

PSICONEUROINMUNOLOGÍA: EFECTOS DEL ESTRÉS PSICOLÓGICO SOBRE LA FUNCIÓN INMUNE EN SUJETOS HUMANOS SANOS

F. Xavier Borràs*

Universidad Autónoma de Barcelona

Resumen: La psiconeuroinmunología constituye un nuevo campo interdisciplinario que estudia las interacciones entre la conducta, el cerebro y el sistema inmune. Tras describir brevemente el funcionamiento del sistema inmune y las pruebas más utilizadas para su medición, se revisan las principales vías de interconexión entre el sistema nervioso central y el sistema inmune. Estas conexiones hacen posible, en último término, una influencia del estrés psicológico sobre la función inmune. Los trabajos realizados con sujetos humanos sanos que experimentan acontecimientos estresores naturales de distinta intensidad y duración muestran diversas alteraciones de la competencia inmune, como una menor respuesta proliferativa de los linfocitos T, una menor actividad de las células NK (*natural killer*) y una elevación de los títulos de anticuerpos a los virus herpes latentes. Aunque estas alteraciones podrían suponer un aumento de la vulnerabilidad a las enfermedades infecciosas y el cáncer, estas implicaciones clínicas no ha sido todavía sólidamente establecidas en la actualidad.

Palabras Clave: Conexiones SNC-sistema inmune; Emoción; Estrés, Evaluación inmune; Neuroinmunomodulación; Psiconeuroinmunología; Sistema Inmune.

Abstract: Psychoneuroimmunology constitutes a new interdisciplinary field that studies interactions between behaviour, brain, and the immune system. After a brief description of the functioning of the immune system and the assays employed for its measurement, the main ways of intercommunication between the central nervous system and the immune system are reviewed. These connections make possible an influence of psychological stress on the immune function. The works made with healthy human subjects experiencing naturalistic stressors of varying intensity and duration show several alterations in immune competence, such as a minor T-lymphocytes proliferative response, a minor natural killer cell activity, and an elevation of antibody titers against latent herpesvirus. These alterations could increase the vulnerability of the organism to infectious diseases and cancer, but such clinical implications have not yet been firmly established.

Key words: CNS-immune system interactions; Emotion; Immune assays; Immune system; Neuroimmunomodulation; Psychoneuroimmunology; Stress.

Title: *Psychoneuroimmunology: psychological stress effects on the immune function in healthy human subjects*

Introducción

El objetivo de este artículo es revisar el nuevo campo interdisciplinario de la psiconeuroinmunología, que, nacido hacia mediados de los años setenta, ha venido desarrollándose de forma especialmente intensiva a lo largo de los diez últimos años. La psiconeuroinmunología estudia las interacciones

que se dan entre la conducta, el cerebro y el sistema inmune -el sistema de defensas del organismo para hacer frente a las agresiones de agentes infecciosos, células neoplásicas, etc.-. Dentro de este contexto, los procesos psicológicos que han recibido una mayor atención han sido el aprendizaje -en particular el condicionamiento clásico- y la emoción -especialmente el estrés y la depresión-. En el presente artículo nos centraremos en los trabajos que han examinado *los efectos moduladores del estrés psicológico sobre el funciona-*

* Dirigir la correspondencia a: Dr. F.Xavier Borràs. Unitat de Psicologia Bàsica. Facultat de Psicologia. Universitat Autònoma de Barcelona. Apartado, 29. 08193 Bellaterra (Barcelona)

© Copyright 1995: de los Editores de **Ansiedad y Estrés**
Artículo recibido: 9-5-95, aceptado: 22-6-95.

miento del sistema inmune en sujetos humanos sanos. En otros trabajos el lector podrá extender el estudio de estas influencias a pacientes con diversas patologías, como las enfermedades infecciosas (Cohen y Williamson, 1991) y el SIDA (Antoni, Schneiderman, Fletcher, Goldstein, Ironson y Laperriere, 1990; Kemeny, 1994; Kiecolt-Glaser y Glaser, 1988a; Solomon, Kemeny y Temoshok, 1991; Temoshok, 1993) o el cáncer (Anderesen, Kiecolt-Glaser y Glaser, 1994; Bauer, 1994), así como revisar los resultados de las investigaciones que han empezado a tratar de mejorar la competencia inmunológica mediante estrategias de intervención psicológica (Bayés y Borràs, en prensa; Hall y O'Grady, 1991; Kiecolt-Glaser y Glaser, 1992; Schulz y Schulz, 1992; Van Rood, Bogaards, Goulmy y van Houwelingen, 1993). Tampoco trataremos en esta revisión el aprendizaje y condicionamiento de respuestas inmunes (Ader y Cohen, 1985, 1991, 1993; Bayés y Borràs, en prensa; Borràs, 1994a) ni los efectos de la depresión sobre la función inmune (Herbert y Cohen, 1993a; Stein, Miller y Trestman, 1991; Weisse, 1992).

La visión tradicional del funcionamiento del sistema inmune, sostenida hasta fechas recientes, consideraba a éste un sistema cerrado que ejecuta sus funciones de manera autónoma y aislada. No obstante, la investigación en psiconeuroinmunología ha puesto de manifiesto que el sistema nervioso central participa en los procesos inmunes, coordinando y controlando diversos aspectos de los mismos, para lo cual, a su vez, recibe información acerca del estado inmunológico. Como consecuencia de estos descubrimientos, la psiconeuroinmunología ha supuesto ampliar la concepción previa del funcionamiento del sistema inmune para incluir la existencia de vías bidireccionales de comunicación entre los sistemas nervioso e inmune, así como las implicaciones conductuales de estas interacciones (Ader, Cohen y Felten, 1995). Estas implicaciones

conductuales suponen la posibilidad de que los factores psicológicos puedan influenciar, a través de la actividad neural, los procesos inmunes, e, inversamente, la posibilidad de que los procesos inmunes puedan afectar la conducta, los estados de ánimo, las emociones y los pensamientos a través de cambios en la función neural (Maier, Watkins y Fleshner, 1994).

El Sistema Inmune

Puesto que habitualmente los psicólogos no disponemos de un conocimiento acerca del funcionamiento del sistema inmune y de los métodos utilizados para su medición, puede ser útil que empecemos con una breve descripción de estos aspectos. Si el lector desea ampliar lo que aquí diremos, puede consultar las introducciones de los artículos de Calabrese, Kling y Gold (1987), Geiser (1989), Herbert y Cohen (1993b), Maier et al. (1994) y O'Leary (1990), el trabajo de Borràs (1990) y los manuales de Peña (1993) y de Roitt, Brostoff y Male (1993).

Funcionamiento del sistema inmune

El sistema inmune es el sistema de defensa del organismo contra microorganismos patógenos invasores (como virus o bacterias) y tumores, a los cuales se encarga de identificar y eliminar. Para llevar a cabo estas funciones, el sistema inmune requiere la acción coordinada de diferentes tipos de células que interactúan entre sí. Uno de estos tipos de células, las células T, proceden de células progenitoras de la médula ósea que migran y maduran en el timo, desde el cual son liberadas a la circulación sanguínea y linfática. También se encuentran en los órganos linfoides secundarios, como los nódulos linfáticos y el bazo. Cada célula T posee en su superficie receptores que le permiten identificar de manera específica un determinado antígeno (sustancia extraña o patógeno). Existen alrededor de 10^{15} receptores diferentes, pero cada célula T

posee un único tipo determinado de receptor. Cuando una célula T reconoce aquel antígeno para el que cuenta con receptores específicos en su membrana, se activa. Existen, sin embargo, distintos tipos de células T. Las células T cooperadoras (*helper*) que han sido activadas por un antígeno segregan interleucina-2 (IL-2, una citocina o linfocina, sustancias químicas solubles que las células inmunes utilizan para comunicarse y regular el desarrollo de las respuestas inmunes). La IL-2 estimula entonces la proliferación y maduración de otro tipo de células T, las células T citotóxicas, pero sólo de aquéllas que, por poseer también receptores específicos para el antígeno invasor, son capaces de destruirlo. Para que este proceso, que va de la detección de un patógeno hasta su eliminación, tenga lugar, deben transcurrir varios días. El tipo de respuesta que hemos descrito hasta aquí se denomina inmunidad celular.

Existe otro tipo de linfocitos, las células B, que maduran directamente en la médula ósea. Como las células T, las células B también reconocen cada antígeno particular mediante receptores específicos en su membrana. Cuando son activadas, las células B se dividen y maduran como células B memoria (células de larga vida que pueden reconocer rápidamente al antígeno si éste es reencontrado) o como células B plasmáticas. Este proceso, que también precisa de unos días, es ayudado por diversas linfocinas segregadas por las células T cooperadoras, como los factores de crecimiento de las células B. Las células plasmáticas maduras liberan a la circulación unas moléculas solubles específicas para neutralizar y destruir al antígeno: los anticuerpos. Esta respuesta se denomina inmunidad humoral.

Finalmente, un último tipo de células T, denominadas células T supresoras, se ocupan de inhibir la actividad de las células T y B una vez que se ha hecho frente a la agresión.

Métodos de evaluación de la función inmune

A continuación repasaremos brevemente las pruebas cuantitativas -enumerativas- y cualitativas -funcionales- más frecuentemente utilizadas para evaluar el estado inmune en la investigación psiconeuroinmunológica con sujetos humanos:

1. Cuantificación de tipos celulares en sangre

Mediante técnicas de anticuerpos monoclonales pueden identificarse las principales subpoblaciones de células inmunes: linfocitos T, linfocitos T cooperadores (CD4+), linfocitos T supresores/citotóxicos (ambos CD8+), linfocitos B y células NK. Las células NK (*natural killer*) actúan como un sistema de vigilancia inmunológica contra la aparición de células tumorales o infectadas por virus, a las cuales atacan y destruyen sin necesidad de activación previa y de manera inespecífica, lo cual las diferencia de las células T citotóxicas. El cociente de células CD4+/CD8+ es empleado a veces como un indicador inmunológico numérico global. En personas sanas es, aproximadamente, de 2/1, pudiendo indicar inmunodepresión en caso de ser sensiblemente inferior.

2. Respuesta proliferativa de los linfocitos a la estimulación con mitógenos

En esta técnica se cultivan *in vitro* linfocitos, previamente separados del resto de la sangre, con unas sustancias denominadas mitógenos, que poseen la propiedad de estimular de manera inespecífica la proliferación de los linfocitos. Cuando los linfocitos son puestos en contacto con los mitógenos, por tanto, se activan y proliferan. Esta respuesta pueden medirse de manera indirecta a través del grado de incorporación de un nucleótido marcado radioactivamente (normalmente timidina tritiada), que previamente se ha añadido al medio de cultivo. Los mitógenos más utilizados son la fitohemaglutinina (PHA) y la con-

canavalina A (Con A), que estimulan los linfocitos T, y el *pokeweed* (PWM), que estimulan los linfocitos B y T.

La respuesta de los linfocitos a los mitógenos ha sido, especialmente durante los años setenta y ochenta, una de las pruebas funcionales más empleadas en psiconeuroinmunología (Schulz y Schulz, 1992). Sin embargo, su relevancia clínica ha sido cuestionada por algunos autores (Cohen, 1987a; Darko, Wilson, Gillin y Golshan, 1991; Hall, 1985). Por otro lado, presenta escasa fiabilidad y elevada variabilidad (Fillion, Belles-Isles, Lemyre y Roy, 1994; Maier y Laudenslager, 1988), a la vez que algunas variables extrañas pueden hacer difícil su interpretación (Borràs, 1993, 1994b). Algunos autores han sugerido que la estimulación de los linfocitos con un antígeno específico podría representar una medida alternativa más sensible y relevante (Fillion, Kirouac, Lemyre y Mandeville, 1994; Geiser, 1989).

3. Actividad de las células NK

En esta prueba se incuban células NK con células de una línea tumoral marcadas con un radioisótopo. Posteriormente se mide la radioactividad liberada en el medio de cultivo: cuanto mayor es ésta, mayor la capacidad de las células NK para destruir las células tumorales.

4. Cuantificación de citocinas

A través de nuevas técnicas es posible medir los niveles de interleucinas e interferones, así como de sus receptores, en sangre. En otros casos, se evalúa la capacidad de los linfocitos para sintetizar y liberar linfocinas in vitro, tras ser estimulados con mitógenos.

5. Cuantificación de anticuerpos (inmoglobulinas) totales

Esta prueba proporciona una medición de la inmunidad humoral. De las cinco inmoglobulinas humanas -IgG, IgM, IgA, IgE e IgD-, la IgG es la más abundante, compren-

diendo aproximadamente un 75 % del total de anticuerpos circulantes. La IgA, por su parte, se concentra en los fluidos corporales y protege las entradas mucosas del cuerpo, previniendo las infecciones respiratorias. Aunque la medición de los niveles totales de IgA salival (S-IgA) ha sido muy utilizada en los estudios psiconeuroinmunológicos, a causa de su accesibilidad, ha originado una controversia metodológica (Jemmott y McClelland, 1989; Stone, Cox, Valdimarsdottir y Neale, 1987).

También es posible, en algunos casos, determinar el título o nivel de anticuerpos específicos tras inmunizar o inocular al sujeto in vivo con un determinado antígeno viral o microbiano (la vacuna de la hepatitis B, por ejemplo).

6. Cuantificación de anticuerpos a virus herpes latentes

En esta prueba se evalúa el título de anticuerpos específicos a los virus herpes, como el virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1), que causa resfriados, y el virus de Epstein-Barr (EBV), responsable de la mononucleosis infecciosa. Se trata de virus muy comunes y que tienen la particularidad de que, una vez que el organismo ha estado expuesto a ellos, queda infectado de por vida, aunque normalmente el sistema inmune sea capaz de mantener la infección en estado latente. Si no es así, el virus puede reactivarse. Por tanto, y en contra de lo que podría parecer intuitivamente, la presencia de títulos de anticuerpos altos no indica una respuesta humoral más eficiente, sino que realmente refleja un control deficiente de la inmunidad celular sobre la replicación del virus (Kiecolt-Glaser y Glaser, 1987).

Conexiones entre el Sistema Nervioso y el Sistema Inmune

Como anticipábamos en la introducción, la investigación en psiconeuroinmunología ha puesto de manifiesto la existencia de múltiples vías de comunicación bidireccional entre

el sistema nervioso central y el sistema inmune que, en último término, hacen posible el impacto de los procesos conductuales y psicológicos en la función inmune.

Diversas investigaciones han mostrado que el sistema nervioso autónomo inerva directamente diversos órganos linfoides primarios -el timo y la médula ósea- y secundarios -como el bazo y los nódulos linfáticos-. En estos órganos, los terminales nerviosos simpáticos liberan la catecolamina norepinefrina, para la cual las células inmunes poseen receptores. A través de estas conexiones, el sistema nervioso podría controlar el flujo sanguíneo y el metabolismo celular, afectando así el desarrollo y la migración de los linfocitos. Además, en los órganos inmunes se dan contactos "sinápticos" directos entre terminales nerviosos peptídicos y los propios linfocitos. Los neurotransmisores liberados por estos nervios (sustancia P, somatostatina, péptido intestinal vasoactivo) pueden también difundirse y actuar en lugares alejados, puesto que las células inmunes cuentan con receptores para todas estas sustancias (Felten, 1991; Felten y Felten, 1991). Otros trabajos han demostrado, adicionalmente, que las células microglías del sistema nervioso central pueden producir citocinas (Guilian, Baker, Shih y Lachman, 1986).

Sin embargo, el cerebro también se comunica de manera indirecta con el sistema inmune, a través del control que ejerce sobre la secreción de hormonas por parte de las glándulas endocrinas, las cuales, a través de la circulación general, pueden afectar a los linfocitos. Veamos un ejemplo de especial significación para nosotros más adelante: bajo circunstancias estresoras, las células del hipotálamo segregan factor liberador de corticotropina (CRF). Cuando esta hormona llega a la glándula pituitaria, hace que ésta sintetice y libere hormona adrenocorticotropa (ACTH). A través de la circulación sanguínea, el ACTH alcanza entonces la corteza de las glándulas adrenales, causando la liberación de glucocor-

ticoides, hormonas esteroides, como el cortisol, responsables de muchos de los efectos corporales asociados a las situaciones de estrés y descritos originalmente por Selye. Las células T y B poseen en su superficie receptores para éstas y otras muchas hormonas y neuropéptidos liberados a través de una secuencia similar a la descrita: hormona del crecimiento (Kelley, 1991), prolactina (Bernton, Bryant y Holaday, 1991), endorfinas y encefalinas (Heijnen, Kavelaars y Ballieux, 1991), etc. (Cfr. Ader y Cohen, 1993; Dantzer y Kelley, 1989; Daruna y Morgan, 1990; Plaut, 1987). Los estresores también originan la activación del sistema nervioso simpático, que induce a la médula de las glándulas suprarrenales a segregar catecolaminas (norepinefrina y epinefrina) en la sangre, responsables de la clásica respuesta de "lucha o huida" descrita por Cannon. Nuevamente, los linfocitos tienen receptores que les hacen sensibles a estas hormonas.

Es importante subrayar que la investigación ha mostrado que el sistema nervioso realmente utiliza en condiciones normales estas conexiones anatómicas y bioquímicas para participar en el control de la función inmune. En este sentido, la lesión o estimulación de determinadas áreas y vías neurales -como el hipotálamo, el sistema límbico, el sistema nervioso autónomo y la corteza cerebral-, así como la estimulación o el bloqueo farmacológico de los receptores linfocitarios, alteran el curso de las respuestas inmunes (Felten, Cohen, Ader, Felten, Carlson y Roszman, 1991; Renoux y Bizierre, 1991). Es destacable el hecho de que el hipotálamo, que tiene una importancia fundamental en el control neural de los procesos viscerales en general, también parece tener un papel esencial en la regulación de los procesos inmunes.

Hasta aquí hemos señalado diversas vías a través de las cuales el sistema nervioso central afecta la actividad inmune. Sin embargo, como hemos dicho en repetidas ocasiones, estas

influencias son bidireccionales, de manera que también la actividad eléctrica y química del hipotálamo, o la actividad pituitario-adrenal y simpática, por ejemplo, resultan afectadas por el curso de la respuesta inmune a una estimulación antigénica (Besedovski y del Rey, 1991). De igual forma que las células nerviosas y endocrinas liberan sustancias transmisoras para las cuales las células inmunes poseen receptores, también las células nerviosas cuentan con receptores para las sustancias "inmunotransmisoras" que son liberadas por los leucocitos, entre las cuales se encuentran interleucinas, interferones e, incluso, neuropéptidos (Blalock, 1989; Carr y Blalock, 1991).

Estrés y Función Inmune

Si, como hemos visto hasta este momento, el sistema nervioso puede afectar al sistema inmune, de este hecho parece desprenderse la posibilidad de que los acontecimientos psicológicos, expresados como actividad neural, puedan modular de alguna forma la inmunidad. Dentro de los aspectos psicológicos, el estrés ha ocupado un lugar prioritario en la investigación psiconeuroinmunológica. La hipótesis general sostendría que la exposición a acontecimientos o circunstancias vitales estresoras puede interferir el funcionamiento del sistema inmune, aumentando la vulnerabilidad del organismo a la enfermedad (e.g., Jemmott y Locke, 1984). Esta hipótesis trataría de explicar, siquiera parcialmente, las numerosas observaciones epidemiológicas que sugieren una relación entre la ocurrencia de acontecimientos estresores psicosociales y el inicio y progresión de diversas enfermedades, entre ellas las enfermedades infecciosas y neoplásicas (Cfr. Cohen y Williamson, 1991).

No nos ocuparemos aquí de las numerosas investigaciones que se han llevado a cabo con animales. Digamos, en todo caso, que estos trabajos muestran los efectos, en general supresores, de una amplia variedad de

estresores físicos y psicosociales, agudos y crónicos, sobre diferentes aspectos de la inmunidad celular y humoral. Debemos precisar, sin embargo, que aspectos como la calidad -el tipo- y la cantidad -la intensidad, duración, frecuencia y número de sesiones- del estresor, así como el parámetro inmune que se evalúa y cuándo se evalúa, afectan de forma decisiva la dirección, magnitud y duración de los cambios que se obtienen, poniendo de manifiesto la necesidad de estudios paramétricos que manipulen experimentalmente estas variables (Cfr. Ader y Cohen, 1993; Maier et al., 1994).

La mayor parte de los trabajos llevados a cabo con sujetos humanos han consistido en investigaciones cuasi experimentales de campo, en el medio natural. En ellas, el estrés ha sido analizado habitualmente en función de los estresores ambientales naturales, aunque incluyendo, en algunos casos, evaluaciones del estado psicológico de estrés o de la evaluación cognitiva mediadora (Fillion, Kirouac et al., 1994). Puesto que éste ha sido el enfoque dominante, organizaremos nuestra discusión en torno a los distintos estresores que han sido estudiados. Mencionemos, no obstante, que recientemente se ha iniciado una interesante línea de investigación que trata de inducir experimentalmente estados emocionales en el laboratorio, evaluando sus repercusiones inmunes a corto plazo (Kiecolt-Glaser, Cacioppo, Malarkey y Glaser, 1992).

Anticipación de un diagnóstico

Las personas que esperan conocer los resultados de una prueba indicativa de padecer una enfermedad grave pueden considerarse sujetas a un estresor agudo, dado el carácter discreto, súbito y novedoso que normalmente tiene esta situación. Ironson, Laperriere, Antoni et al. (1990) han observado que las personas que esperan un diagnóstico de su estado sérico de anticuerpos al virus de inmunodeficiencia humana (VIH) presentan una supre-

sión de la respuesta de los linfocitos T a la PHA. Tras la notificación del diagnóstico, las estrategias de afrontamiento adoptadas frente al mismo -particularmente la negación y la evitación cognitiva- aparecen relacionadas con la respuesta a la PHA (Antoni, August, Laperriere et al., 1991; Ironson et al., 1990). De manera similar, las mujeres que, tras comunicárseles un diagnóstico de cáncer de mama, muestran una mayor dificultad de adaptación a la enfermedad y que reaccionan con un estado psicológico de fatiga, malestar (distress) y depresión, muestran una menor respuesta linfocitaria a la PHA y a la Con A y una menor actividad de las células NK (Biondi, Pancheri y Costugno, 1987; Fillion, 1993, Cfr. Fillion, Kirouac et al., 1994; Levy, Herberman, Lippman y d'Angelo, 1987; Levy, Herberman, Maluish, Schlien y Lipman, 1985).

Exámenes universitarios

En contraste con el anuncio de un diagnóstico de enfermedad grave, los exámenes académicos constituyen, en principio, una situación de potencial estrés psicológico mucho más habitual y menos aversiva para un estudiante universitario. Muchas investigaciones -entre las cuales destacan las del grupo liderado por Glaser y Kiecolt-Glaser, sin duda uno de los más activos en el estudio de las relaciones entre el estrés y la inmunidad en humanos (Glaser y Kiecolt-Glaser, 1994)- se han interesado por las posibles repercusiones inmunológicas de los exámenes universitarios. Tratando de resumir sus hallazgos, podemos destacar que, en comparación con determinaciones basales previas, durante los períodos de exámenes se observan:

- a) una disminución de los números de linfocitos T totales, CD4+y CD8+, así como de los cocientes CD4+/CD8+ (Glaser, Kiecolt-Glaser, Stout, Tarr, Speicher y Holliday, 1985; Halvorsen y Vassend, 1987; Kiecolt-Glaser, Glaser, Strain et al., 1986), aunque debe señalarse que éste es uno de los resultados menos consistentes de los que mencionaremos (e.g., Dorian, Garfinkel, Brown, Shore, Gladman y Keystone, 1982);
- b) una disminución de la respuesta de los linfocitos T a los mitógenos PHA y Con A (Dorian et al., 1982; Glaser, Kiecolt-Glaser, Stout et al., 1985; Halvorsen y Vassend, 1987), que podría tener uno de sus mecanismos de explicación en los cambios concomitantes que se observan en los niveles plasmáticos e intracelulares de AMP cíclico (Glaser, Rice, Sheridan et al., 1987);
- c) una disminución de la respuesta de los linfocitos a un antígeno específico, el virus EBV (Glaser, Pearson, Bonneau, Esterling, Atkinson y Kiecolt-Glaser, 1993);
- d) una reducción del número y de la actividad lítica de las células NK (Glaser, Rice, Speicher, Stout y Kiecolt-Glaser, 1986; Kiecolt-Glaser, Garner, Speicher, Penn, Holliday y Glaser, 1984; Kiecolt-Glaser et al., 1986), que podría estar relacionada con la disminución pronunciada que se observa de manera coincidente en la producción de interferón, ya que éste regula el crecimiento y la actividad de las células NK. Los valores de la producción de interferón durante los exámenes tan sólo alcanzan de un 4 a 5 % en relación con los niveles basales (Glaser, Rice et al., 1986);
- e) una disminución de la producción de IL-2 y de sus receptores (Glaser, Kennedy, Lafuse et al., 1990; Halvorsen y Vassend, 1987);
- f) alteraciones en apoptosis -un fenómeno de suicidio celular controlado por el cual las células dañadas genéticamente por radiaciones o sustancias tóxicas son eliminadas-, lo cual podría incrementar el riesgo de padecer cáncer (Kiecolt-Glaser y Glaser, 1991);
- g) un aumento de los niveles de IgG, IgM e IgA en suero (Glaser, Mehl, Penn, Speicher y Kiecolt-Glaser, 1986; Kiecolt-Glaser,

Garner et al., 1984), un resultado que, como en el caso de los recuentos linfocitarios, no parece compartir la solidez de los restantes - en general, el estrés parece tener mayor impacto sobre la inmunidad celular que sobre la inmunidad humoral (Stone y Bovbjerg, 1994)-;

- h) una disminución de la IgA salival (Jemmott III, Borysenko, Borysenko et al., 1983; McClelland, Roos y Patel, 1985);
- i) un aumento de los títulos de anticuerpos a los virus herpes (Glaser, Kiecolt-Glaser, Speicher y Holliday, 1985; Glaser, Pearson, Jones et al., 1991), que podría explicarse, al menos en parte, por una disminución de la producción de “factor inhibidor de la migración de los leucocitos”, una citocina implicada en el mantenimiento en estado latente de las infecciones causadas por virus herpes (Glaser et al., 1987).

A partir de los datos hasta aquí revisados, y aún señalando la necesidad de investigaciones que repliquen y amplíen los resultados hasta ahora obtenidos, creemos que es posible extraer, al menos de manera tentativa y provisional, una primera conclusión: las personas que experimentan un acontecimiento estresante de intensidad elevada, o incluso moderada, muestran una reducción de la competencia del sistema inmune, reflejada en una menor respuesta proliferativa de los linfocitos T, un menor número y actividad citotóxica de las células NK, una reducción de la producción de citocinas y una elevación de los títulos de anticuerpos a los virus herpes latentes. Algunas revisiones y meta-análisis recientes han llegado a conclusiones similares (Herbert y Cohen, 1993b; Schulz y Schulz, 1992; Van Rood et al., 1993).

Desempleo

Puede considerarse que las personas que sufren un paro laboral de larga duración experimentan una situación estresante crónica, vi-

vida de manera continuada o repetida intermitentemente a lo largo de un período de tiempo prolongado. ¿Se produce en estas circunstancias una adaptación y una recuperación de la competencia inmune o, por el contrario, el funcionamiento alterado del sistema inmune se cronifica, pudiendo afectar definitivamente la susceptibilidad del organismo a las enfermedades? A propósito de esta última sugerencia, puede ser oportuno señalar que los estudios epidemiológicos han encontrado una asociación entre el desempleo e incrementos en morbilidad y mortalidad (Brenner, 1979). Arnetz, Wasserman, Petrini et al. (1987) han llevado a cabo en Suecia una investigación con un grupo de 17 mujeres que han perdido su empleo nueve meses antes. Pese a que perciben del Estado un subsidio que corresponde al 90 % del sueldo que cobraban cuando trabajaban, estas mujeres muestran, en comparación con un grupo control de 8 mujeres que trabajan en la misma región geográfica, una menor respuesta de proliferación linfocitaria a la PHA, aunque no se observan diferencias en el estado de salud medido a través de autoinformes. Posteriormente, Arnetz, Brenner, Levi et al. (1991) han corroborado una disminución de la respuesta a la PHA en mujeres que llevan doce meses desempleadas.

Cuidado de un familiar con la enfermedad de Alzheimer

Como las personas que se encuentran en paro laboral prolongado, las personas que asisten a un familiar afectado por la enfermedad de Alzheimer -una enfermedad que supone un proceso de deterioro largo, progresivo y severo- pueden considerarse sujetas a una situación de estrés crónico. Kiecolt-Glaser, Glaser, Shuttleworth, Dyer, Ogrocki y Speicher (1987) han encontrado que, en comparación con un grupo de control acoplado por sexo, edad e ingesta de medicamentos, 34 personas cuidadoras presentaban niveles medios más elevados de malestar, depresión y

soledad, asociados a porcentajes medios más bajos de linfocitos T y CD4+, cocientes CD4+/CD8+ inferiores y títulos de anticuerpos más altos al virus herpes EBV. Aquí tampoco se encuentran diferencias, sin embargo, en los autoinformes del estado de salud, el número de días con enfermedad o las visitas al médico. Posteriormente, Irwin, Brown, Patterson et al. (1991) han añadido a estas observaciones la de una menor actividad de las células NK.

Geiser (1989) ha sugerido que, en algunos de los trabajos que no obtienen datos de salud significativos, este resultado negativo podría ser debido al empleo de muestras muy heterogéneas en cuanto a variables como la edad de los sujetos -incluyendo a veces personas ancianas- o el tiempo que han estado sujetos al estresor, que puede ir de unos pocos meses a diez o más años.

Duelo conyugal

La pérdida del cónyuge y el proceso de duelo que suele seguirle constituye el acontecimiento vital estresante que suele reconocerse como más severo. En una de las primeras investigaciones sobre el impacto del estrés psicológico sobre la función inmune en humanos, Bartrop, Lazarus, Lukhurst, Kiloh y Penny (1977) mostraron, en 26 sujetos adultos viudos, una disminución de la respuesta a los mitógenos Con A y PHA a las seis semanas de enviudar, en comparación con un grupo de sujetos similares que no habían enviudado. Estas diferencias todavía no aparecían en un primer análisis efectuado a las dos semanas de la muerte del cónyuge. En un trabajo prospectivo posterior, Schleifer, Keller, Camerino, Thornton y Stein (1983) compararon la respuesta de proliferación linfocitaria de 15 hombres cuyas esposas padecían cáncer de mama en estadio terminal, antes y después del fallecimiento de éstas. En coincidencia con el trabajo previo de Bartrop et al. (1977), los resultados indicaron una disminución de la

respuesta de los linfocitos a los mitógenos Con A, PHA y PWM a las cinco a siete semanas de fallecer la esposa, en comparación con los valores observados antes de enviudar o con los de un grupo control de sujetos de edad acoplada. A lo largo de un período de seguimiento de hasta catorce meses, Schleifer et al. (1983) obtuvieron una recuperación gradual de la proliferación linfocitaria, aunque ésta no llegaba a alcanzar los valores previos al enviudamiento (que, de hecho, no pueden ser considerados un nivel basal). Es sugestiva la coincidencia temporal de estos resultados con los que han obtenido los estudios epidemiológicos, que muestran una morbilidad y mortalidad máximas en los primeros meses que siguen a la muerte del cónyuge (Jacobs y Ostfeld, 1977; Kaprio, Koskenvuo y Rita, 1987).

Las alteraciones descritas se han visto ampliadas por Irwin, Daniels, Smith, Bloom y Weiner (1987) al analizar la actividad de las células NK en un grupo de 10 mujeres cuyos esposos habían fallecido por cáncer de pulmón de uno a cuatro meses antes: la actividad NK media en este grupo de mujeres era inferior en un 50 % a la de un grupo de 8 mujeres de la misma edad no viudas. En un tercer grupo de 16 mujeres, cuyos esposos se encontraban bajo tratamiento por cáncer de pulmón, estos mismos investigadores han encontrado una asociación entre niveles elevados de malestar y de depresión y una menor actividad NK (Irwin, Daniels, Bloom, Smith y Weiner, 1987). Puesto que estas mujeres no han sufrido la pérdida de sus cónyuges, este hecho viene a remarcarnos, como parece lógico a partir de la investigación realizada en otras áreas de estudio del estrés, que lo importante no es el estresor en sí mismo -la pérdida objetiva del cónyuge, en este caso-, sino el impacto subjetivo de esta experiencia, o de su anticipación o recuerdo, que dependerá básicamente, si adoptamos una perspectiva transaccional (Lazarus y Folkman, 1984), de cómo

este hecho es evaluado y afrontado por cada sujeto individual: el factor determinante de que pueda producirse una alteración en la eficacia de las respuestas inmunes no es tanto el hecho de experimentar un acontecimiento vital estresante, como su impacto psicológico a nivel afectivo y emocional, traducido en reacciones de ansiedad, depresión o ira.

Separación o divorcio

Prosiguiendo con una situación estresante que puede catalogarse como crónica -aunque ésta es una clasificación siempre difícil y cuestionable- y que, como la pérdida de la pareja, supone un deterioro de las relaciones interpersonales, Kiecolt-Glaser, Glaser y sus colaboradores han realizado diversos estudios con personas separadas o divorciadas. Como en otros casos, también ésta es una situación que los estudios epidemiológicos encuentran asociada a una incidencia muy elevada de trastornos emocionales y de enfermedades infecciosas y cáncer (Somers, 1979). En una investigación con 38 mujeres que se habían separado o divorciado de sus maridos en los últimos 3 meses a 6 años, éstas mostraban, en comparación con un grupo control acoplado de mujeres casadas, porcentajes inferiores de células CD4+ y NK, una menor reactividad a los mitógenos Con A y PHA y títulos de anticuerpos más elevados al EBV (Kiecolt-Glaser, Fisher, Ogrocki, Stout, Speicher y Glaser, 1987). Dentro del grupo de mujeres separadas o divorciadas, aquéllas que se sentían más ligadas afectivamente a su (ex) esposo, más deprimidas y más solas, mostraban simultáneamente una mayor supresión de los parámetros inmunes. No obstante, lógicamente, la presencia de un compañero no es, en sí misma, garantía de una mayor competencia inmune: en este sentido, dentro del grupo de mujeres casadas, una menor calidad matrimonial también se hallaba asociada a una inmunidad celular más deficiente. Un estudio posterior con 32 hombres separados o divorcia-

dos produjo resultados similares (Kiecolt-Glaser, Kennedy, Malkoff, Fisher, Speicher y Glaser, 1988): en este caso, además, los sujetos que manifestaban mayores niveles de malestar, depresión y soledad, asociados a una función inmune más pobre, informaban también haber estado un mayor número de días enfermos recientemente.

A nuestro entender, podemos finalizar este apartado extrayendo una segunda conclusión de los trabajos revisados: *cuando las personas se encuentran sometidas a circunstancias estresantes de manera crónica, repetida y prolongada durante meses e incluso años, se mantiene un estado basal de compromiso en la eficacia de algunas respuestas inmunes, como la proliferación de los linfocitos T, la actividad de las células NK y el control en estado latente de las infecciones por virus herpes.*

Implicaciones para la Salud

Para finalizar nuestro trabajo, queremos referirnos a una cuestión de gran trascendencia que, aunque a menudo asumida por la investigación psiconeuroinmunológica, dista mucho de poder ser contestada con rigor y solidez a la luz de los escasos datos al respecto con que contamos en la actualidad. Nos referimos a la segunda parte de la hipótesis que enunciamos previamente, y que puede ser oportuno repetir aquí: “la experiencia de situaciones estresantes puede interferir la función inmune, aumentando la vulnerabilidad del organismo a la enfermedad”. Parece claro que el estrés puede alterar la inmunidad, pero ¿tenemos pruebas que indiquen que las alteraciones en los parámetros inmunes puestas de manifiesto en las personas que experimentan situaciones estresantes tienen consecuencias relevantes para su estado de salud?

Sintéticamente, podríamos responder, siguiendo a Fillion, Kirouac et al. (1994), que, “aunque parece razonable creerlo, es prematuro concluirlo” (p. 419). Veamos algunos da-

tos al respecto: como se recordará, los estudios epidemiológicos han indicado una mayor incidencia y progresión de las enfermedades infecciosas o el cáncer en las personas que viven acontecimientos tales como el desempleo, la pérdida del cónyuge o la ruptura matrimonial. Es tentador, ciertamente, tratar de sugerir que estos efectos clínicos puedan estar mediados por cambios inmunológicos producidos el estrés psicológico que estas personas experimentan. Sin embargo, debe reconocerse que son posibles otras explicaciones alternativas: así, por ejemplo, las personas que están sometidas a estas situaciones pueden descuidar su alimentación, sus horarios de sueño, su actividad física, incrementar el consumo de alcohol, tabaco, cafeína u otras drogas psicotrópicas o terapéuticas, o dejar de asistir a revisiones preventivas periódicas, cambios conductuales que, por sus propias repercusiones físicas sobre el sistema inmune (Kiecolt-Glaser y Glaser, 1988b), o incluso por mecanismos independientes de una mediación inmune, podrían también explicar razonablemente una mayor incidencia y gravedad de enfermedades.

En segundo lugar, la relevancia clínica en personas con un estado de salud satisfactorio de las pruebas hoy disponibles para evaluar la función inmune es cuestionable (Cohen, 1987a; Herbert y Cohen, 1993b; Schulz y Schulz, 1992). El sistema inmune tiene un alto grado de redundancia, por lo que una alteración puntual, estadísticamente significativa pero relativamente pequeña, en un aspecto inespecífico o intermedio de la inmunidad -por ejemplo, la proliferación linfocitaria a los mitógenos o la producción de interleucinas- podría no traducirse necesariamente en una menor competencia efectora final para detectar y eliminar un antígeno real, como una célula infectada o un tumor (Maier et al., 1994). Por otro lado, algunos autores sostienen que las personas sanas pueden experimentar cambios incluso notables en la inmunidad, del tipo e

intensidad de los que muestra la literatura psiconeuroinmunológica, sin que éstos tengan ningún tipo de consecuencia clínica (Cohen, 1987b; Schulz y Schulz, 1992).

En el otro lado de la balanza, los primeros datos empíricos disponibles son, pese a tratarse de aproximaciones iniciales, alentadores (Bayés y Borràs, en prensa). Así, Glaser et al. (1987), en un trabajo realizado con 40 estudiantes de Medicina, observan en tres períodos de exámenes, distribuidos a lo largo de un curso académico, un incremento sistemático de los títulos de anticuerpos a los virus herpes HSV y EBV, registrándose durante las semanas siguientes una mayor incidencia de síntomas autoinformados de enfermedades -principalmente infecciones del tracto respiratorio superior- y un mayor número de días con actividad restringida por esta causa. En un trabajo posterior, Kiecolt-Glaser, Dura, Speicher et al. (1991) siguen longitudinalmente, durante un año, un grupo de cuidadores crónicos, encontrando que, aquéllos que disponen de un menor soporte social, muestran, de manera sostenida, una función inmune más deprimida y sufren episodios de enfermedades infecciosas respiratorias más prolongados. Siguiendo un planteamiento distinto, otros investigadores han mostrado que la incidencia de acontecimientos vitales estresantes incrementa la tasa de infectividad a rinovirus inoculados experimentalmente (Cohen, Tyrell y Smith, 1991, 1993; Stone, Bovbjerg, Neale et al., 1992).

Sin duda, se hace necesaria en el momento actual la realización de estudios metodológicamente rigurosos, con estrategias prospectivas y a largo plazo, y que incluyan evaluaciones repetidas de parámetros inmunológicos y de variables relacionadas con la salud múltiples y relevantes. Geiser (1989) ha sugerido la utilidad complementaria de llevar a cabo estudios longitudinales de caso único, con evaluaciones frecuentes e intensivas, dentro de la práctica clínica. En todo caso, y a la espera de

los resultados de nuevas investigaciones que contribuyan a desentrañar las relaciones entre el estrés, la función inmune y la enfermedad, bueno será recordar, como ha señalado Golub (1987), que no debemos esperar que las respuestas a preguntas tan complejas sean simples.

Referencias bibliográficas

- Ader, R. y Cohen, N. (1985). CNS-immune system interactions: Conditioning phenomena. *The Behavioral and Brain Sciences*, 8, 379-426.
- Ader, R. y Cohen, N. (1991). The influence of conditioning on immune responses. En R. Ader, D. L. Felten y N. Cohen (eds.), *Psychoneuroimmunology* (2a. ed., pp. 611-646). San Diego: Academic.
- Ader, R. y Cohen, N. (1993). Psychoneuroimmunology: Conditioning and stress. *Annual Review of Psychology*, 44, 53-85.
- Ader, R., Cohen, N. y Felten, D.L. (1995). Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *The Lancet*, 345, 99-103.
- Andersen, B.L., Kiecolt-Glaser, J.K. y Glaser, R. (1994). A biobehavioral model of cancer stress and disease course. *American Psychologist*, 49, 389-404.
- 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, 496-510.
- Antoni, M.H., Schneiderman, N., Fletcher, M.A., Goldstein, D.A., Ironson, G. y Laperriere, A. (1990). Psychoneuroimmunology and HIV-1. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 58, 38-49.
- Arnetz, B.B., Brenner, S.O., Levi, L., Hjelm, R., Peterson, I.L., Wasserman, J., Petrini, B., Eneroth, P., Kallner, A., Kvetnansky, R. y Viggas, M. (1991). Neuroendocrine and immunologic effects of unemployment and job insecurity. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 55, 76-80.
- Arnetz, B.B., Wasserman, J., Petrini, B., Brenner, S.O., Levi, L., Eneroth, P., Salovaara, H., Hjelm, R., Salovaara, L., Theorell, T. y Peterson, I.L. (1987). Immune function in unemployed women. *Psychosomatic Medicine*, 49, 3-12.
- Bartrop, R. W., Lazarus, L., Lucikhurst, E., Kiloh, L. G. y Penny, R. (1977). Depressed lymphocyte function after bereavement. *The Lancet*, i, 834-836.
- Bauer, S. M. (1994). Psychoneuroimmunology and cancer: an integrated review. *Journal of Advanced Nursing*, 19, 1114-1120.
- Bayés, R. y Borràs, F.X. (en prensa). Psiconeuroinmunología y salud. En M. A. Simón (ed.), *Manual de psicología de la salud. Fundamentos, metodología y aplicaciones*. Madrid: Siglo XXI.
- Bernton, E.W., Bryant, H.U. y Holaday, J.W. (1991). Prolactin and immune function. En R. Ader, D. L. Felten y N. Cohen (eds.), *Psychoneuroimmunology* (2a. ed., pp. 403-428). San Diego: Academic.
- Besedovski, H.O. y del Rey, A. (1991). Physiological implications of the immune-neuro-endocrine network. En R. Ader, D.L. Felten y N. Cohen (eds.), *Psychoneuroimmunology* (2a. ed., pp. 589-608). San Diego: Academic.
- Biondi, M., Pancheri, P. y Costugno, A. (1987). Personalita e copin styles nella riposta immunitaria dei linfociti T. *Rivista di Psichiatria*, 22, 1-10.
- Blalock, J.E. (1989). A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiological Reviews*, 69, 1-32.
- Borràs, F.X. (1990). Los parámetros inmunológicos como variable dependiente en el estudio de los procesos de adaptación. En *II Congreso del Colegio Oficial de Psicólogos. Comunicaciones. Área 5': Psicología y Salud: Psicología de la Salud* (pp. 101-106). Valencia: Colegio Oficial de Psicólogos.
- Borràs, F.X. (1993). Evaluación de la influencia del estrés a través de pruebas inmunológicas. En M. Forns y M. T. Anguera (eds.), *Aportaciones recientes a la evaluación psicológica* (pp. 391-407). Barcelona: PPU.
- Borràs, F.X. (1994a). Condicionamiento clásico de las respuestas inmunológicas. *Revista de Psicología General y Aplicada*, 47, 429-439.
- Borràs, F.X. (1994b). Efectos del estrés psicológico en la respuesta linfocitaria a los mitógenos. *Anuario de Psicología*, nº 61, 33-39.
- Brenner, M.H. (1979). Mortality and the national economy. *The Lancet*, ii, 568-573.
- Calabrese, J.R., Kling, M.A. y Gold, P.W. (1987). Alterations in immunocompetence during stress, bereavement, and depression: Focus on neuroendocrine regulation. *The American Journal of Psychiatry*, 144, 1123-1134.
- Carr, D.J.J. y Blalock, J.E. (1991). Neuropeptide hormones and receptors common to the immune and neuroendocrine systems: Bidirectional pathway of intersystem communication. En R. Ader, D.L. Felten y N. Cohen (eds.), *Psychoneuroimmunology* (2a. ed., pp. 573-588). San Diego: Academic.

- Cohen, J.J. (1987a). Immunity and behavior. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 79, 2-5.
- Cohen, J.J. (1987b). Methodological issues in behavioural immunology. *Immunology Today*, 8, 33-34.
- Cohen, S., Tyrrell, D.A.J. y Smith, A.P. (1991). Psychological stress and susceptibility to the common cold. *The New England Journal of Medicine*, 325, 606-612.
- Cohen, S., Tyrrell, D.A. J. 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, 131-140.
- Cohen, S. y Williamson, G.M. (1991). Stress and infectious disease in humans. *Psychological Bulletin*, 109, 5-24.
- Cohen, J. J. (1987). Immunity and behavior. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 79, 2-5.
- Dantzer, R. y Kelley, K.W. (1989). Stress and immunity: An integrated view of relationships between the brain and the immune system. *Life Sciences*, 44, 1995-2008.
- Darko, D.F., Wilson, N.W., Gillin, J. C. y Golshan, S. (1991). A critical appraisal of mitogen-induced lymphocyte proliferation in depressed patients. *American Journal of Psychiatry*, 148, 337-344.
- Daruna, J.H. y Morgan, J.E. (1990). Psychosocial effects on immune function. Neuroendocrine pathways. *Psychosomatics*, 31, 4-12.
- Dorian, B. J., Garfinkel, P.E., Brown, G.M., Shore, A., Gladman, D. y Keystone, E. (1982). Aberrations in lymphocyte subpopulations and functions during psychological stress. *Clinical and Experimental Immunology*, 50, 132-138.
- Felten, D. (1991). Neurotransmitter signalling of cells of the immune system: Important progress, major gaps. *Brain, Behavior, and Immunity*, 5, 2-8.
- Felten, D., Cohen, N., Ader, R., Felten, S. Y., Carlson, S.L. y Roszman, T.L. (1991). Central neural circuits involved in neural-immune interactions. En R. Ader, D.L. Felten y N. Cohen (eds.), *Psychoneuroimmunology* (2a. ed., pp. 3-25). San Diego: Academic.
- Felten, S.Y. y Felten, D.L. (1991). Innervation of lymphoid tissue. En R. Ader, D.L. Felten y N. Cohen (eds.), *Psychoneuroimmunology* (2a. ed., pp. 27-69). San Diego: Academic.
- Fillion, L., Belles-Isles, M., Lemyre, L. y Roy, R. (1994). Reliability of lymphocyte proliferation assays. *Stress Medicine*, 10, 43-48.
- Fillion, L., Kirouac, G., Lemyre, L. y Mandenville, R. (1994). Stress et immunité: recension en psychoneuroimmunologie. *Canadian Psychology/Psychologie Canadienne*, 35, 405-426.
- Geiser, D.S. (1989). Psychosocial influences on human immunity. *Clinical Psychology Review*, 9, 689-715.
- Glaser, R., Kennedy, S., Lafuse, W.P., Bonneau, R.H., Speicher, C., Hillhouse, J. y Kiecolt-Glaser, J.K. (1990). Psychological stress-induced modulation of interleukin 2 receptor gene expression and interleukin 2 production in peripheral blood leukocytes. *Archives of General Psychiatry*, 47, 707-712.
- Glaser, R. y Kiecolt-Glaser, J.K. (Eds.). (1994). *Handbook of human stress and immunity*. San Diego: Academic.
- 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, 249-260.
- Glaser, R., Kiecolt-Glaser, J.K., Stout, J.C., Tarr, K.L., Speicher, C.E. y Holliday, J.E. (1985). Stress-related impairments in cellular immunity. *Psychiatry Research*, 16, 233-239.
- Glaser, R., Mehl, V.S., Penn, G., Speicher, C.E. y Kiecolt-Glaser, J.K. (1986). Stress-associated changes in plasma immunoglobulin levels. *International Journal of Psychosomatics*, 233, 41-42.
- Glaser, R., Pearson, G., Jones, J., Hillhouse, J., Kennedy, S., Mao, H. y Kiecolt-Glaser, J. (1991). Stress-related activation of Epstein-Barr virus. *Brain, Behavior, and Immunity*, 5, 219-232.
- Glaser, R., Rice, J., Sheridan, J., Fiertel, R., Stout, J., Speicher, C., Pinsky, D., Kotur, M., Post, A., Beck, M. y Kiecolt-Glaser, J.K. (1987). Stress-related immune suppression: Health implications. *Brain, Behavior, and Immunity*, 1, 7-20.
- 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, 675-678.
- Golub, E.S. (1987). Peers, press, and public: A cautionary note. *Brain, Behavior, and Immunity*, 1, 195-196.
- Guilian, D., Baker, T.J., Shih, L.C.N. y Lachman, L.B. (1986). Interleukin-1 of the central nervous system is produced by ameboid microglia. *Journal of Experimental Medicine*, 164, 594-604.
- Halvorsen, R. y Vassend, O. (1987). Effects of examination stress on some cellular immunity functions. *Journal of Psychosomatic Research*, 31, 693-701.
- Hall, J. G. (1985) Emotion and immunity. *The Lancet*, pp. 326-327.
- Hall, N.S. y O'Grady, M. (1991). Psychosocial interventions and immune function. En R. Ader, D.L. Felten y N. Cohen (eds.), *Psychoneuroimmunology* (2a. ed., pp. 1067-1080). San Diego: Academic.
- Heijnen, C.J., Kavelaars, A. y Balleux, R.E. (1991) Corticotropin-releasing hormone and proopiomelanocortin-derived peptides in the modulation of immune function. En R. Ader, D.L. Felten y N. Cohen (eds.), *Psychoneuroimmunology* (2a. ed., pp. 429-446). San Diego: Academic.
- Herbert, T.B. y Cohen, S. (1993a). Depression and immunity: A meta-analytic review. *Psychological Bulletin*, 113, 472-486.

- Herbert, T.B. y Cohen, S. (1993b). Stress and immunity in humans: A meta-analytic review. *Psychosomatic Medicine*, 55, 364-379.
- 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, 247-270.
- Irwin, M., Brown, M., Patterson, T., Hauger, R., Mascovich, A. y Grant, I. (1991). Neuropeptide Y and natural killer cell activity: findings in depression and Alzheimer caregiver stress. *The FASEB Journal*, 5, 3100-3107.
- Irwin, M., Daniels, M., Bloom, E., Smith, T.L. y Weiner, H. (1987). Life events, depressive symptoms, and immune function. *The American Journal of Psychiatry*, 144, 437-441.
- Irwin, M., Daniels, M., Smith, T.L., Bloom, E. y Weiner, H. (1987). Impaired natural killer cell activity during bereavement. *Brain, Behavior, and Immunity*, 1, 98-104.
- Jacobs, S. y Ostfeld, A. (1977). An epidemiological review of bereavement. *Psychosomatic Medicine*, 39, 344-357.
- Jemmott, J.B., III, 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 salivary secretory immunoglobulin A. *The Lancet*, i, 1400-1402.
- Jemmott, J.B., III. y Locke, S.E. (1984). Psychosocial factors, immunologic mediation, and human susceptibility to infectious diseases: How much do we know?. *Psychological Bulletin*, 95, 78-108.
- Jemmott III, J.B., III y McClelland, D.C. (1989). Secretory IgA as a measure of resistance to infectious disease: Comments on Stone, Cox, Valdimarsdottir, and Neale. *Behavioral Medicine*, 15, 63-71.
- Kaprio, J., Koskenvuo, M. y Rita, H. (1987). Mortality after bereavement: A prospective study of 95,647 widowed persons. *American Journal of Public Health*, 77, 283-287.
- Kelley, K.W. (1991). Growth hormone and immunobiology. En R. Ader, D. L. Felten y N. Cohen (eds.), *Psychoneuroimmunology* (2a. ed., pp. 377-402). San Diego: Academic.
- Kemeny, M.E. (1994). Psychoneuroimmunology of HIV infection. *Psychiatric Clinics of North America*, 17, 55-68.
- Kiecolt-Glaser, J.K., Cacioppo, J.T., Malarkey, W.B. y Glaser, R. (1992). Acute psychological stressors and short-term immune changes: What, why, from whom, and to what extent? *Psychosomatic Medicine*, 54, 680-685.
- 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, 345-362.
- Kiecolt-Glaser, J.K., Fisher, L.D., Ogrocki, P., Stout, J.C., Speicher, C.E. y Glaser, R. (1987). Marital quality, marital disruption, and immune function. *Psychosomatic Medicine*, 49, 13-34.
- Kiecolt-Glaser, J.K., Garner, W., Speicher, C.E., Penn, G.M., Holliday, J. y Glaser, R. (1984). Psychosocial modifiers of immunocompetence in medical students. *Psychosomatic Medicine*, 46, 7-14.
- Kiecolt-Glaser, J.K., y Glaser, R. (1987). Psychosocial influences on herpesvirus latency. En E. Kurstak, J. Lipowski y P.V. Morozov (eds.), *Viruses, immunity and mental disorders* (pp. 403-412). Nueva York: Plenum.
- Kiecolt-Glaser, J.K. y Glaser, R. (1988a). Psychological influences on immunity. Implications for AIDS. *American Psychologist*, 43, 892-898.
- Kiecolt-Glaser, J.K. y Glaser, R. (1988b). Methodological issues in behavioral immunology research in humans. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2, 67-78.
- Kiecolt-Glaser, J.K. y Glaser, R. (1991). Stress and immune function in humans. En R. Ader, D.L. Felten y N. Cohen (eds.), *Psychoneuroimmunology* (2a. ed., pp. 849-867). San Diego: Academic.
- Kiecolt-Glaser, J.K. y Glaser, R. (1992). Psychoneuroimmunology: Can psychological interventions modulate immunity? *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 60, 569-575.
- Kiecolt-Glaser, J.K., Glaser, R., Shuttlesworth, E.C., Dyer, C.S., Ogrocki, P. y Speicher, C.E. (1987). Chronic stress and immunity in family caregivers of Alzheimer's disease victims. *Psychosomatic Medicine*, 49, 523-535.
- 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, 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, 213-229.
- Lazarus, R.S. y Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal and coping*. Traducción: *Estrés y procesos cognitivos*. Barcelona: Martínez Roca, 1986.
- Levy, S., Herberman, R., Lippman, M. y d'Angelo, T. (1987). Correlation of stress factors with sustained depression of natural killer cell activity and predicted prognosis in patients with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 5, 348-353.
- Levy, S., Herberman, R.B., Maluish, A. M., Schlien, B. y Lippman, M. (1985). Prognostic risk assessment in primary breast cancer by behavior and immunological parameters.

- ters. *Health Psychology*, 4, 99-113.
- Maier, S.F. y Laudenslager, M.L. (1988). Inescapable shock, shock controlability, and mitogen stimulates lymphocyte proliferation. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2, 87-91.
- Maier, S.F., Watkins, L.R. y Fleshner, M. (1994). Psychoneuroimmunology. The interface between behavior, brain, and immunity. *American Psychologist*, 49, 1004-1017.
- McClelland, D.C., Ross, G. y Patel, V. (1985). The effect of an academic examination on salivary norepinephrine and immunoglobulin levels. *Journal of Human Stress*, 11, 52-59.
- O'Leary, A. (1990). Stress, emotion, and human immune function. *Psychological Bulletin*, 108, 363-382.
- Peña, J. (1994). *Inmunología. Bases moleculares y celulares*. Madrid: Pirámide.
- Plaut, M. (1987). Lymphocyte hormone receptors. *Annual Review of Immunology*, 5, 621-669.
- Renoux, G. y Bizierre, K. (1991). Neocortex lateralization of immune function and the activities of imuthiol, a T-cell specific immunopotentiator. En R. Ader, D.L. Felten y N. Cohen (eds.), *Psychoneuroimmunology* (2a. ed., pp. 127-148). San Diego: Academic.
- Roitt, I., Brostoff, J. y Male, D. (1993). *Immunology* (3a. ed.). St. Louis: Mosby. Traducción: *Inmunología*.
- Schleifer, S.J., Keller, S.E., Camerino, M., Thornton, J.C. y Stein, M. (1983). Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement. *Journal of the American Medical Association*, 250, 374-377.
- Schulz, K.H. y Schulz, H. (1992). Overview of psychoneuroimmunological stress- and intervention studies in humans with emphasis on the uses of immunological parameters. *Psycho-Oncology*, 1, 51-70.
- Solomon, G.F., Kemeny, M.E. y Temoshok, L. (1991). Psychoneuroimmunologic aspects of human immunodeficiency virus infection. En R. Ader, D.L. Felten y N. Cohen (eds.), *Psychoneuroimmunology* (2a. ed., pp. 1081-1113). San Diego: Academic.
- Somers, A.R. (1979). Marital status, health and use of health services. *Journal of the American Medical Association*, 241, 1818-1822.
- Stein, M., Miller, A.H. y Trestman, R.L. (1991). Depression and immune system. En R. Ader, D.L. Felten y N. Cohen (eds.), *Psychoneuroimmunology* (2a. ed., pp. 897-930). San Diego: Academic.
- Stone, A.A. y Bovbjerg, D.H. (1994). Stress and humoral immunity: A review of the human studies. *Advances in Neuroimmunology*, 4, 49-56.
- Stone, A.A., Bovbjerg, D.H., Neale, J.M., Napoli, A., Valdimarsdottir, H., Cox, D., Hayden, F.G. y Gwaltney, J.M. (1992). Development of common cold symptoms following experimental rhinovirus infection is related to prior stressful life events. *Behavioral Medicine*, 18, 115-120.
- Stone, A.A., Cox, D.S., Valdimarsdottir, H. y Neale, J.M. (1987). Secretory IgA as a measure of immunocompetence. *Journal of Human Stress*, 13, 136-140.
- Temoshok, L.R. (1993). HIV/AIDS, psychoneuroimmunology and beyond: a commentary and review. *Advances in Neuroimmunology*, 3, 141-149.
- Van Rood, Y.R., Bogaards, M., Goulmy, E. y van Houwelingen, H.C. (1993). The effects of stress and relaxation on the in vitro immune response in man: A meta-analytic study. *Journal of Behavioral Medicine*, 16, 163-181.
- Weisse, C.S. (1992). Depression and immunocompetence: A review of the literature. *Psychological Bulletin*, 111, 475-489.