of human application. *Behavioural Brain Research*, 110(1-2), 129-41.
- Exton, M. S., von Horsten, S., Strubel, T., Donath, S., Schedlowski, M., y Westermann, J. (2000b). Conditioned alterations of specific blood leukocyte subsets are reconditionable. *Neuroimmunomodulation*, 7(2), 106-14.
- Exton, M. S., Von Horsten, S., Voge, J., Westermann, J., Schult, M., Nagel, E., y Schedlowski, M. (1998). Conditioned taste aversion produced by cyclosporine A: concomitant reduction in lymphoid organ weight and splenocyte proliferation. *Physiology and Behavior*, 63(2), 241-7.
- Fauman, M. A. (1987). The relation of dominant and submissive behavior to the humoral immune response in BALB/c mice. *Biological Psychiatry*, 22(6), 776-9.
- Fawzy, F. I., Fawzy, N. W., Hyun, C. S., Elashoff, R., Guthrie, D., Fahey, J. L., y Morton, D. L. (1993). Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later. *Archives of General Psychiatry*, 50(9), 681-9.
- Felten, D., Cohen, N., Ader, R., Felten, S. Y., Calson, S. L., y Roszman, T. L. (1991). Central neural circuits involved in neural-immune interactions. En R. Ader, D. Felten y N. Cohen (Eds.), *Psychoneuroimmunology* (Second ed., pp. 3-25). San Diego: Academic Press.
- Felten, S. Y., y Felten, D. (1991). Innervation of lymphoid tissue. En R. Ader, D. Felten y N. Cohen (Eds.), *Psychoneuroimmunology* (Second ed., pp. 27--69). San Diego: Academic Press.

- Fleshner, M., Nguyen, K. T., Cotter, C. S., Watkins, L. R., y Maier, S. F. (1998). Acute stressor exposure both suppresses acquired immunity and potentiates innate immunity. *American Journal of Physiology*, 275(3 Pt 2), R870-8.
- Folkman, S. (1984). Personal control and stress and coping processes: a theoretical analysis. *Journal of Personality and Social Psychology*, 46(4), 839-52.
- Francis, D., Diorio, J., Liu, D., y Meaney, M. J. (1999). Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science*, 286(5442), 1155-8.
- Fredrikson, M., Furst, C. J., Lekander, M., Rotstein, S., y Blomgren, H. (1993). Trait anxiety and anticipatory immune reactions in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Brain Behavior and Immunity*, 7(1), 79-90.
- García Ballester, L. (1972). *Alma y enfermedad en la obra de Galeno*. Granada, España.
- Gerits, P., y De Brabander, B. (1999). Psychosocial predictors of psychological, neurochemical and immunological symptoms of acute stress among breast cancer patients. *Psychiatry Research*, 85(1), 95-103.
- Ghanta, V. K., Hiramoto, R. N., Solvason, H. B., y Spector, N. H. (1985). Neural and environmental influences on neoplasia and conditioning of NK activity. *Journal of Immunology*, 135(2 Suppl), 848s-852s.
- Giraldi, T., Rodani, M. G., Cartei, G., y Grassi, L. (1997). Psychosocial factors and breast cancer: a 6-year Italian follow-up study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 66(5), 229-36.
- Glaser, R., Friedman, S. B., Smyth, J., Ader, R., Bijur, P., Brunell, P., Cohen, N., Krilov, L. R., Lifrak, S. T., Stone, A., y Toffler, P. (1999). The differential impact of training stress and final examination stress on herpesvirus latency at the United States Military Academy at West Point. *Brain Behavior and Immunity*, 13(3), 240-51.
- Glaser, R., y Kiecolt-Glaser, J. K. (1994). *Handbook of human stress and immunity*: Academic Press.
- Glaser, R., Kiecolt-Glaser, J. K., Bonneau, R. H., Malarkey, W., Kennedy, S., y Hughes, J. (1992). Stress-induced modulation of the immune response to recombinant hepatitis B vaccine. *Psychosomatic Medicine*, 54(1), 22-9.
- Glaser, R., Kiecolt-Glaser, J. K., Speicher, C. E., y Holliday, J. E. (1985). Stress, loneliness, and changes in herpesvirus latency. *Journal of Behavioral Medicine*, 8(3), 249-60.
- Glaser, R., Pearson, G. R., Jones, J. F., Hillhouse, J., Kennedy, S., Mao, H. Y., y Kiecolt-Glaser, J. K. (1991). Stress-related activation of Epstein-Barr virus. *Brain Behavior and Immunity*, 5(2), 219-32.
- Glaser, R., Rice, J., Speicher, C. E., Stout, J. C., y Kiecolt-Glaser, J. K. (1986). Stress depresses interferon production by leukocytes concomitant with a decrease in natural killer cell activity. *Behavioral Neuroscience*, 100(5), 675-8.
- Goetzl, E. J., Turck, C. W., y Sreedharan, S. P. (1991). Production and recognition of neuropeptides by cells of the immune system. En R. Ader, D. Felten y N. Cohen (Eds.), *Psychoneuroimmunology* (Second ed., pp. 263-282). San Diego: Academic Press.
- Goodkin, K., Fletcher, M. A., y Cohen, N. (1995). Clinical aspects of psychoneuroimmunology. *Lancet*, 345(8943), 183-4.
- Goodkin, K., Fuchs, I., Feaster, D., Leeka, J., y Rishel, D. D. (1992). Life stressors and coping style are associated with immune measures in HIV-1 infection--a preliminary report. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 22(2), 155-72.
- Gorczynski, R. M. (1987). Analysis of lymphocytes in, and host environment of, mice showing conditioned immunosuppression to cyclophosphamide. *Brain Behavior and Immunity*, 1(1), 21-35.
- Gorczynski, R. M., Kennedy, M., y Ciampi, A. (1985). Cimetidine reverses tumor growth enhancement of plasmacytoma tumors in mice demonstrating conditioned

- immunosuppression. *Journal of Immunology, The*, 134(6), 4261-6.
- Gorczynski, R. M., Macrae, S., y Kennedy, M. (1982). Conditioned immune response associated with allogeneic skin grafts in mice. *Journal of Immunology, The*, 129(2), 704-9.
- Gracia, E., Herrero, J., y Musitu, G. (1995). *El apoyo social*. Barcelona: PPU.
- Grant, I. (1999). Caregiving may be hazardous to your health. *Psychosomatic Medicine*, 61(4), 420-3.
- Guillin, O. (1997). Immune modifications and depression. *Encephale*, 23 Spec No 5, 23-9.
- Gust, D. A., Gordon, T. P., Wilson, M. E., Brodie, A. R., Ahmed-Ansari, A., y McClure, H. M. (1992). Removal from natal social group to peer housing affects cortisol levels and absolute numbers of T cell subsets in juvenile rhesus monkeys. *Brain Behavior and Immunity*, 6(2), 189-99.
- Guyton, A. C. (1987). *Fisiología humana*. México: Nueva Editorial Interamericana.
- Hall, N. R. S., Anderson, J. A., y O'Grady, M. P. (1994). Stress and immunity in humans: modifying variables. En R. Glaser y J. K. Kiecolt-Glaser (Eds.), *Handbook of Human Stress and Immunity* (pp. 183-216). San Diego (etc): Academic Press.
- Helgeson, V. S., Cohen, S., Schulz, R., y Yasko, J. (2000). Group support interventions for women with breast cancer: who benefits from what?. *Health Psychology*, 19(2), 107-14.
- Herbert, T. B., y Cohen, S. (1993a). Depression and immunity: a meta-analytic review. *Psychological Bulletin*, 113(3), 472-86.
- Herbert, T. B., y Cohen, S. (1993b). Stress and immunity in humans: a meta-analytic review. *Psychosomatic Medicine*, 55(4), 364-79.
- Hiramoto, R., Ghanta, V., Solvason, B., Lorden, J., Hsueh, C. M., Rogers, C., Demissie, S., y Hiramoto, N. (1993). Identification of specific pathways of communication between the CNS and NK cell system. *Life Sciences*, 53(7), 527-40.
- Holahan, C. J., y Moos, R. H. (1985). Life stress and health: personality, coping, and family support in stress resistance. *Journal of Personality and Social Psychology*, 49(3), 739-47.
- Houston, B. K. (1972). Control over stress, locus of control, and response to stress. *Journal of Personality and Social Psychology*, 21(2), 249-55.
- Hucklebridge, F., Lambert, S., Clow, A., Warburton, D. M., Evans, P. D., y Sherwood, N. (2000). Modulation of secretory immunoglobulin A in saliva; response to manipulation of mood. *Biological Psychology*, 53(1), 25-35.
- Hull, J. G., Van Treuren, R. R., y Virnelli, S. (1987). Hardiness and health: a critique and alternative approach. *Journal of Personality and Social Psychology*, 53(3), 518-30.
- Hutner, N. L., y Locke, S. E. (1984). Health locus of control: a potential moderator variable for the relationship between life stress and psychopathology. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 41(4), 186-94.
- Ironson, G., LaPerriere, A., Antoni, M., O'Hearn, P., Schneiderman, N., Klimas, N., y Fletcher, M. A. (1990). Changes in immune and psychological measures as a function of anticipation and reaction to news of HIV-1 antibody status. *Psychosomatic Medicine*, 52(3), 247-70.
- Ironson, G., Wynings, C., Schneiderman, N., Baum, A., Rodriguez, M., Greenwood, D., Benight, C., Antoni, M., LaPerriere, A., Huang, H. S., Klimas, N., y Fletcher, M. A. (1997). Posttraumatic stress symptoms, intrusive thoughts, loss, and immune function after Hurricane Andrew. *Psychosomatic Medicine*, 59(2), 128-41.
- Irwin, M. (1999). Immune correlates of depression. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 461, 1-24.
- Irwin, M., Daniels, M., Smith, T. L., Bloom, E., y Weiner, H. (1987a). Impaired natural killer cell activity during bereavement. *Brain Behavior and Immunity*, 1(1), 98-104.
- Irwin, M., Patterson, T., Smith, T. L., Caldwell, C., Brown, S. A., Gillin, J. C., y Grant, I. (1990). Reduction of immune function in life stress and depression. *Biological Psychiatry*, 27(1), 22-30.



- Irwin, M., Smith, T. L., y Gillin, J. C. (1987b). Low natural killer cytotoxicity in major depression. *Life Sciences*, 41(18), 2127-33.
- Jamner, L. D., Schwartz, G. E., y Leigh, H. (1988). The relationship between repressive and defensive coping styles and monocyte, eosinophile, and serum glucose levels: support for the opioid peptide hypothesis of repression. *Psychosomatic Medicine*, 50(6), 567-75.
- Jemmott, J. B., 3rd. (1987). Social motives and susceptibility to disease: stalking individual differences in health risks. *Journal of Personality*, 55(2), 267-98.
- Jemmott, J. B., 3rd, Hellman, C., McClelland, D. C., Locke, S. E., Kraus, L., Williams, R. M., y Valeri, C. R. (1990). Motivational syndromes associated with natural killer cell activity. *Journal of Behavioral Medicine*, 13(1), 53-73.
- Jemmott, J. B., 3rd, y Locke, S. E. (1984). Psychosocial factors, immunologic mediation, and human susceptibility to infectious diseases: how much do we know?. *Psychological Bulletin*, 95(1), 78-108.
- Jemmott, J. B. I., Borysenko, J. Z., Borysenko, M., McClelland, D. C., Chapman, R., Meyer, D., y Benson, H. (1983). Academic stress, power motivation, and decrease in secretion rate of salivarysecretory immunoglobulin A. *Lancet*, 1(8339), 1400-2.
- Jemmott, J. B. I., y Magloire, K. (1988). Academic stress, social support, and secretory immunoglobulin A. *Journal of Personality and Social Psychology*, 55(5), 803-10.
- Jonsdottir, I. H., Hellstrand, K., Thoren, P., y Hoffmann, P. (2000). Enhancement of natural immunity seen after voluntary exercise in rats. Role of central opioid receptors. *Life Sciences*, 66(13), 1231-9.
- Jung, W., y Irwin, M. (1999). Reduction of natural killer cytotoxic activity in major depression: interaction between depression and cigarette smoking. *Psychosomatic Medicine*, 61(3), 263-70.
- Kahan, B. D. (1989). Cyclosporine. *New England Journal of Medicine*, 321(25), 1725-38.
- Kamen-Siegel, L., Rodin, J., Seligman, M. E., y Dwyer, J. (1991). Explanatory style and cell-mediated immunity in elderly men and women. *Health Psychology*, 10(4), 229-35.
- Kang, D. H., Coe, C. L., Karaszewski, J., y McCarthy, D. O. (1998). Relationship of social support to stress responses and immune function in healthy and asthmatic adolescents. *Research in Nursing and Health*, 21(2), 117-28.
- Keller, S., Shiflett, S., Schleiger, S., y Bartlett, J. (1994). Stress, immunity and health. En K. Glaser y J. Kiecolt-Glaser (Eds.), *Handbook of human stress and immunity*. (pp. 217-244). San Diego (etc): Academic Press.
- Keller, S. E., Weiss, J. M., Schleifer, S. J., Miller, N. E., y Stein, M. (1981). Suppression of immunity by stress: effect of a graded series of stressors on lymphocyte stimulation in the rat. *Science*, 213(4514), 1397-400.
- Keller, S. E., Weiss, J. M., Schleifer, S. J., Miller, N. E., y Stein, M. (1983). Stress-induced suppression of immunity in adrenalectomized rats. *Science*, 221(4617), 1301-4.
- Kelley, K. W. (1991). Growth hormone in immunobiology. En R. Ader, D. Felten, y N. Cohen (Eds.), *Psychoneuroimmunology* (Second ed., pp. 377-402). San Diego: Academic Press.
- Kelley, K. W., Dantzer, R., Mormede, P., Salmon, H., y Aynaud, J. M. (1985). Conditioned taste aversion suppresses induction of delayed-type hypersensitivity immune reactions. *Physiology and Behavior*, 34(2), 189-93.
- Kemeny, M. E., Weiner, H., Duran, R., Taylor, S. E., Visscher, B., y Fahey, J. L. (1995). Immune system changes after the death of a partner in HIV-positive gay men. *Psychosomatic Medicine*, 57(6), 547-54.
- Kemeny, M. E., Weiner, H., Taylor, S. E., Schneider, S., Visscher, B., y Fahey, J. L. (1994). Repeated bereavement, depressed mood, and immune parameters in HIV seropositive and seronegative gay men. *Health Psychology*, 13(1), 14-24.
- Kiecolt-Glaser, J. K., Malarkey, W., Cacioppo, J. T., y Glaser, R. (1994). Stressful personal

- relationships: Endocrine and immune function. En R. Glaser y J. K. Kiecolt-Glaser (Eds.), *Handbook of human stress and immunity* (pp. 321-339). San Diego (etc): Academic Press.
- Kiecolt-Glaser, J. K. (1999). Norman Cousins Memorial Lecture 1998. Stress, personal relationships, and immune function: health implications. *Brain Behavior and Immunity*, 13(1), 61-72.
- Kiecolt-Glaser, J. K., Dura, J. R., Speicher, C. E., Trask, O. J., y Glaser, R. (1991). Spousal caregivers of dementia victims: longitudinal changes in immunity and health. *Psychosomatic Medicine*, 53(4), 345-62.
- Kiecolt-Glaser, J. K., Fisher, L. D., Ogrocki, P., Stout, J. C., Speicher, C. E., y Glaser, R. (1987a). Marital quality, marital disruption, and immune function. *Psychosomatic Medicine*, 49(1), 13-34.
- Kiecolt-Glaser, J. K., Garner, W., Speicher, C., Penn, G. M., Holliday, J., y Glaser, R. (1984). Psychosocial modifiers of immunocompetence in medical students. *Psychosomatic Medicine*, 46(1), 7-14.
- Kiecolt-Glaser, J. K., y Glaser, R. (1991). Stress and immune function in humans. En R. Ader, D. Felten, y N. Cohen (Eds.), *Psychoneuroimmunology* (Second ed., pp. 849-867). San Diego: Academic Press.
- Kiecolt-Glaser, J. K., y Glaser, R. (1999). Psychoneuroimmunology and immunotoxicology: implications for carcinogenesis. *Psychosomatic Medicine*, 61(3), 271-2.
- Kiecolt-Glaser, J. K., Glaser, R., Cacioppo, J. T., MacCallum, R. C., Snydersmith, M., Kim, C., y Malarkey, W. B. (1997). Marital conflict in older adults: endocrinological and immunological correlates. *Psychosomatic Medicine*, 59(4), 339-49.
- Kiecolt-Glaser, J. K., Glaser, R., Shuttleworth, E. C., Dyer, C. S., Ogrocki, P., y Speicher, C. E. (1987b). Chronic stress and immunity in family caregivers of Alzheimer's disease victims. *Psychosomatic Medicine*, 49(5), 523-35.
- Kiecolt-Glaser, J. K., Glaser, R., Strain, E. C., Stout, J. C., Tarr, K. L., Holliday, J. E., y Speicher, C. E. (1986). Modulation of cellular immunity in medical students. *Journal of Behavioral Medicine*, 9(1), 5-21.
- Kiecolt-Glaser, J. K., Kennedy, S., Malkoff, S., Fisher, L., Speicher, C. E., y Glaser, R. (1988). Marital discord and immunity in males. *Psychosomatic Medicine*, 50(3), 213-29.
- Kiecolt-Glaser, J. K., Malarkey, W. B., Chee, M., Newton, T., Cacioppo, J. T., Mao, H. Y., y Glaser, R. (1993). Negative behavior during marital conflict is associated with immunological down-regulation. *Psychosomatic Medicine*, 55(5), 395-409.
- Kiecolt-Glaser, J. K., Marucha, P. T., Malarkey, W. B., Mercado, A. M., y Glaser, R. (1995). Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet*, 346(8984), 1194-6.
- Kiecolt-Glaser, J. K., Newton, T., Cacioppo, J. T., MacCallum, R. C., Glaser, R., y Malarkey, W. B. (1996). Marital conflict and endocrine function: are men really more physiologically affected than women?. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 64(2), 324-32.
- Kobasa, S. (1982). Commitment and coping in stress resistance among lawyer. *Journal of Personality and Social Psychology*, 42, 168-177.
- Kobasa, S. C. (1979). Stressful life events, personality, and health: an inquiry into hardiness. *Journal of Personality and Social Psychology*, 37(1), 1-11.
- Kobasa, S. C., Maddi, S. R., y Kahn, S. (1982). Hardiness and health: a prospective study. *Journal of Personality and Social Psychology*, 42(1), 168-77.
- Koolhaas, J., y Bohus, B. (1995). Animal models of stress and immunity. In B. Leonard y K. Miller (Eds.), *Stress, the immune system and psychiatry* (pp. 69-84). Chichester (etc): John Wiley & Sons.
- Krank, M., y MacQueen, G. (1988). Conditioned compensatory responses elicited by environmental signals for cyclophosphamide-induced suppression of antibody production on mice. *Psychobiology*, 6(3), 229-235.

- Kronfol, Z., y House, J. D. (1984). Depression, cortisol, and immune function. *Lancet*, 1(8384), 1026-7.
- Kronfol, Z., y House, J. D. (1989). Lymphocyte mitogenesis, immunoglobulin and complement levels in depressed patients and normal controls. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 80(2), 142-7.
- Kronfol, Z., y Remick, D. G. (2000). Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 157(5), 683-94.
- Kronfol, Z., Silva, J., Jr., Greden, J., Dembinski, S., Gardner, R., y Carroll, B. (1983). Impaired lymphocyte function in depressive illness. *Life Sciences*, 33(3), 241-7.
- Kubitz, K. A., Peavey, B. S., y Moore, B. S. (1986). The effect of daily Hassles of humoral immunity: an interaction moderated by locus of control. *Biofeedback and Self Regulation*, 11(2), 115-23.
- Kusnecov, A. W., Sivyver, M., King, M. G., Husband, A. J., Cripps, A. W., y Clancy, R. L. (1983). Behaviorally conditioned suppression of the immune response by antilymphocyte serum. *Journal of Immunology*, The, 130(5), 2117-20.
- Lain Entralgo, P. (1961). *Enfermedad y Pecado*. Barcelona: Toray.
- Laudenslager, M., y Fleshner, M. (1994). Stress and immunity: of mice, monkeys, models and mechanisms. En R. Glaser y J. K. Kiecolt-Glaser (Eds.), *Handbook of human stress and immunity*. (pp. 161-182). San Diego (etc): Academic Press.
- Laudenslager, M. L., Held, P. E., Boccia, M. L., Reite, M. L., y Cohen, J. J. (1990). Behavioral and immunological consequences of brief mother-infant separation: a species comparison. *Developmental Psychobiology*, 23(3), 247-64.
- Laudenslager, M. L., Ryan, S. M., Drugan, R. C., Hyson, R. L., y Maier, S. F. (1983). Coping and immunosuppression: inescapable but not escapable shock suppresses lymphocyte proliferation. *Science*, 221(4610), 568-70.
- Lazarus, R. (1966). *Psychological stress and the coping process*. New York: McGraw Hill.
- Lazarus, R., y Folkman, S. (1984). *Stress, Appraisal, and Coping*. New York: Springer Publishing.
- Lehrer, S. (1980). Life change and gastric cancer. *Psychosomatic Medicine*, 42(5), 499-502.
- Lekander, M., Fredrikson, M., y Wik, G. (2000). Neuroimmune relations in patients with fibromyalgia: a positron emission tomography study. *Neuroscience Letters*, 282(3), 193-6.
- Lekander, M., Fürst, C. J., Rotstein, S., Blomgren, H., y Fredrikson, M. (1994). Does informed adjuvan placebo chemotherapy for breast cancer elicit immune changes?. *Oncology Reports*, 1, 699-703.
- Lekander, M., Fürst, C. J., Rotstein, S., Blomgren, H., y Fredrikson, M. (1995). Anticipatory immune changes in women treated with chemotherapy for ovarian cancer. *International Journal of Behavioral Medicine*, 2, 1-12.
- Leonard, B. E., y Song, C. (1996). Stress and the immune system in the etiology of anxiety and depression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 54(1), 299-303.
- Leserman, J., Jackson, E. D., Petitto, J. M., Golden, R. N., Silva, S. G., Perkins, D. O., Cai, J., Folds, J. D., y Evans, D. L. (1999). Progression to AIDS: the effects of stress, depressive symptoms, and social support. *Psychosomatic Medicine*, 61(3), 397-406.
- Leserman, J., Petitto, J. M., Golden, R. N., Gaynes, B. N., Gu, H., Perkins, D. O., Silva, S. G., Folds, J. D., y Evans, D. L. (2000). Impact of stressful life events, depression, social support, coping, and cortisol on progression to AIDS. *American Journal of Psychiatry*, 157(8), 1221-8.
- Leserman, J., Petitto, J. M., Perkins, D. O., Folds, J. D., Golden, R. N., y Evans, D. L. (1997). Severe stress, depressive symptoms, and changes in lymphocyte subsets in human immunodeficiency virus-infected men. A 2-year follow-up study. *Archives General Psychiatry*, 54(3), 279-85.
- Levy, S. M., Herberman, R. B., Maluish, A. M., Schlien, B., y Lippman, M. (1985). Prognostic risk

- assessment in primary breast cancer by behavioral and immunological parameters. *Health Psychology*, 4(2), 99-113.
- Levy, S. M., Herberman, R. B., Whiteside, T., Sanzo, K., Lee, J., y Kirkwood, J. (1990). Perceived social support and tumor estrogen/progesterone receptor status as predictors of natural killer cell activity in breast cancer patients. *Psychosomatic Medicine*, 52(1), 73-85.
- Licinio, J., y Frost, P. (2000). The neuroimmune-endocrine axis: pathophysiological implications for the central nervous system cytokines and hypothalamus-pituitary-adrenal hormone dynamics. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 33(10), 1141-8.
- Linn, B. S., Linn, M. W., y Jensen, J. (1982). Degree of depression and immune responsiveness. *Psychosomatic Medicine*, 44, 128-129.
- López-Calderón, A. (1999). Estrés. En J. A. F. Tresguerres (Ed.), *Fisiología humana* (Segunda ed., p. 1111-1120). Madrid: McGraw-Hill-Interamerica.
- Lysle, D. T., Cunnick, J. E., Fowler, H., y Rabin, B. S. (1988). Pavlovian conditioning of shock-induced suppression of lymphocyte reactivity: acquisition, extinction, and preexposure effects. *Life Sciences*, 42(22), 2185-94.
- Lysle, D. T., Lyte, M., Fowler, H., y Rabin, B. S. (1987). Shock-induced modulation of lymphocyte reactivity: suppression, habituation, and recovery. *Life Sciences*, 41(15), 1805-14.
- MacQueen, G., Siegel, S., y Landry, J. (1990). Acquisition and extinction of conditional immunoenhancement following training with cyclophosphamide. *Psychobiology*, 18(3), 287-292.
- MacQueen, G. M., y Siegel, S. (1989). Conditional immunomodulation following training with cyclophosphamide. *Behavioral Neuroscience*, 103(3), 638-47.
- Maes, M., Van der Planken, M., Stevens, W. J., Peeters, D., DeClerck, L. S., Bridts, C. H., Schotte, C., y Cosyns, P. (1992). Leukocytosis, monocytosis and neutrophilia: hallmarks of severe depression. *Journal of Psychiatric Research*, 26(2), 125-34.
- Maier, S. F., y Watkins, L. R. (1995). Intracerebroventricular interleukin-1 receptor antagonist blocks the enhancement of fear conditioning and interference with escape produced by inescapable shock. *Brain Research*, 695(2), 279-82.
- Maier, S. F., y Watkins, L. R. (1998). Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to- brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychological Review*, 105(1), 83-107.
- Maier, S. F., Watkins, L. R., y Fleshner, M. (1994). Psychoneuroimmunology. The interface between behavior, brain, and immunity. *American Psychologist*, 49(12), 1004-17.
- Makino, M., Kitano, Y., Komiyama, C., Hirohashi, M., y Takasuna, K. (2000). Involvement of central opioid systems in human interferon-alpha induced immobility in the mouse forced swimming test. *British Journal of Pharmacology*, 130(6), 1269-74.
- Malarkey, W. B., Kiecolt-Glaser, J. K., Pearl, D., y Glaser, R. (1994). Hostile behavior during marital conflict alters pituitary and adrenal hormones. *Psychosomatic Medicine*, 56(1), 41-51.
- Marks, G., Richardson, J. L., Graham, J. W., y Levine, A. (1986). Role of health locus of control beliefs and expectations of treatment efficacy in adjustment to cancer. *Journal of Personality and Social Psychology*, 51(2), 443-50.
- Marsland, A. L., Manuck, S. B., Fazzari, T. V., Stewart, C. J., y Rabin, B. S. (1995). Stability of individual differences in cellular immune responses to acute psychological stress. *Psychosomatic Medicine*, 57(3), 295-8.
- Marucha, P. T., Kiecolt-Glaser, J. K., y Favagehi, M. (1998). Mucosal wound healing is impaired by examination stress. *Psychosomatic Medicine*, 60(3), 362-5.
- McClelland, D. C. (1989). Motivational factors in health and disease. *American Psychology*, 44(4), 675-83.
- McClelland, D. C., Alexander, C., y Marks, E. (1982). The need for power, stress, immune

- function, and illness among male prisoners. *Journal Abnormal Psychology*, 91(1), 61-70.
- McCrae, R. R. (1984). Situational determinants of coping responses: loss, threat, and challenge. *Journal of Personality and Social Psychology*, 46(4), 919-28.
- McEwen, B. S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *New England Journal of Medicine*, 338(3), 171-9.
- McKenna, M. C., Zevon, M. A., Corn, B., y Rounds, J. (1999). Psychosocial factors and the development of breast cancer: a meta- analysis. *Health Psychology*, 18(5), 520-31.
- McKinnon, W., Weisse, C. S., Reynolds, C. P., Bowles, C. A., y Baum, A. (1989). Chronic stress, leukocyte subpopulations, and humoral response to latent viruses. *Health Psychology*, 8(4), 389-402.
- Metal'nikov, S., y Chorine, V. (1926). Role des reflexes conditionnels dans l'immunité. *Annales de l'Institut Pasteur*, 40, 893-900.
- Metal'nikov, S., y Chorine, V. (1928). Role des reflexes conditionnels dans la formation des anticops. *Comptes Rendus de la Société Biologie*, 102, 133-134.
- Meyer, T. J., y Mark, M. M. (1995). Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments. *Health Psychology*, 14(2), 101-8.
- Michaut, R. J., Dechambre, R. P., Doumerc, S., Lesourd, B., Devillechabrolle, A., y Moulias, R. (1981). Influence of early maternal deprivation on adult humoral immune response in mice. *Physiology and Behavior*, 26(2), 189-91.
- Miller, A. H., Spencer, R. L., McEwen, B. S., y Stein, M. (1993). Depression, adrenal steroids, and the immune system. *Annals of Medicine*, 25(5), 481-7.
- Miller, G. E., Cohen, S., y Herbert, T. B. (1999). Pathways linking major depression and immunity in ambulatory female patients. *Psychosomatic Medicine*, 61(6), 850-60.
- Mills, P. J., Yu, H., Ziegler, M. G., Patterson, T., y Grant, I. (1999). Vulnerable caregivers of patients with Alzheimer's disease have a deficit in circulating CD62L- T lymphocytes. *Psychosomatic Medicine*, 61(2), 168-74.
- Mills, P. J., Ziegler, M. G., Patterson, T., Dimsdale, J. E., Hauger, R., Irwin, M., y Grant, I. (1997). Plasma catecholamine and lymphocyte beta 2-adrenergic receptor alterations in elderly Alzheimer caregivers under stress. *Psychosomatic Medicine*, 59(3), 251-6.
- Morato, E. F., Gerbase-DeLima, M., y Gorczynski, R. M. (1996). Conditioned immunosuppression in orally immunized mice. *Brain Behavior and Immunity*, 10(1), 44-54.
- Moynihan, J. A., y Ader, R. (1996). Psychoneuroimmunology: animal models of disease. *Psychosomatic Medicine*, 58(6), 546-58.
- Mulder, C. L., de Vroome, E. M., van Griensven, G. J., Antoni, M. H., y Sandfort, T. G. (1999). Avoidance as a predictor of the biological course of HIV infection over a 7-year period in gay men. *Health Psychology*, 18(2), 107-13.
- Munck, A., y Guyre, P. M. (1991). Glucocorticoids and immune function. En R. Ader, D. Felten, y N. Cohen (Eds.), *Psychoneuroimmunology* (Second ed., pp. 447-474). San Diego: Academic Press.
- Naliboff, B. D., Benton, D., Solomon, G. F., Morley, J. E., Fahey, J. L., Bloom, E. T., Makinodan, T., y Gilmore, S. L. (1991). Immunological changes in young and old adults during brief laboratory stress. *Psychosomatic Medicine*, 53(2), 121-32.
- Napolitano, F., De Rosa, G., Grasso, F., Migliori, G., y Bordi, A. (1998). Conditioned inhibition of antibody response and CD4 positive cells. *Physiology and Behavior*, 64(3), 395-8.
- Okun, M., Zautra, A., y Robinson, S. (1988). hardiness and health among women with rheumatoid arthritis. *Personality and Individual Differences*, 9(1), 101-107.
- O'Leary, A. (1990). Stress, emotion, and human immune function. *Psychol Bull*, 108(3), 363-82.
- Olf, M., Brosschot, J. F., y Godaert, G. (1993). Coping styles and health. *Personality and Individual Differences*, 15(1), 81-90.
- Ottaway, C. A. (1991). Vasoactive intestinal peptide and immune function. En R. Ader, D. Felten y

- N. Cohen (Eds.), *Psychoneuroimmunology* (Second ed., ). San Diego: Academic Press.
- Overmier, F. B., Patterson, J., y Wielkiewicz, R. M. (1981). Environmental contingencies as sources of stress in animals. En L. Seymour y U. C. Holger (Eds.), *Coping and Health* (pp. 1-38). New York: Plenum Press.
- Padgett, D. A., Marucha, P. T., y Sheridan, J. F. (1998). Restraint stress slows cutaneous wound healing in mice. *Brain Behavior and Immunity*, 12(1), 64-73.
- Pennebaker, J. W., Kiecolt-Glaser, J. K., y Glaser, R. (1988). Disclosure of traumas and immune function: health implications for psychotherapy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56(2), 239-45.
- Pennisi, E. (1997). Neuroimmunology. Tracing molecules that make the brain-body connection. *Science*, 275(5302), 930-1.
- Perry, S., Fishman, B., Jacobsberg, L., y Frances, A. (1992). Relationships over 1 year between lymphocyte subsets and psychosocial variables among adults with infection by human immunodeficiency virus. *Archives of General Psychiatry*, 49(5), 396-401.
- Peters, M. L., Godaert, G. L., Ballieux, R. E., Brosschot, J. F., Sweep, F. C., Swinkels, L. M., van Vliet, M., y Heijnen, C. J. (1999). Immune responses to experimental stress: effects of mental effort and uncontrollability. *Psychosomatic Medicine*, 61(4), 513-24.
- Peterson, C., y Seligman, M. E. (1987). Explanatory style and illness. *Journal of Personality*, 55(2), 237-65.
- Peterson, C., Seligman, M. E., y Vaillant, G. E. (1988). Pessimistic explanatory style is a risk factor for physical illness: a thirty-five-year longitudinal study. *Journal of Personality and Social Psychology*, 55(1), 23-7.
- Plata-Salaman, C. R., Oomura, Y., y Kai, Y. (1988). Tumor necrosis factor and interleukin-1 beta: suppression of food intake by direct action in the central nervous system. *Brain Research*, 448(1), 106-14.
- Raab, A., Dantzer, R., Michaud, B., Mormede, P., Taghzouti, K., Simon, H., y Le Moal, M. (1986). Behavioural, physiological and immunological consequences of social status and aggression in chronically coexisting resident-intruder dyads of male rats. *Physiology and Behavior*, 36(2), 223-8.
- Rabin, B. S. (1999). *Stress, Immune function and health*. New York: Wiley-Liss.
- Rabkin, J. G., y Struening, E. L. (1976). Live events, stress, and illness. *Science*, 194(4269), 1013-20.
- Ramirez-Amaya, V., Alvarez-Borda, B., Ormsby, C. E., Martinez, R. D., Perez-Montfort, R., y Bermudez-Rattoni, F. (1996). Insular cortex lesions impair the acquisition of conditioned immunosuppression. *Brain Behavior and Immunity*, 10(2), 103-14.
- Rector, N., y Roger, D. (1996). Cognitive style and well-being: A prospective examination. *Personality and Individual Differences*, 21(5), 663-674.
- Reed, G. M., Kemeny, M. E., Taylor, S. E., y Visscher, B. R. (1999). Negative HIV-specific expectancies and AIDS-related bereavement as predictors of symptom onset in asymptomatic HIV-positive gay men. *Health Psychology*, 18(4), 354-63.
- Reed, G. M., Kemeny, M. E., Taylor, S. E., Wang, H. Y., y Visscher, B. R. (1994). Realistic acceptance as a predictor of decreased survival time in gay men with AIDS. *Health Psychology*, 13(4), 299-307.
- Reynaert, C., Janne, P., Bosly, A., Staquet, P., Zdanowicz, N., Vause, M., Chatelain, B., y Lejeune, D. (1995). From health locus of control to immune control: internal locus of control has a buffering effect on natural killer cell activity decrease in major depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 92(4), 294-300.
- Reynolds, P., y Kaplan, G. A. (1990). Social connections and risk for cancer: prospective evidence from the Alameda County Study. *Behavioral Medicine*, 16(3), 101-10.
- Riley, V. (1981). Psychoneuroendocrine influences on immunocompetence and neoplasia. *Science*,

212(4499), 1100-9.

- Rinner, I., Schauenstein, K., Mangge, H., Porta, S., y Kvetnansky, R. (1992). Opposite effects of mild and severe stress on in vitro activation of rat peripheral blood lymphocytes. *Brain Behavior and Immunity*, 6(2), 130-40.
- Roitt, I., Brostoff, J., y Male, D. (1997). *Inmunología* (Cuarta ed.). Madrid (etc): Harcourt Brace.
- Rosch, P. J. (1996). Stress and cancer: Disorders of communication, control and civilization. En C. L. Cooper (Ed.), *Handbook of stress, medicine, and health* (pp. 27-60). Boca Ratón, Florida: CRC Press.
- Roth, S., y Cohen, L. J. (1986). Approach, avoidance, and coping with stress. *Am Psychol*, 41(7), 813-9.
- Rotter, J. B. (1966). Generalized expectancies for internal versus external control of reinforcement. *Psychological Monographs: General and Applied*, 80(1), 1-28.
- Roudebush, R. E., y Bryant, H. U. (1991). Conditioned immunosuppression of a murine delayed type hypersensitivity response: dissociation from corticosterone elevation. *Brain Behavior and Immunity*, 5(3), 308-17.
- Sandler, I. N., y Lakey, B. (1982). Locus of control as a stress moderator: the role of control perceptions and social support. *American Journal of Community Psychology*, 10(1), 65-80.
- Schedlowski, M., Hosch, W., Oberbeck, R., Benschop, R. J., Jacobs, R., Raab, H. R., y Schmidt, R. E. (1996). Catecholamines modulate human NK cell circulation and function via spleen-independent beta 2-adrenergic mechanisms. *Journal of Immunology, The*, 156(1), 93-9.
- Scheier, M. F., y Carver, C. S. (1987). Dispositional optimism and physical well-being: the influence of generalized outcome expectancies on health. *Journal of Personality*, 55(2), 169-210.
- Scheier, M. F., Weintraub, J. K., y Carver, C. S. (1986). Coping with stress: divergent strategies of optimists and pessimists. *Journal of Personality and Social Psychology*, 51(6), 1257-64.
- Schleifer, S. J., Keller, S. E., y Bartlett, J. A. (1999). Depression and immunity: clinical factors and therapeutic course. *Psychiatry Research*, 85(1), 63-9.
- Schleifer, S. J., Keller, S. E., Bartlett, J. A., Eckholdt, H. M., y Delaney, B. R. (1996). Immunity in young adults with major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 153(4), 477-482.
- Schleifer, S. J., Keller, S. E., Camerino, M., Thornton, J. C., y Stein, M. (1983). Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement. *Jama*, 250(3), 374-7.
- Schleifer, S. J., Keller, S. E., Meyerson, A. T., Raskin, M. J., Davis, K. L., y Stein, M. (1984). Lymphocyte function in major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 41(5), 484-6.
- Schleifer, S. T., Keller, S. E., Bond, R. N., Cohen, J., y Stein, M. (1989). Major depressive disorder and immunity. Role of age, sex, severity, and hospitalization. *Archives of General Psychiatry*, 46(1), 81-87.
- Seegerstrom, S. C., Glover, D. A., Craske, M. G., y Fahey, J. L. (1999). Worry affects the immune response to phobic fear. *Brain Behavior and Immunity*, 13(2), 80-92.
- Seegerstrom, S. C., Solomon, G. F., Kemeny, M. E., y Fahey, J. L. (1998a). Relationship of worry to immune sequelae of the Northridge earthquake. *Journal of Behavioral Medicine*, 21(5), 433-50.
- Seegerstrom, S. C., Taylor, S. E., Kemeny, M. E., y Fahey, J. L. (1998b). Optimism is associated with mood, coping, and immune change in response to stress. *Journal of Personality and Social Psychology*, 74(6), 1646-55.
- Seligman, M. E., Abramson, L. Y., Semmel, A., y von Baeyer, C. (1979). Depressive attributional style. *Journal of Abnormal Psychology*, 88(3), 242-7.
- Selye, H. (1983). The stress concept: Past, present, and future. En C. L. Cooper (Ed.), *Stress Research: issues for the eighties* (pp. 1-20). Chichester (etc): John Wiley & Sons.

- Selye, H. (1985). History and present status of the stress concept. En A. Monat y R. Lazarus (Eds.), *Stress and Coping, an anthology* (Second ed., ). New York: Columbia University Press.
- Shepperd, J. A., y Kashani, J. H. (1991). The relationship of hardiness, gender, and stress to health outcomes in adolescents. *Journal of Personality*, 59(4), 747-68.
- Shintani, F., Nakaki, T., Kanba, S., Sato, K., Yagi, G., Shiozawa, M., Aiso, S., Kato, R., y Asai, M. (1995). Involvement of interleukin-1 in immobilization stress-induced increase in plasma adrenocorticotrophic hormone and in release of hypothalamic monoamines in the rat. *Journal of Neuroscience, The*, 15(3 Pt 1), 1961-70.
- Sieber, W. J., Rodin, J., Larson, L., Ortega, S., Cummings, N., Levy, S., Whiteside, T., y Herberman, R. (1992). Modulation of human natural killer cell activity by exposure to uncontrollable stress. *Brain Behavior and Immunity*, 6(2), 141-56.
- Singer, C., y Underwood, A. (1966). *Breve historia de la medicina*. Madrid: Guadarrama.
- Sklar, L. S., y Anisman, H. (1981). Stress and cancer. *Psychological Bulletin*, 89(3), 369-406.
- Smith, G. R., Jr., y McDaniel, S. M. (1983). Psychologically mediated effect on the delayed hypersensitivity reaction to tuberculin in humans. *Psychosomatic Medicine*, 45(1), 65-70.
- Soderstrom, M., Dolbier, C., Leiferman, J., y Steinhardt, M. (2000). The relationship of hardiness, coping strategies, and perceived stress to symptoms of illness. *Journal of Behavioral Medicine*, 23(3), 311-28.
- Solomon, G. F. (1981). Emotional and personality factors in the onset and course of autoimmune disease, particularly rheumatoid arthritis. En R. A. Ader (Ed.), *Psychoneuroimmunology*. New York: Academic Press.
- Solomon, G. F. (1993). Whither psychoneuroimmunology? A new era of immunology, of psychosomatic medicine, and of neuroscience. *Brain Behavior and Immunity*, 7(4), 352-66.
- Solomon, G. F. (1999). Immune and nervous system interactions: An analytic bibliography supporting postulates on communication links, similarities, and implications. The Fund for Psychoneuroimmunology.
- Solomon, G. F., Ironson, G. H., y Balbin, E. G. (2000). Psychoneuroimmunology and HIV/AIDS : Manuscript Provider for the Author.
- Solomon, G. F., Kemeny, M. E., y Temoshok, L. (1991). Psychoneuroimmunologic aspects of human immunodeficiency virus infection. En R. Ader, D. Felten y N. Cohen (Eds.), *Psychoneuroimmunology* (Second ed., pp. 1081-1113). San Diego: Academic Press.
- Solomon, G. F., Segerstrom, S. C., Grohr, P., Kemeny, M., y Fahey, J. (1997). Shaking up immunity: psychological and immunologic changes after a natural disaster. *Psychosomatic Medicine*, 59(2), 114-27.
- Solvason, H. B., Ghanta, V. K., y Hiramoto, R. N. (1988). Conditioned augmentation of natural killer cell activity. Independence from nociceptive effects and dependence on interferon-beta. *Journal of Immunology, The*, 140(2), 661-5.
- Solvason, H. B., Ghanta, V. K., Soong, S. J., Rogers, C. F., Hsueh, C. M., Hiramoto, N. S., y Hiramoto, R. N. (1992). A simple, single, trial-learning paradigm for conditioned increase in natural killer cell activity. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 199(2), 199-203.
- Spiegel, D., Bloom, J. R., Kraemer, H. C., y Gottheil, E. (1989). Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet*, 2(8668), 888-91.
- Stefanski, V., y Ben-Eliyahu, S. (1996). Social confrontation and tumor metastasis in rats: defeat and beta- adrenergic mechanisms. *Physiology and Behavior*, 60(1), 277-82.
- Stefanski, V., y Engler, H. (1998). Effects of acute and chronic social stress on blood cellular immunity in rats. *Physiology and Behavior*, 64(5), 733-41.
- Stefanski, V., Solomon, G. F., Kling, A. S., Thomas, J., y Plaeger, S. (1996). Impact of social confrontation on rat CD4 T cells bearing different CD45R isoforms. *Brain Behavior and Immunity*, 10(4), 364-79.



- Stefulj, J., Jernej, B., Cicin-Sain, L., Rinner, I., y Schauenstein, K. (2000). mRNA expression of serotonin receptors in cells of the immune tissues of the rat. *Brain Behavior and Immunity*, 14(3), 219-24.
- Stein, M., Miller, A., y Trestman, R. (1991a). Depression and the immune system. En R. Ader, D. Felten y N. Cohen (Eds.), *Psychoneuroimmunology* (Second ed., pp. 897-930). San Diego: Academic Press.
- Stein, M., Miller, A. H., y Trestman, R. L. (1991b). Depression, the immune system, and health and illness. Findings in search of meaning. *Archives of General Psychiatry*, 48(2), 171-7.
- Steplewski, Z., y Vogel, W. H. (1986). Total leukocytes, T cell subpopulation and natural killer (NK) cell activity in rats exposed to restraint stress. *Life Sciences*, 38(26), 2419-27.
- Stockhorst, U., Spennes-Saleh, S., Korholz, D., Gobel, U., Schneider, M. E., Steingruber, H. J., y Klosterhalfen, S. (2000). Anticipatory symptoms and anticipatory immune responses in pediatric cancer patients receiving chemotherapy: features of a classically conditioned response?. *Brain Behavior and Immunity*, 14(3), 198-218.
- Summers, J., Robinson, R., Capps, L., Zisook, S., Atkinson, J. H., McCutchan, E., McCutchan, J. A., Deutsch, R., Patterson, T., y Grant, I. (2000). The influence of HIV-related support groups on survival in women who lived with HIV. A pilot study. *Psychosomatics*, 41(3), 262-8.
- Theorell, T., Orth-Gomer, K., y Eneroth, P. (1990). Slow-reacting immunoglobulin in relation to social support and changes in job strain: a preliminary note. *Psychosomatic Medicine*, 52(5), 511-6.
- Trujillo, H.M. (1994). Tolerancia a las drogas y condicionamiento clásico. *Psicología Conductual*, 2, 43-69.
- Trujillo, H.M. (1997). Effect of the addictive history on the direction of the conditioned responses anticipatory to the effects of the heroin. *Psychology in Spain*, 1, 45-54.
- Turnbull, A. V., y Rivier, C. (1995). Regulation of the HPA axis by cytokines. *Brain Behavior and Immunity*, 9(4), 253-75.
- Uchino, B. N., Cacioppo, J. T., y Kiecolt-Glaser, J. K. (1996). The relationship between social support and physiological processes: a review with emphasis on underlying mechanisms and implications for health. *Psychological Bulletin*, 119(3), 488-531.
- Uchino, B. N., Kiecolt-Glaser, J. K., y Cacioppo, J. T. (1992). Age-related changes in cardiovascular response as a function of a chronic stressor and social support. *Journal of Personality and Social Psychology*, 63(5), 839-46.
- Ursano, R. J. (1997). Disaster: stress, immunologic function, and health behavior. *Psychosomatic Medicine*, 59(2), 142-3.
- Van der Pompe, G., Duivenvoorden, H. J., Antoni, M. H., Visser, A., y Heijnen, C. J. (1997). Effectiveness of a short-term group psychotherapy program on endocrine and immune function in breast cancer patients: an exploratory study. *Journal of Psychosomatic Research*, 42(5), 453-66.
- Vedhara, K., Cox, N. K., Wilcock, G. K., Perks, P., Hunt, M., Anderson, S., Lightman, S. L., y Shanks, N. M. (1999). Chronic stress in elderly carers of dementia patients and antibody response to influenza vaccination. *Lancet*, 353(9153), 627-31.
- Visintainer, M., Volpicelli, J., y Seligman, M. (1982). Tumor rejection in rats after inescapable or escapable shock. *Science*, 216(April), 437-439.
- Wakao, K., Matsuzaki, I., Terao, K., Inoue-Murayama, M., Shimojo, N., y Murayama, Y. (2000). Involvement of granzyme B expression in the enhancement of natural killer activity by beta-endorphin. *Brain Behavior and Immunity*, 14(1), 27-40.
- Watkins, L. R., y Maier, S. F. (2000). The pain of being sick: implications of immune-to-brain communication for understanding pain. *Annual Review of Psychology*, 51, 29-57.
- Watkins, L. R., Maier, S. F., y Goehler, L. E. (1995). Cytokine-to-brain communication: a review y

- analysis of alternative mechanisms. *Life Sciences*, 57(11), 1011-26.
- Watkins, L. R., Wiertelak, E. P., Goehler, L. E., Mooney-Heiberger, K., Martinez, J., Furness, L., Smith, K. P., y Maier, S. F. (1994). Neurocircuitry of illness-induced hyperalgesia. *Brain Research*, 639(2), 283-99.
- Weinberger, D. A., Schwartz, G. E., y Davidson, R. J. (1979). Low-anxious, high-anxious, and repressive coping styles: psychometric patterns and behavioral and physiological responses to stress. *Journal of Abnormal Psychology*, 88(4), 369-80.
- Weisse, C. S. (1992). Depression and immunocompetence: a review of the literature. *Psychological Bulletin*, 111(3), 475-89.
- Wiedenfeld, S. A., O'Leary, A., Bandura, A., Brown, S., Levine, S., y Raska, K. (1990). Impact of perceived self-efficacy in coping with stressors on components of the immune system. *Journal of Personality and Social Psychology*, 59(5), 1082-94.
- Wik, G., Lekander, M., y Fredrikson, M. (1998). Human brain-immune relationships: a PET study. *Brain Behavior and Immunity*, 12(3), 242-6.
- Willemsen, G., Ring, C., McKeever, S., y Carroll, D. (2000). Secretory immunoglobulin A and cardiovascular activity during mental arithmetic: effects of task difficulty and task order. *Biological Psychology*, 52(2), 127-41.
- Woiciechowsky, C., Schoning, B., Daberkow, N., Asche, K., Stoltenburg, G., Lanksch, W. R., y Volk, H. D. (1999). Brain-IL-1beta induces local inflammation but systemic anti-inflammatory response through stimulation of both hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympathetic nervous system. *Brain Research*, 816(2), 563-71.
- Zha, H., Ding, G., y Fan, S. (1992). Serum factor(s) induced by restraint stress in mice and rats suppresses lymphocyte proliferation. *Brain Behavior and Immunity*, 6(1), 18-31.