

**Resumen:** En este artículo se lleva a cabo una revisión de los principales avances y cuestiones abiertas de la psiconeuroinmunología en la actualidad. Se exponen las interacciones e influencias recíprocas entre el sistema nervioso, el endocrino y el sistema inmunológico. Se analizan los principales métodos de cuantificación utilizados en la investigación. Se exponen los principales hallazgos y perspectivas actuales en cuanto al condicionamiento clásico, el estrés, afrontamiento, humor y depresión; así como se discute la evidencia empírica de eficacia de los tratamientos psicológicos para aumentar la inmunocompetencia. Por último se expone la relevancia de la psiconeuroinmunología en el estudio y tratamiento del cáncer. Se concluye que el estrés crónico y la depresión producen déficit inmunológico, aunque su significación clínica no está del todo demostrada. Los tratamientos psicológicos no han demostrado aumentar la inmunocompetencia, es necesario una mayor investigación, adoptando las recomendaciones sobre tratamientos empíricamente validados de la APA (12 Task Force). En el caso del cáncer no se ha demostrado que intervenciones psicológicas aumenten la supervivencia, es necesario estudiar como las intervenciones psicológicas afectan a los parámetros endocrinos e inmunológicos.

**Palabras Clave:** Psiconeuroinmunología, Estrés, Depresión, Tratamientos psicológicos, Psico-oncología

## Introducción

La psiconeuroinmunología es un campo científico multidisciplinar centrado en las interacciones recíprocas que existen entre el

**Abstract:** The aim of this article is to review the main advances and open questions on the up-to-date Psychoneuroimmunology. The reciprocal interactions and influences between the nervous, endocrine and *immune* systems are exposed. The fundamental measurement methods used in this investigation are analyzed. The major findings and the present perspectives about classical conditioning, stress, coping, humor and depression are exposed; and the empirical evidence of the efficacy of psychological treatments in increasing immunocompetence are discussed. Last of all, the relevance of psychoneuroimmunology in the study and treatment of cancer is exposed. It is concluded that stress and depression produce an immunological *deficit*, but its clinical significance is not demonstrated. Psychological treatments have not been proven to increase immunocompetence. Hence, further research is needed considering the recommendations on empirically valid treatments of APA (Division 12 Task Force). In the case of cancer, psychological treatments have not been efficient in improving survival; it is necessary to continue studying the way in which psychological interventions may affect endocrine and immunological parameters.

**Key words:** Psychoneuroimmunology, Stress, Depression, Psychological treatment, Psycho-oncology

**Title:** *Psychoneuroimmunology,*

*Stress and Health*

comportamiento, el sistema nervioso, el endocrino y el inmunológico (Véase figura 1).

Solomon y Moos en 1964 inauguraron esta disciplina, que alcanzó una mayor solidez con el texto de Ader: *Psychoneuroimmunology* en 1981. Desde entonces se han desarrollado multitud de trabajos de investigación y hallazgos de enorme interés para el estudio de las interacciones entre los sistemas fisiológicos implicado y la

\* Dirigir la correspondencia a: Dr. Juan A. Cruzado, Dpto. Personalidad, Evaluación y Tratamientos Psicológicos, Facultad de Psicología, Universidad Complutense de Madrid, 28223-Madrid, España  
E-mail: psper06@sis.ucm.es  
© Copyright 2001: de los Editores de *Ansiedad y Estrés*

transacción entre la fisiología y el comportamiento; los efectos de los aspectos psicológicos y sociales en la inmunología; las vías por medio de las cuales el estrés y las emociones afectan a inicio o progresión de condiciones patológicas tales como el cáncer o el SIDA entre otras; así como la modificación de respuestas inmunológicas a través del aprendizaje por condicionamiento o los tratamientos psicológicos. Esta proliferación de trabajos se pone de manifiesto

en las revistas específicas de este campo: *Brain, Behavior, and Immunity*; *PNEI-Perspectives*, *Psychoneuroendocrinology* o *Journal of Neuroimmunology*; o los libros de Ader, Felten y Cohen (1991; 2000) Goodkin y Visser (2000) Gaser y Kiecolt-Glaser (1994). En España no se ha permanecido ajeno a la investigación en este campo tal como se pone de manifiesto en los trabajos de Bayés y Borrás (1999) o Borrás (1995).

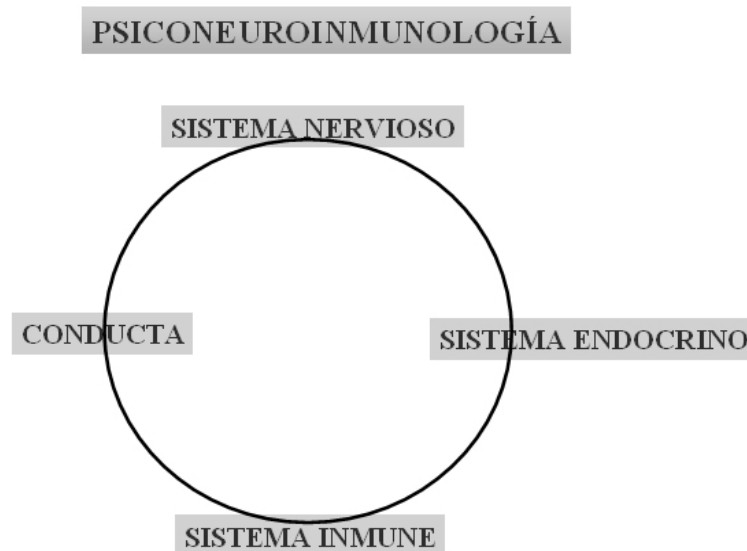


Figura 1.

El sistema inmunológico es crítico para la defensa del cuerpo de virus, bacterias, y otros agentes externos, así como tumores malignos. Los agentes patógenos y los tumores expresan moléculas superficiales (antígenos) que permiten diferenciarlas del propio organismo y activar respuestas inmunológicas. El sistema inmunológico posee dos componentes principales, por un lado encontramos la *actividad inmune natural o innata* y por otro la *inmunidad específica o adquirida*. Véase figura 2 y tabla 1.

Con el nombre de *inmunidad innata* generalmente se hace referencia a las respuestas inmediatas con las que el sistema reacciona para proteger a la célula huésped incluso antes de la exposición directa a un agente patógeno. Estas respuestas son inespecíficas relativamente. Algunos ejemplos de este tipo de reacciones son las producidas por las células fagocíticas o por los neutrófilos. La inmunidad específica está generalmente caracterizada por el reconocimiento y estimulación de los antígenos. Esta respuesta implica un incremento de las

poblaciones de linfocitos-B y linfocitos-T, así como la producción de las células de memoria que podrán ser posteriormente activadas con mayor celeridad cuando se hallen expuestas al mismo tipo de patógenos.

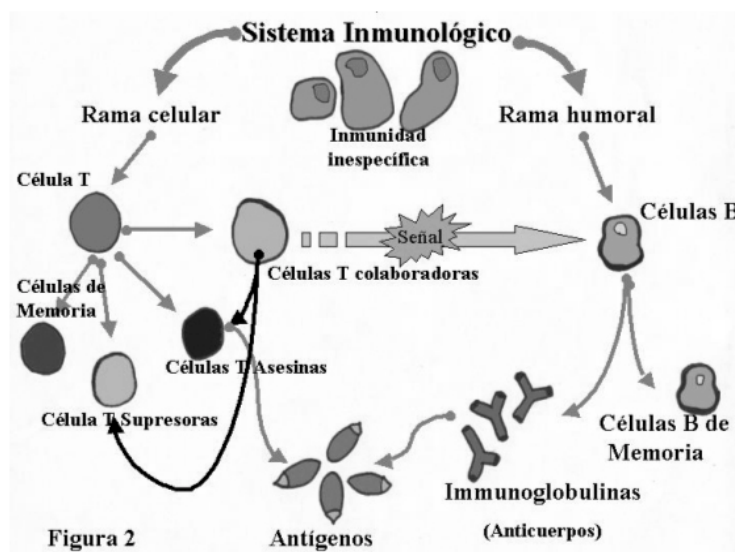


Figura 2

Tipo celular	Función
Glóbulos blancos	Responden a los antígenos, incluyen linfocitos y fagocitos
Linfocitos	Células T, B, NK
Células T colaboradoras	Controla la función inmunológica
Células T supresoras	Inhiben respuestas inmunológicas
Células T citotóxicas	Destruyen virus, parásitos, tumores y células infectadas. Rechazan órganos trasplante
Células B	Producen anticuerpos
Células NK	Destruyen células infectadas y células tumorales
Fagocitos: basófilos, eosinófilos, neutrófilos, monocitos y macrófagos	Ingestión y destrucción de antígenos

Figura 2 y Tabla 1.

Las respuestas específicas inmunes son de dos tipos: mediación celular o humoral. La mayor población celular de respuesta de

la inmunidad por mediación celular es la formada por: células-T colaboradoras, célu-

las-T citotóxicas, células-T supresoras y células NK.

Las T-Colaboradoras sirven para coordinar las diferentes respuestas inmunes efectivas. Las T-colaboradoras han sido clasificadas en dos tipos: Th1 y Th2. Estas células segregan diferentes citoquinas que ayudan a coordinar las distintas respuestas efectoras. Las citoquinas son hormonas glicoproteínicas producidas por células del sistema inmune y sirven para regular distintos aspectos de la inmunidad. Por ejemplo las células T-colaboradoras Th1 produce Interleucina-2 (IL-2) un importante factor de crecimiento de las células-T. Las células Th1 también segregan Interferón-Gamma (IFN- $\gamma$ ) la cual dirige la activación de los Macrófagos y los NK. IFN- $\gamma$  también presenta propiedades antivirales. Por el contrario, las células Th2 segregan IL-4, IL-5 y IL-10 las cuales modulan los cambios de las células B y la producción de anticuerpos. Una vez activado cada grupo de células Th, tiende a inhibir expresiones de las otras respuestas efectoras; por ejemplo, IL-10 inhibe la producción del IFN- $\gamma$ , mientras que el IFN- $\gamma$  inhibe la producción de las citocinas Th2.

Las células T citotóxicas tienen la capacidad de eliminar células infectadas por virus y a algunas células malignas y para reconocer antígenos específicos. Las T supresoras parece que apagan o regulan a la baja la respuesta inmune. Las células NK son grandes, linfocitos granulares capaces de eliminar de forma no-específica células víricas y tumorales.

La inmunidad humoral viene dado por la actividad de las células B que producen anticuerpos, que destruyen las proteínas de las bacterias e impiden a los virus que penetren en las células huésped. Su actividad esta gobernada por las células T colaboradoras.

### Medición de la capacidad inmunológica

La investigación en psiconeuroinmunología requiere una medición precisa de los parámetros inmunológicos (véase Vedhara, Fox y Wang, 1999). Las diferentes medidas del sistema inmunológico no son equivalentes en cuanto a su significación clínica, ni en cuanto a su capacidad para reflejar los efectos de las emociones, los estímulos y actividades comportamentales. Por eso es muy importante tanto al planificar una investigación o criticar los resultados de un trabajo en psiconeuroinmunología estudiar detenidamente si los parámetros seleccionados son los más adecuados. Los métodos de evaluación en psiconeuroinmunología son de dos tipos: métodos de cuantificación del número de células en circulación y métodos de medición de la capacidad funcional *in vitro*. En la tabla 2 se puede observar de forma resumida las principales pruebas de medición en psiconeuroinmunología.

En los ensayos enumerativos los investigadores cuantifican en sangre el número absoluto o el porcentaje de células T colaboradoras, T supresoras, T citotóxicas, linfocitos B, NK y fagocitos; así como la razón de las células T colaboradoras a T supresoras/citotóxicas. Las mediciones cuantitativas reflejan la redistribución de células inmunológicas entre la sangre periférica y los órganos linfoides, aunque su significado no esta enteramente claro (Bachen, Cohen y Marsland, 1997). Es importante este tipo de mediciones ya que sirve como marcador del avance de la enfermedad en poblaciones inmunodeficientes (ej. Infección VIH) y para interpretar mejor las medidas funcionales.

Las mediciones funcionales son mucho más fáciles de interpretar y tienen mayor significado clínico. Una función principal de las células inmunológicas es dividirse o proliferar ante la presencia de antígenos. En los ensayos proliferativos, los linfocitos

se exponen a estimulantes, que se denominan mitógenos. Los más comunes son la Fitohematoglutina (PHA), la Conavalina A (CON A) que estimulan la división de

las células T y el mitógeno *Pokeweed* (PWM) que estimula la división de las células T y B.

MEDIDA	QUÉ NOS DICE
Contar en sangre linfocitos y fagocitos	Composición de los glóbulos blancos en corriente sanguínea
Medir inmunoglobulinas en saliva o sangre periférica	El incremento indica actividad positiva del sistema inmunológico
Cuantificar anticuerpos Herpes virus o Epstein Barr	El incremento indica déficit en inmunología
Proliferación de linfocitos (in vitro)	Capacidad linfocitaria de división en respuesta a mitógenos tales como PHA, Con A o PWM
Actividad de las células <i>natural killers</i> (in vitro)	Capacidad de los <i>Natural killers</i> para destruir células tumorales
Producción de linfocinas e interleucinas (in vitro)	Capacidad de los linfocitos y monocitos de producir y liberar que regulan a otras
Niveles de anticuerpos	Cantidad de producción de anticuerpos en respuesta a antígenos (in vitro)

Tabla 2.

Otra medida funcional es la actividad de los NK, que reflejan la capacidad de los NK para eliminar células diana (ej. células tumorales). En este tipo de ensayos las células diana se las marca con cromo radiactivo y se las incuba con NK. Según los NK van eliminando los NK el cromo radiactivo se va liberando en la solución; la actividad de los NKs se determina por la cantidad de radioactividad de la muestra tras la incubación. Cuanto mayor sea la actividad de los NK mayor mejor será la respuesta inmunológica. La actividad de los NK es muy sensible a los efectos del estrés psicológico, sueño, ejercicio etc., y tiene relevancia clínica como es en el caso del cáncer.

Son frecuentes las mediciones de anticuerpos en saliva o suero, la elevación de estos índices refleja una mejor respuesta inmune. Sin embargo, tienen una menor significación clínica, ya que no son buenos

indicadores de inmunocompetencia en general. Son importantes las mediciones las relativas a los niveles de anticuerpos ante virus latentes como el virus del herpes; en este caso una elevación de estos niveles refleja un déficit inmunológico, ya que significa que las defensas del organismo han disminuido y eso ha permitido el auge de la infección. En la experiencia diaria es fácil observar la presencia de calenturas tras alteraciones en el sueño, insolación o estrés lo que refleja la sensibilidad de esta medida.

Por último, entre las medidas más importantes se encuentra la medición de las citoquinas, las sustancias secretadas por los linfocitos y los monocitos, que tienen gran relevancia ya que reflejan la comunicación entre los distintos elementos del sistema inmunológico y del sistema inmunológico con el sistema nervioso.

### Las interacciones fisiológicas entre el sistema nervioso, el sistema endocrino y el sistema inmunológico

Tradicionalmente se pensaba que el sistema inmune funcionaba de modo independiente al sistema neuroendocrino. La interacción entre la conducta y la actividad del sistema inmunológico supone que debe existir unas

bases anatómicas y fisiológicas que relacionen el sistema nervioso y el inmune. El sorprendente desarrollo en la investigación actual sobre la inmunología ha demostrado interacciones significativas entre el SNC, el sistema endocrino y el sistema inmune. De tal forma que se pueden extraer las conclusiones siguientes (véase la figura 3).

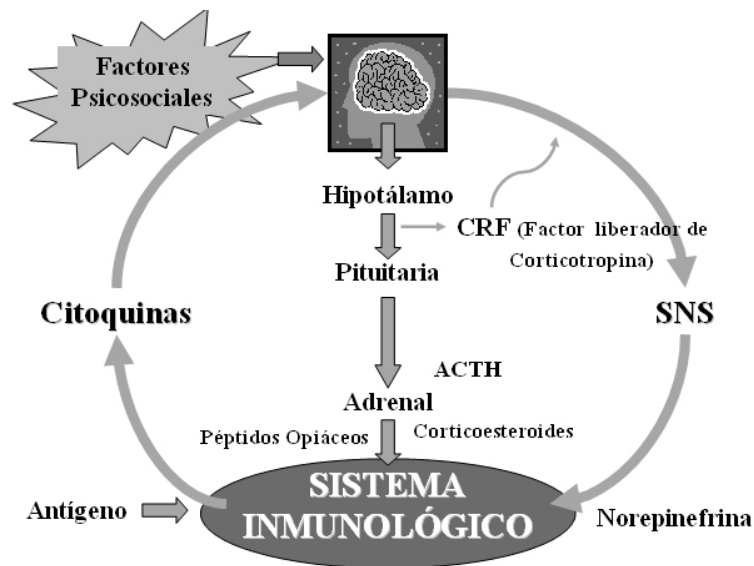


Figura 3.

**1) El sistema nervioso determina las respuestas del sistema inmunológico.-** El sistema inmunológico está inervado por el sistema nervioso simpático, incluso se ha comprobado la presencia de contactos sinápticos. Asimismo, los linfocitos poseen receptores adrenérgicos que modulan su

respuesta. Incluso se están llevando a cabo estudios sobre la función específica de regiones cerebrales en la inmunología, los datos aportados a partir de lesiones estereotáxicas se exponen en la tabla 3 (Masek; Petrovický; Sevcik, Zidek y Franková, 2000).

ESTRUCTURAS	EFFECTOS EN EL SISTEMA INMUNOLÓGICO
ESTRUCTURAS HIPOTALÁMICAS	INHIBICIÓN
SISTEMA LIMBICO	AUMENTO
Tallo cerebral	MODULACIÓN
ESTRUCTURAS HIPOTALÁMICAS	EFFECTOS OPUESTOS EN EL CÓRTEX DERECHO E IZQUIERDO

Tabla 3.

**2) El sistema endocrino influye en el sistema inmunológico.**- Las células inmunológicas poseen receptores para una variedad de hormonas incluyendo ACTH, cortisol, péptidos opiáceos, somatostatina, prolactina y estrógenos, además de catecolaminas. Este hecho aporta la base farmacológica para la neuromodulación. Asimismo, se ha comprobado que los glucocorticoides, y el ACTH, así como los péptidos opiáceos producen una notable disminución de la capacidad funcional y del número de linfocitos.

**3) El sistema inmunológico determina el sistema nervioso y al sistema endocrino.**- La presentación de antígenos a los macrófagos o células T provoca la liberación de adrenalina. Asimismo, las células T, y los macrófagos producen interleucinas (LC1) que influyen en áreas del hipotálamo que provoca el que se emita la hormona liberadora del ACTH, así como aumentos en ACTH, glucocorticoides y somatostatina. Las interleucinas pueden producir de este modo cambios en temperatura, fiebre, pérdida de apetito, producción de ondas de sueño lento, sensaciones de fatiga etc. A su vez, los linfocitos pueden producir hormonas tales como ACTH, somatostatina y prolactina.

Estos cambios son funcionales para preparar al organismo a una posible infección y modular las respuestas inmunológicas. De este modo el sistema inmunológico puede decirse que se comporta como

un órgano sensorial que indica al cerebro la presencia de patógenos y la necesidad de adaptar el metabolismo y la actividad a esta situación, ahorrando las energías necesarias para la adaptación.

#### **El condicionamiento clásico de las respuestas inmunológicas**

El estudio inicial de Ader y Cohen en 1975 demostró por vez primera que se podía disminuir la actividad inmunológica por medio del condicionamiento clásico. En este experimento se asociaba la ingesta de una solución de sacarosa (estímulo condicionado) a la aplicación de ciclofosfamida (un agente inmunosupresor, que actuaba como estímulo incondicionado), tras varios emparejamientos, la simple ingesta de la solución de sacarosa, sin la dosis de ciclofosfamida, provocaba la respuesta condicionada de inhibición de la respuesta inmunológica. Este resultado ha sido ampliamente replicado en estudios animales, incluso se ha hipotetizado su posible aplicación clínica; ya que Ader y Cohen (1982) condicionaron la inmunosupresión para el tratamiento del lupus erimatoso (una enfermedad auto-inmune) en ratas con el objeto de disminuir la medicación; incluso posteriormente llevo a cabo el estudio de un caso clínico de una adolescente con lupus erimatoso, en el que se consiguió reducir a la mitad la aplicación de la medicación (Olness y Ader, 1992). Investigacio-

nes con efectos similares se han llevado a cabo con el objetivo de disminuir la artritis reumatoide (Klosterhalfen y Kosterhalfen, 1983, Lysle, Luecken, y Maslonek, 1992) y el rechazo al trasplante de órganos en animales (Grochowicz, Schedlowski, Husband, King, Hibberd, y Bowen, 1991). Asimismo se han llevado a cabo trabajos experimentales que demuestran que se pueden potenciar, no solo disminuir las respuestas inmunológicas a través del condicionamiento clásico; así Buske-Kirschbaum, Kirschbaum, Stierle, Jabaj, y Hellhammer, (1992) asociaron un sabor dulce a la aplicación de noradrenalina, que produce aumentos transitorios de la actividad de los NK, posteriormente la simple ingesta de la solución azucarada provoca el aumento de la actividad de los NK. Tal como señalan Bayés y Borrás (1999) la administración de drogas activas y placebo podría utilizarse para mantener un estado fisiológico reduciendo yatrogenia, dependencia y costes de la medicación y por tanto puede tener una importante aplicación clínica en el futuro.

Estos efectos de condicionamiento han demostrado tener efectos en algunos trastornos clínicos. En el caso del tratamiento con quimioterapia en pacientes de cáncer está muy bien documentado el hecho de que los estímulos asociados a la aplicación e la quimioterapia (la sala del hospital, olores, la mera expectativa de la inminencia de la infusión) provoca respuestas condicionadas de náuseas y vómitos. Bovbjerg, Redd, Maier, Holland, Lesko; Niezwiecki; Rubin y Hakes, (1990) probaron que se puede condicionar la inmunosupresión al mismo tiempo que las náuseas y vómitos en pacientes con cáncer de ovario. Recientemente, Stockhorst, Spennes-Saleh; Körholtz; Göbel, Schenider; Steingrüber y Klosterhalfen (2000) han probado estos efectos de condicionamiento clásico en niños que reciben quimioterapia, aunque en este caso se

producía una potenciación de los NK y del interferón (en algunos casos las drogas anticáncer pueden aumentar las respuestas inmunológicas, véase Stockhorst et al, 2000).

### **Variables que afectan al sistema inmunológico**

El sistema inmunológico está influenciado por multitud de variables, que conviene tener en cuenta por dos razones. Primero, es de utilidad clínica el conocer como pueden influenciar la inmunología el ejercicio físico, la nutrición, los hábitos de consumo de sustancias, etc. En segundo lugar, conviene tenerlas en cuenta para evitar errores metodológicos y extracción de conclusiones erróneas a partir de los datos, por ejemplo, si se demuestra que una muestra de pacientes depresivos presenta déficit inmunológicos, no se puede concluir que la depresión cause el déficit inmunológico, ya que el paciente depresivo puede estar tomando drogas o alcohol, presentar desnutrición, o tener problemas de sueño.

Tal como exponen Sanders, Iciek y Kasproicz (2000) El consumo de alcohol, cafeína y tabaco; el estatus de salud y toma de medicación alteran los parámetros inmunológicos. El déficit en nutrición provoca disminuciones de la inmunocompetencia. Asimismo, la privación del sueño disminuye la actividad inmunológica.

El ejercicio aeróbico regular, moderado aumenta la inmunocompetencia, al mismo tiempo que disminuye la depresión, ansiedad e ira, mientras que el ejercicio de fuerte intensidad (ej. una maratón), o realizado sin entrenamiento previo disminuye a corto plazo la respuesta inmunológica (véase la revisión de Lapierre, Antoni, Ironson, Perry, McCabe, Klimas, Helder, Schneiderman y Flether, 1994). Por ello el ejercicio moderado es muy recomendable para las personas infectadas por VIH (Birk, 1996).



Es muy importante tener en cuenta que la edad es una importante variable moduladora del efecto del estrés y las emociones en el sistema inmunológico. La asociación de la depresión con el déficit en inmunocompetencia se muestra en pacientes ancianos (Keller, Schiflett; Bartlett; Shiflett y Rameshwar, 2000); así como el efecto del estrés en la inmunosupresión y el crecimiento tumoral aparece más frecuentemente con la edad avanzada (Stein y Spiegel, 2000).

**El estrés afecta a la inmunocompetencia**

El estrés es causa de la aparición de trastornos psicofisiológicos o del agravamiento o mantenimiento de condiciones patológicas. El estudio del efecto de acontecimientos estresantes en la inmunocompetencia es el área que mayor investigación ha suscitado en el campo de la psiconeuroinmunología. Debemos distinguir dos tipos de estudios: a) los llevados a cabo en el laboratorio bajo condiciones experimentales, en que se expone a los participantes a sucesos estresantes agudos, y b) los realizados en el medio habitual con estresores crónicos.

**Estrés inducido en el laboratorio.-** En los estudios experimentales controlados, los sujetos experimentales se exponen a estí-

mulos estresantes de corta duración, y se comparan sus respuestas inmunológicas con los sujetos en un grupo control, no expuesto al estrés. Los estresores experimentales más frecuentemente utilizados han sido tareas de ordenador, operaciones aritméticas, choques eléctricos, ruidos, puzzles, películas de operaciones quirúrgicas, discusiones maritales o inducción de estados de humor. Las conclusiones sobre los efectos de estos estímulos estresantes son las siguientes (Bacham et al., 1997; Uchino, Kiecolt-Glaser y Glaser, 2000): 1) Se producen incrementos fiables en el número de NK, y disminución de la respuesta proliferativa a mitógenos, con aumento del número de células T citotóxicas; 2) estas respuestas se deben a la activación del sistema nervioso simpático, ya que la aplicación de inhibidores de la actividad adrenérgica impiden estos efectos inmunológicos; 3) estos cambios están moderados por diferencias individuales en la reactividad catecolamínérgica y cardiovascular; en las personas más reactivas se detectan mayores aumentos de las respuestas inmunológicas. En la figura 4 se resumen las respuestas inmunológicas más usuales a los estresores de laboratorio.

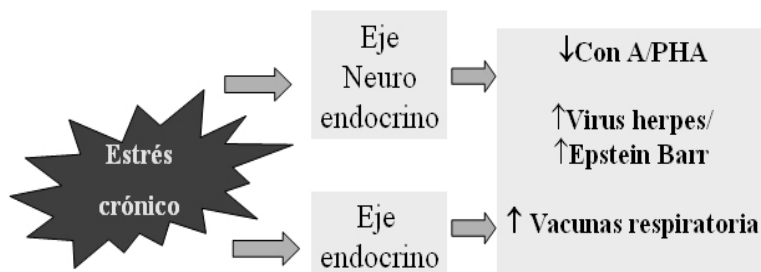


Figura 4.

La aparición de los cambios inmunológicos es relativamente rápida comienza a los 5 minutos del comienzo del estresor. Los incrementos en células retornan a la línea base a los 15 minutos tras la terminación del estresor. Estos cambio pueden no reflejar las respuestas que serían habituales ante estresores naturales, en que quizás se mantengan más tiempo los efectos, dado que la estimulación simpática sostenida produce una reducción del número de linfocitos T.

En contraste, los efectos en las medidas son más duraderos, tal como señalan Bachan et al (1997). La proliferación de linfocitos parece persistir después de 90 minutos, incluso el déficit en actividad de los NK puede persistir 72 hora después; si bien esta respuesta puede deberse a la perduración de los efectos del estrés inicial o bien por los efectos del condicionamiento clásico que tienen lugar al re-exponerse el sujeto experimental de nuevo a los estímulos del laboratorio.

**Estrés crónico.-** El estudio de acontecimientos estresantes en el medio habitual está mucho más consolidado. Los resultados de este tipo de investigaciones pueden consultarse en Herbert y Cohen (1993); Maier, Watkins y Fleshner (1994) Bachan et al. (1999) o Uchino et al. (2000)

El tipo de acontecimiento estresante más comúnmente investigado ha sido el de los exámenes. Los estudiantes que realizan exámenes, cuando se comparan sus respuestas inmunológicas con las obtenidas en períodos libres de exámenes, muestran disminuciones en la respuesta linfocitaria a mitógenos, disminución de la actividad de los

NK, alteraciones en la población de células T, y disminución en la producción de citoquinas. Así como, aumentos de anticuerpos del virus del herpes. Estos efectos ocurren con más frecuencia en estudiantes expuestos a otras fuentes adicionales de estrés vital soledad o con preocupaciones excesivas (Irwin, Daniels, Bloom, Smith, y Weiner, 1987).

Se han llevado a cabo importantes estudios de gran relevancia clínica acerca del efecto de acontecimientos estresantes tales como la viudedad, separación o divorcio; así como desempleo, el estrés ocupacional, los cuidadores de pacientes de Alzheimer o pacientes terminales, o el vivir cerca de una planta nuclear, todos ellos han mostrado que producen disminución de la actividad de los NK y de la respuesta linfocitaria a los mitógenos y aumento de los anticuerpos al herpes virus. Así como, disminución en el porcentaje o número absoluto de células B, células T colaboradoras, T citotóxicas, T supresoras y NK. Los efectos del estrés crónico son mayores en las mediciones funcionales del sistema inmunológico que en las enumerativas. Además tales alteraciones son perdurables, es decir nos se habitúan por la exposición prolongada al estresor.

Estos cambios se deben fundamentalmente a la acción del eje hipofisocorticoadrenal; la liberación de ACTH, glucocorticoides, además de péptidos opiáceos es la causa de la disminución de la actividad inmunológica (Uchino et al, 2000). El organismo ha de hacer frente a un acontecimiento estresante que se prolonga en el tiempo y se prepara para disminuir el metabolismo y el gasto de energía, por lo cual reduce la actividad inmunológica (véase la figura 5).

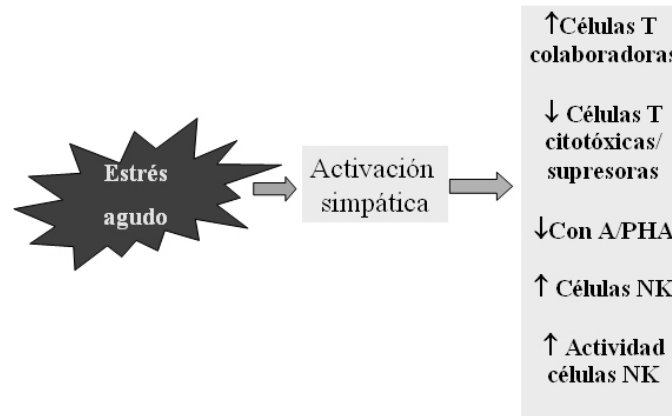


Figura 5.

No se debe olvidar que los datos aportados son correlacionales, por lo que no se puede establecer una relación causal entre el estrés y la inmunidad. Asimismo, aunque el efecto parece consistente, sobre todo se trata de estresores crónicos continuados, es dudosa la significación clínica, porque las correlaciones son bajas. En el estudio de meta-análisis de Herber y Cohen el porcentaje máximo de varianza de la respuesta inmunológica que podría explicar el estrés sería 16%. Por otro lado, estos datos no indican que todas las personas expuestas a estos acontecimientos estresantes deban presentar déficit inmunológicos. Estos trabajos revelan que variables como el apoyo social, las prácticas saludables, como el ejercicio físico, así como la edad interactúan con la fuente de estrés determinando la respuesta

#### **Estilos de afrontamiento y variables de personalidad**

Una variable de personalidad moderadora de los efectos del estrés es la dureza, propuesta por Kobasa, Maddi y Kahn (1982), que supone que las personas con un locus de control interno, que están comprometidas

con los sucesos y las personas de su ambiente, y que consideran el cambio como un desafío permanecen más sanos bajo el estrés que aquellos que se sienten impotentes, alineados y que observan el cambio como una amenaza. Dolbier; Cockey, Leiferman; Steinhard; Schapiro, Nehete, Perlman y Sastry (2001) han encontrado que las personas que puntúan alto en la dimensión dureza muestran en su sistema inmunológico una mejor respuesta proliferativa a mitógenos, si bien la muestra utilizada es pequeña (21 sujetos), otros estudios muestran cambios en medidas enumerativas consistentes, aunque también hay datos contradictorios (véase Dolbier et al, 2000), que no permiten extraer conclusiones definitivas.

Las estrategias de afrontamiento ante los acontecimientos estresantes determinan los efectos en la salud física y mental de dichos sucesos. Las personas que utilizan estrategias activas, es decir emprenden acciones dirigidas a resolver los problemas y controlar emociones negativas, es probable que tengan una mejor salud mental y respuestas inmunológicas adecuadas; mientras que las personas que emplean estrategias

evitativas, es decir la negación, distracción, o posposición tienden a presentar malestar emocional y un déficit en la función inmunológica. Stowell, Kiecolt-Glaser y Glaser (2001) llevaron a cabo un estudio con cuidadores de pacientes de Alzheimer, en el que se midieron los niveles de percepción de estrés, estrategias de afrontamiento y respuestas inmunológicas. Sus datos muestran que las estrategias de afrontamiento activas en personas sometidas a altos niveles de estrés se asocian respuestas proliferativas a mitógenos más elevadas, no así en situaciones de bajo estrés. En este mismo experimento se replica el dato que muestra como en las personas mayores las respuestas inmunológicas son más deficitarias, y por ello el modo de afrontamiento activo puede tener un efecto positivo mayor en la salud de estas personas.

#### **Estados de humor y depresión: efectos en la inmunocompetencia**

La experiencia clínica indica que el buen humor y la risa deberían relacionarse positivamente con la salud física. Habría que esperar que estos estados de humor positivos llevarán aparejado un aumento de la inmunocompetencia. Martín (2001) ha llevado a cabo una revisión de la literatura acerca de este asunto. Si bien en algunos estudios la inducción de estados de humor positivos puede aumentar la secreción inmunoglobulina A (Stone, Cox, Valdimarsdottir, Jandford y Neale, 1987; Stone, Neale; Cox, Napoli, Valdimarsdottir y Kennedy-Moore, 1994), no se puede extraer una firme conclusión debido a que los estudios llevados a cabo carecen de grupos de control. En otros cinco estudios en la revisión de Martín en los que se estudian otras medias inmunológicas de mayor significado clínico, se analizan más de 40 variables inmunológicas y endocrinas, y solo se encuentran efectos significativos en 18 varia-

bles; el gran número de pruebas estadísticas empleadas aumenta la posibilidad de errores Tipo I. Además, los resultados aportados en muchos casos son contrarios a las predicciones, los datos con las mismas variables no se replican o se contradicen con los de otros estudios. Ninguno de los trabajos citados en esta revisión cuenta con grupos control. Por tanto, a pesar de que sea ampliamente popular la creencia de que el humor positivo y la risa tienen efectos benéficos en la inmunología y la salud, por el momento la evidencia empírica es débil y de ninguna manera concluyente; este es un área de investigación que necesita mayor desarrollo.

Existe una multitud de trabajos de investigación en torno a la relación entre depresión e inmunidad (véase Herber y Cohen, 1993; Keller, Schiflett; Bartlett; Shiflett y Rameshwar, 2000; Zorrilla, Luborski; McKay, Rosenthal, Houldin, a.: Tax, McCorkle, D.A. Selye y Schmidt, 2000). Se debe distinguir entre la depresión clínica y los estados de humor depresivos. Es en la depresión clínica donde se detecta un déficit fiable en las medidas inmunológicas. Zorrilla et al. (2000) han llevado a cabo la revisión de meta-análisis más completa y reciente, entre los resultados más sobresalientes de su estudio se encuentra que las que las personas depresivas: a) muestran una leucocitosis global, con neutrofilia y linfopenia; b) alteraciones en los niveles de linfocitos citotóxicos, en la razón células T colaboradoras/células T citotóxicas, c) reducción relativa de las células T; d) aumento de anticuerpos Epstein Barr; y d) disminución de la respuesta proliferativa a mitógenos (Con A, PHA y PWM), y de la actividad de los NK, en comparación con personas normales. Las correlaciones para depresión y déficit en el sistema inmunitario van de: 0.17 a 0.54; Las correlaciones entre el estrés y déficit en el sistema inmu-

nitario van de: 0.11 a 0.66. Estos datos son demostrativos de una asociación consistente entre la depresión y el déficit inmunológico. Muchos de estos datos replican y amplían las conclusiones del estudio anterior de Herber y Cohen (1993), que ya concluyeron que los cambios funcionales en las respuestas inmunológicas eran particularmente robustos.

Keller et al (2000) señalan que la edad aparece como una importante variable moduladora. Las personas con más de 60 años es mucho más probable que presenten déficit inmunológico que las personas más jóvenes. La hospitalización también se asocia a mayor déficit inmunológico; así como la severidad de los síntomas depresivos. Keller et al. (2000) indican que aunque se han estudiado mucho menos otros estado afectivos, la evidencia indica que la agresividad y la ansiedad se asocian a respuestas inmunológicas contrarias a las detectadas en la depresión, es decir podría suceder una elevación en respuestas inmunológica, sobre todo en personas jóvenes.

### **Efectos de los tratamientos psicológicos en la inmunocompetencia**

En los últimos veinte años se ha producido un creciente interés en el estudio del efecto de las intervenciones psicológicas en el sistema inmune. Ya en los años sesenta Black, (1963) encontró que las personas pueden deliberadamente modificar las respuestas inmunes a través de la hipnosis. Asimismo, Kiecolt-Glaser, Glaser, Willinger, Sout, Tarr, Holliday y Speicher (1985) mostraron como un tratamiento en relajación podía aumentar la inmunocompetencia en ancianos internados en una residencia. La escritura acerca de sucesos traumáticos puede potenciar la respuesta inmunológica a una vacunación (Petrie, Both, Pennenbaker, Davidson y Thomas, 1995). Asimismo, Fawzy, Kemeny, Fawzy, Elashoff, Morton,

Cousins, y Fahey, J.L. (1990) y, Fawzy y Fawzy (1994) han mostrado como un tratamiento psicoeducativo y de afrontamiento del estrés en pacientes con melanoma puede aumentar las defensas inmunológicas y la supervivencia de estos pacientes, además de su calidad de vida. Miller y Cohen (2001) han llevado a cabo un estudio de meta-análisis de la eficacia de las intervenciones psicológicas para modificar las respuestas inmunológicas. En total estudian 85 trabajos, a partir de los cuales se pueden extraer las siguientes conclusiones:

a) *Manejo del estrés.*- Incluye las técnicas de educación, entrenamiento en habilidades, reestructuración cognitiva y apoyo psicológico. Los datos globales del meta-análisis muestran que no existe evidencia de que este tipo de tratamientos produzca cambios consistentes. Es posible que este tipo de intervención solo sea eficaz cuando se aplican a personas que están bajo los efectos del estrés. Los trabajos de Antoni, Baggett, Ironson, LaPierre, August, Klimas, Schneiderman y Fletcher (1991); Fawzy et al. (1990); Goodkin, Feaster, Asthana, Blaney, Kumar Baldewicz, Tuttle, Maher, Baum, Shapshak y Fletcher (1998) y Lugendorf, Antoni, Kumar y Schneiderman (1997) se llevan a cabo en personas que están bajo los efectos del estrés y se encuentran en ellos resultados positivos que indican la eficacia de tales intervenciones.

b) *Relajación.* Los datos del meta-análisis mostraron escasos efectos. Si bien se producen cambios en la inmunoglobulina A debidos a la relajación, los resultados en cuanto a medias funcionales y enumerativas de la inmunocompetencia son nulos. Es posible que la relajación sea eficaz en personas sometidas a situaciones estresantes, sin embargo los datos de las investigaciones realizadas no permiten comprobarlo.

c) *Hipnosis y sugestión.*- Los datos de este meta-análisis muestran que la hipnosis puede modular las respuestas inmunológicas, estas respuestas incluyen incrementos en concentración de inmunoglobulina y adherencia de neutrófilos. Asimismo, se producen efectos de aumento en la magnitud de eritema asociadas con respuestas de hipersensibilidad tipo inmediata. Asimismo las personas altamente hipnotizables muestran estos efectos de forma más consistente.

d) *Intervenciones de condicionamiento.*- Este tipo de intervenciones han demostrado aumentar la actividad de los NK en humanos, mostrando así evidencia consistente con la investigación llevada a cabo en animales.

e) *Intervenciones de revelación.*- Este método terapéutico consiste en hacer que las personas expresen los sentimientos, pensamientos y conductas en torno a las experiencias estresantes; así se obtiene una adecuada comprensión de la experiencia, se facilita una valoración personal menos amenazante y se logra un mayor sentido de control personal; y se impide así que funciones mecanismo de inhibición psicológica que afectarían negativamente a la salud (Véase Pennebaker, 1994). Los efectos de esta técnica en el sistema inmunológica se detectarían en personas que sufren acontecimientos estresantes y se enfrentaban con inhibición de forma previa a la intervención. Petrie, Booth, Pennebaker, Davidson, y Thomas, (1995) demuestran una potenciación de los efectos de la vacuna a la hepatitis B en un grupo de estudiantes que llevaron a cabo esta técnica. Sin embargo no hay suficientes datos para extraer conclusiones definitivas, y es necesario una investigación más intensa.

Los datos del meta-análisis de Miller y Cohen revelan que no existe una relación dosis –respuesta entre las intervenciones psicológicas y las respuestas inmunes, en

concreto en el contexto de tratamientos que requerían la adquisición de habilidades, tales como la relajación o el manejo de estrés.

En definitiva, con los datos que se dispone en la actualidad no existe evidencia de que las intervenciones psicológicas sean capaces de producir cambios inmunológicos consistente. No obstante, la investigación en esta área esta en una fase inicial y para progresar en ella conviene superar algunos problemas metodológicos existentes, tal como señalan Miller y Cohen, estos son los siguientes:

a) *Seleccionar correctamente las muestras.*- Las intervenciones tales como manejo del estrés y relajación e incluso las intervenciones de revelación podrían mostrar algún impacto cuando se llevan a cabo en personas que experimentan estrés actual crónico, intenso que tenga impacto en el sistema inmunológico (ej. víctimas de desastres naturales, divorcios, viudedad, cuidadores de pacientes de Alzheimer). La mayoría de las intervenciones en relajación o manejo del estrés se han llevado a cabo con pacientes con enfermedades. Es posible que en este caso los cambios estén oscurecidos por alteraciones biológicas más poderosas (ej. cambios en la enfermedad, tratamientos médicos etc.). Asimismo, los pacientes difieren en cuanto al impacto de la enfermedad y en la adaptación a ella, hay pacientes que se adaptan muy satisfactoriamente a una enfermedad crónica y logran alcanzar un nivel de bienestar que supera las condiciones precedentes. Los estudios con personas que sufren enfermedades deberían planificarse en momentos estresantes, tales como el momento del diagnóstico, el comienzo de los tratamientos dolorosos o desfigurantes, o ante indicadores de la progresión de la enfermedad. Los estudios que se han llevado a cabo con muestras de este tipo han tenido más éxito en

documentar cambios inmunológicos que aquellos que engloban muestras de pacientes heterogéneos.

b) Elección de medidas inmunológicas apropiadas.- Las medidas funcionales son más adecuadas que las enumerativas porque se da una mejor comprensión de lo que ellas representan. En todo caso, las medidas deben ser relevantes de forma específica a la patología de estudio.

c) Diseño de estudios rigurosos.- En primer lugar, es necesario aplicar diseños experimentales con grupos de control e incorporar períodos de seguimiento.

En segundo lugar, para extraer conclusiones adecuadas es necesario comprobar que los tratamientos son efectivos en la modificación de las variables psicológicas relevantes. Las alteraciones inmunológicas a través del manejo del estrés o la relajación sólo tendrán lugar si estas logran modificar la activación, las emociones o la cognición.

En tercer lugar, es necesario aumentar el número de sujetos experimentales, ya que el  $n$  por término medio en estos experimentos es de 36, lo que se traduce en un poder estadístico de .42. Así como, se requiere aumentar la fiabilidad de las medidas inmunológicas.

### **Psiconeuroinmunología, enfermedades y estrés**

Las variables psicológicas pueden influenciar el inicio, el agravamiento o la progresión de enfermedades tales como el cáncer. Es necesario reunir evidencia empírica y desarrollar modelos explicativos que puedan contrastarse para alcanzar un conocimiento más preciso de las vías a través de la que esto sucede y comprobar si las intervenciones psicológicas pueden ser eficaces no sólo para mejorar la calidad de vida de estos pacientes, sino también su competencia inmunológica. En los últimos años se han llevado a cabo importantes investigaciones dentro del campo de la oncología.

Existe una considerable variabilidad en la influencia del sistema inmunológico en el cáncer, de forma que las defensas inmunológicas pueden ser más importantes en unos tipos de cáncer que en otros. No obstante, si parece confirmado que la inmunosupresión eleva la probabilidad de carcinogénesis. Y el estrés está asociado con posibles efectos inmunosupresores. Las fuentes de estrés para un paciente de cáncer se pueden observar en la figura 6.



Figura 6.

Las bases biológicas a través de las cuales el estrés podría influir en el cáncer, según Kiecolt-Glaser y Glaser (1999) y Stein y Spiegel (2000) son las siguientes.

a) La liberación de ACTH y glucocorticoides como respuesta al estrés tiene efectos inmunosupresores y como consecuencia afectaría a la proliferación de tumores.

b) La elevación de cortisol aumenta la angiogénesis, que se traduce en una mejor vascularización y crecimiento de los tumores.

c) Los glucocorticoides aumentan la glucosa circulante, lo que beneficia a las células tumorales que tienen más necesidades nutricionales.

d) Cambios en otras hormonas adrenales además del cortisol afectan al crecimiento tumoral.

e) El estrés afecta negativamente a los mecanismos de apoptosis, y de reparación del ADN.

Tal como señala Stein y Spiegel (2000) los efectos del estrés en las respuestas endocrinas e inmunológicas están mediados por la edad, cuanto mayor es el envejecimiento mayormente se detectan los efectos negativos del estrés.

A pesar de existir una base biológica que sirve de base a la contribución psicológica al inicio o progresión del cáncer, esta sigue siendo dudosa. McKenna, Zebón y Corn y Rounds (1999) en una revisión de meta-análisis acerca de factores psicosociales en cáncer de mama, el tipo de tumor en el que más estudios ha suscitado acerca de los aspectos psicológicos, encuentran evidencia de la asociación consistente, aunque



moderada en magnitud, del cáncer de mama con las variables: afrontamiento basado en negación / represión, separación / pérdida e historia de experiencias vitales estresantes. Mientras que no se encuentra apoyo para las variables de ansiedad / depresión, expresión de ira, ambiente en la infancia y extraversión / introversión. Con los datos actuales se puede decir que existe evidencia de que el estrés y el afrontamiento inadecuado y el déficit en apoyo social pueden dañar la calidad de vida, los hábitos de salud y en alguna medida favorecer la aparición de algunos tipos de cáncer en determinadas personas o el retraso en la detección. Sin embargo, no puede afirmarse que el estrés, la personalidad o determinados estilos de afrontamiento causan el cáncer, ya que no existe una evidencia suficiente, y además puede suscitar pensamientos de culpabilidad en las personas afectadas, así como búsquedas y esperanzas infundadas de intervenciones alternativas. La cuestión de si los tratamientos psicológicos pueden aumentar la supervivencia o retrasar recidivas ha sido objeto de investigación experimental. Edelman, Craigh y Kidman (2000) han realizado una reciente revisión de la evidencia empírica al respecto. Las investigaciones de Spiegel, Bloom, Franmer, y Gottheil (1989); Richardson, Shelton, Krailo, y Levine, (1990) y Fawzy et al. (1990) (véase Fawzy y Fawzy, 1994) han mostrado resultados que avalan que el tratamiento psicológico puede aumentar la supervivencia, y en el caso del trabajo del equipo de Fawzy que las defensas inmunológicas pueden mediar estos efectos. No obstante, estos estudios son insuficientes y no están exentos de fallos metodológicos. Por otro lado, existen estudios en los que la aplicación de la intervención psicológica no ha mostrado eficacia debido a que los tratamientos psicológicos propuestos tal es el caso de los estudios de Linn, Linn, y Harris (1982) en el que se emplea la terapia cen-

trada en el cliente, Morgenstein, Geller, Walter, Ostfeld, y Siegel (1984) en la que se emplea la discusión, meditación e imaginación que igualmente no son tratamientos psicológicos validados; el trabajo de Ilnyckyj, Farber, Cheang, y Weinerman, B. (1994) está plagado de inconsistencias metodológicas en cuanto a la aplicación de la terapia psicológica. Todos estos trabajos no constituyen un serio problema para cuestionar la eficacia del tratamiento psicológico en la supervivencia. Sin embargo, los estudios de Cunningham, Edmonds, Jenkins, Pollack, Lockwood, y Warr (1998), que es asemeja a una replicación del estudio de Spiegel et al (1989) y el de Edelman, Lemon, Bell, y Kidman, (1999) que emplean técnicas cognitivas conductuales constituyen un serio reto ya que en ninguno de ellos se constata eficacia alguna con respecto a la supervivencia. La conclusión actual es que los tratamientos psicológicos no han demostrado que mejoren la supervivencia de los pacientes de cáncer. Estos tratamientos tienen el objetivo de mejorar la calidad de vida, el afrontamiento positivo del cáncer, la adherencia a los tratamientos médicos, y la interacción positiva con el equipo médico. En la investigación acerca de la eficacia de los tratamientos psicológicos en el cáncer sería conveniente adoptar los criterios y recomendaciones de la *APA (división 12 Task Force)* acerca de los tratamientos apoyados empíricamente (Ellwood, Carlson y Bultz, 2001). Asimismo, es necesario estudiar los cambios fisiológicos que pudieran inducir los tratamientos psicológicos, midiendo los cambios en las variables endocrinas e inmunológicas para conocer como podrían afectar estas intervenciones a la supervivencia.

## Conclusiones

En los últimos 30 años se han producido avances fascinantes dentro del campo de la psiconeuroinmunología. Las conexiones anatómicas y fisiológicas entre el sistema nervioso central, el endocrino y el inmunológico han sido determinadas y se seguirán produciendo hallazgos que nos enseñarán los mecanismos de la conexión mente-cuerpo. Se han llevado a cabo numerosos estudios sobre los efectos del estrés que permiten concluir que efectivamente, el estrés crónico produce déficit inmunológico, cuanto más intenso y duradero es. Al mismo tiempo, los efectos de la depresión parecen consistentes en producir déficit inmunológico. Sin embargo, no ha de olvi-

darse que los efectos del estrés y la depresión sobre el sistema inmunológico no han demostrado que sean causantes de patologías específicas. Mucho menos estudiado están los efectos de las estrategias de afrontamiento, variables de personalidad, el apoyo social, y otras variables moduladoras como la edad, especialmente importante, y el género.

El efecto de los tratamientos psicológicos en el sistema inmunológico y la supervivencia en condiciones patológicas como el cáncer permanece por ser demostrado; la investigación es todavía escasa y presenta problemas metodológicos muy importantes que impiden extraer conclusiones definitivas.

## Referencias bibliográficas

- Ader, R. (1981). *Psychoneuroimmunology*. Nueva York, Academic Press.
- Ader, R., Felten, D.L. y Cohen, N. (1991). *Psychoneuroimmunology* (2ª ed.). Nueva York: Academic Press.
- Ader, R., Felten, D.L. y Cohen, N. (Eds.). (2000). *Psychoneuroimmunology*. Nueva York. Academic Press.
- Baum, A. y Posluszny, D.M. (2001). Traumatic stress as a target for intervention with cancer patients. En A. Baum y B.L. Andersen (Eds.). *Psychosocial interventions for cancer*. Washington. American Psychological Association.
- Bayés, R. y F.X. Borrás (1999). Psiconeuroinmunología y salud. En M.A. Simón (Ed.). *Manual de psicología de la salud. Fundamentos, metodología y aplicaciones*. Madrid. Biblioteca Nueva.
- Bachen, E., Cohen, S. y Marsland, A.L. (1997). Psychoimmunology. A. Baum, S. Newman, J. Weinman, R. West y C. McManus (Eds.). *Cambridge handbook of psychology, health and medicine*. Cambridge. Cambridge.
- Birk, T.J. (1996). HIV and exercise. *Exercise Immunologica Review*, 2, 84-95.
- Black, S. (1963). Inhibition of immediate-type hypersensitivity response by direct suggestion under hypnosis. *British Medical Journal*, 6, 925-929.
- Borrás, F.X. (1995). Psiconeuroinmunología: efectos del estrés psicológico sobre la función inmune en sujetos humanos sanos. *Ansiedad y estrés*, 1, 21-35.
- Buske-Kirschbaum, A., Kirschbaum, C., Stierle, H., Jabaj, I. y Hellhammer, D. (1992). Conditioned manipulation of natural killer cell (NK) cells in humans using a discriminative learning protocol. *Biological Psychology*, 38, 143-155.
- Cunningham, A.J., Edmonds, C.V., Jenkins, G.P., Pollack, H., Lockwood, G.A. y Warr, A. (1998). A randomized controlled trial of the effects of group psychological therapy on survival in women with metastatic breast cancer. *Psycho-Oncology*, 7, 508-517.
- Dolbier, C.L., Coker, R.R., Leiferman, J.A. y Steinhardt, Schafiro, S.J., Nehete, P.M., Perlman, J.E. y Sastry, J. (2001). Differences in functional immune responses of high vs. low hardy healthy individuals. *Journal of Behavioral Medicine*, 24, 219-248.
- Edelman, S., Lemon, J.A., Bell, D.R., Kidman, A.D. (1999). Effects of group CBT on the survival time of patients with metastatic breast cancer patients. *Psycho-Oncology*, 8, 474-481.
- Edelman, S., Craig, A., y Kidman, A.D. (2000). Can psychotherapy increase the survival time of cancer patients? *Journal of Psychosomatic Research*, 49, 149-156.
- Ellwood, A.L., Carlson, L.E. y Bultz, B.D. (2001). Empirically supported treatments: will this movement in the field of psychology impact the practice of

- psychological oncology? *Psycho-Oncology*, 10, 199-205.
- Fawzy, I.F., Kemeny, M.E., Fawzy, N.W., Elashoff, R., Morton, D., Cousins, N., y Fahey, J.L. (1990). A structured psychiatric intervention for cancer patients. Changes over time in immunological measures. *Archives of General Psychiatry*, 47, 729-735.
- Fawzy, F.I. y Fawzy, N.W. (1994). Psychoeducational interventions and health outcomes. En R. Glaser y J.K. Kiecolt-Glaser (Eds.). *Handbook of human stress and immunity*. Nueva York: Academic Press.
- Glaser, R. y Kiecolt-Glaser, J.K. (Ed.). (1994). *Handbook of Human Stress and Immunity*. Academic Press, Inc.
- Goodkin, K., Feaster, D.J., Asthana, D., Blaney, N.T., Kumar, M., Baldewicz, T., Tuttle, R.S., Maher, K.G., Baum, M.K., Shapshak, P. y Flechter, M.A. (1998). A bereavement support group intervention is longitudinally associated with salutary effects on the CD4 cell count and number of physician visit. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 5, 382-391.
- Goodkin, K. y Visser, A.P. (2000). (Eds.). *Psychoneuroimmunology*. Washington: America Psychiatric Press.
- Grochowicz, P.M., Schedlowski, M., Husband, A.J., King, M.G., Hibberd, A.D. y Bowen, K.M. (1991). Behavioral conditioning prolongs heart allograft survival in rats *Brain Behavior and Immunity*, 5, 349-356.
- Herber, T.B. y Cohen, S. (1993). Stress and immunity in humans: a meta-analytic review. *Psychosomatic Medicine*, 55, 364-379
- Ilnyckyj, A. Farber, J., Cheang, M.C. y Weinerman, B.H. (1994). A randomised controlled trial of psychotherapeutic intervention in cancer patients *Annual Royal College Physicians Surgery of Canada*, 27, 93-96.
- Irwin, M., Daniels, M., Bloom, E., Smith, T., Weiner, H. (1987). Life events, depressive symptoms, and immune function. *American Journal of Psychiatry*, 144, 437-441.
- Keller, S.E., Schifler, S.J., Bartlett, J.A., Shiflett, S.C. y Rameshwar, P. (2000). Stress, depression, immunity and health. En K. Goodkin y A.P. Visser (2000). (Eds.). *Psychoneuroimmunology*. Washington: America Psychiatric Press.
- Kiecolt-Glaser, J.K. and Glaser, R. (1999). Psychoneuroimmunology and cancer, Fact or Fiction? *European Journal of Cancer*, 35, No. 11, pp. 1603-1607.
- Klosterhalfen, W. y Klosterhalfen (1983). Pavlovian conditioning of immunosuppression modifies adjuvant arthritis in rats. *Behavioral Neuroscience*, 97, 663-666.
- LaPierre, A., Antoni, M., Ironson, G., Perry, A., McCabbe, P., Klimas, N., Helder, L., Schneiderman, N., Flechter, M.A. (1994). Effects of aerobic exercise training on lymphocytic subpopulations. *International Journal of Sports and Medicine*, 5, S127-135.
- 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, 73-85.
- Linn, M.W., Linn, B.S. y Harris, R. (1982). Effects of counselling among patients with hematologic malignancies *Journal of Clinical Oncology*, 49, 1048-1055.
- Lugendorf, S.K., Antoni, M.H., Ironson, G., Klimas, N.G., Kumar, M., Starr, K., McCabe, P., Cleven, K., Fletcher, M.A. y Schneiderman, N. (1997). Cognitive-behavioral stress management decreases dysphoric mood and herpes simplex virus-type 2 antibody titres in symptomatic HIV-seropositive gay men. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 65, 31-43.
- Lysle, D.T., Luecken, L.J., y Maslonek, K.A. (1992). Suppression of the development of adjuvant arthritis by a conditioned aversive stimulus. *Brain, Behavior and Immunity*, 6, 64-73.
- Maier, S.T., Watkins, L.R. y Fleshner, M. (1994). Psychoneuroimmunology. *American Psychologist*, 49, 1004-1017.
- Martin, R.A. (2001). Humor, laughter, and physical health: methodological issues and research findings. *Psychological Bulletin*, 127, 504-519.
- Masek, K., Petrovický, P., Sevcik, J., Zidek, Z. y Franková, D. (2000). Past, present and future of psychoneuroimmunology. *Toxicology*, 142, 179-188.
- McKenna, M.C., Zebon, M.A., Corn, B y Rounds, J. (1999). *Health Psychology*, 5, 520-531.
- Miller, G.E. y Cohen, S. (2001). Psychological interventions and the immune system: a meta-analytic review and critique. *Health Psychology*, 20, 47-73.
- Morgenstein, H., Geller, G.A., Walter, S.D., Ostfeld, A.M. y Siegel (1984). The impact of a psychosocial support program on survival with breast cancer: the importance of selection bias in program evaluation *Journal of Chronic Disease*, 37, 273-282.
- Olnes K. y Ader, R. (1992). Conditioning as and adjunct in the pharmacotherapy of lupus erimatosus *Journal of Device and Behavioral Pediatrics*, 13, 124-125.
- Pennbaker, J.W. (1994). *El arte de confiar en los demás*. Madrid: Alianza (orig. 1980).
- Petrie, K.J., Booth, R.J., Pennebaker, J.W., Davidson, K.P. y thomas, M.G. (1995). Disclosure

- of trauma and immune response to a Hepatitis B vaccination program. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 63, 239-245.
- Richardson, J.L., Shelton, D.R., Krailo, M. y Levine, A.M. (1990). The effect of compliance with treatment on survival among patients with hematologic malignancies. *Journal of Clinical Oncology*, 8, 356-364.
- Sanders, V.M., Iciek, L. y Kasprowitz, D.J. (2000). Psychosocial factors and humoral immunity. En J.T. Cacioppo, L.G. Tassinary y G.G. Berntson (Eds.). *Handbook of Psychophysiology*. Nueva York Cambridge.
- Spiegel, D., Bloom, J.R., Franmer, A.C., Gottheil, E. (1989). Effects of psychosocial treatments on the survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet*, 334, 881-891.
- Stein S. y Spiegel, D. (2000). Psychoneuroimmune and endocrine effects on cancer progression. En K. Goodkin, y A.P. Visser (Eds.). *Psychoneuroimmunology*. Washington. America Psychiatric Press.
- Stone, A.A., Cox, D.S., Valdimarsdottir, H., Jandford, L. y Neale, J.M. (1987). Evidencia that secretory IgA antibody is associated with daily mood. *Journal of Personality and Social Psychology*, 52, 988-993.
- Stone, A.A., Neale, J.M., Cox, D.S., Napoli, A., Valdimarsdottir, H. y Kennedy-Moore, (1994). Daily events are associated with secretory immune response to an oral antigen in men. *Health Psychology*, 13, 440-446.
- Stowell, J.R., Kiecolt-Glaser, J.K. y Glaser, R. (2001). Perceived stress and cellular immunity. What coping counts? *Journal of Behavioral Medicine*, 24, 323-339.
- Stockorst, U., Spennes-Saleh, S., Körholtz, D., Göbel, U., Schneider, M.E., Steingrüber, 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, 198-218.
- Schulze, G.E., Benson, R.W., Paule, M.G. y Roberst, D.B. (1988). Behavioral conditioned suppression of murine-cell dependent but not T-cell independent antibody responses. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 30, 859-865.
- Uchino, B.R., Kiecolt-Glaser, J.K. y Glaser, R. (2000). Psychological modulation of cellular immunity. En J.T. Cacioppo, L.G. Tassinary y G.G. Berntson (Eds.). *Handbook of Psychophysiology*. Nueva York Cambridge.
- Vedhara, K., Fox, J.D., y Wang, E.C.Y. (1999). The measurement of stress-related immune dysfunction in psychoneuroimmunology. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23, 699-715.
- Zorrilla, E.P., Luborski, L., McKay, J.R., Rosenthal, R., Hupulin, A., Tax, A., McCorkle, R., Seligman, D.A. y Schmidt, K. (2000). The relationship of depression and stressors to immunological assays. A meta-analytic review. *Brain, Behavior and Immunity*, 8, 293-312.