

## APRENDIZAJE DE RESPUESTAS INMUNOLÓGICAS; EVIDENCIA EXPERIMENTAL

Pablo E. Vera-Villarroel<sup>1</sup>  
Universidad de Santiago de Chile

### RESUMEN

La integración de los factores sociales, psicológicos y biológicos se encuentra claramente demostrada en el área de la Psiconeuroinmunología. Esta área explora las relaciones entre la conducta, el cerebro y el sistema inmune.

El presente artículo revisa las ideas principales de esta área, así como también la evidencia conocida sobre las conexiones entre el sistema nervioso y sistema inmune. De la misma forma, se revisan los estudios en animales que demuestran estas relaciones. Así, se revisan los estudios desde el aprendizaje asociativo, indefensión aprendida y de estrés social.

**Palabras Clave:** Psiconeuroinmunología, condicionamiento, aprendizaje, sistema inmune.

### PSICONEUROINMUNOLOGÍA

Desde hace muchos años una de las principales dicotomías que se ha mantenido en la ciencia y muy especialmente en la Psicología ha sido la separación mente cuerpo. Independientemente de los cuestionamientos que se conocen al concepto de mente (y que no es objetivo de este artículo) esta separación ha sido en algún momento útil ya que ha estimulado diversas líneas de investigación, pero por otra parte ha establecido limitaciones y sesgos que han entorpecido los avances en las disciplinas de la ciencia y salud.

Precisamente es en los temas de salud donde encontramos con mayor fuerza esta influencia. Así, en algunos países los sistemas de Salud estatales dividen la Salud mental de otro supuesto tipo de Salud. Así parece ser que todo lo que tenga que ver con factores

### ABSTRACT

Integration of social, psychological and biological factors is clearly demonstrated by psychoneuroimmunology. This speciality explores relations between behavior, brain and immune system.

This article reviews key ideas in this area and some evidence about conexions between neural and immune systems. Also are reviewed studies in animals that demontrate this relations. Studies reviewed come from associative learning, learned helplessness and social stress.

**Key words:** Psychoneuroimmunology, conditioning, learning, immune system



psicológicos es muy diferente a la salud física. Esto llama aun más la atención si se considera la definición de Salud de la OMS, la cual claramente establece que salud es el completo bienestar biológico psicológico y social. En este sentido, se plantea que se deben integrar diversos factores al momento de considerar que es salud. La poca integración de esta idea a los sistemas de salud puede deberse a la poca acogida de los datos empíricos que demuestran esta integración. Aunque existe bastante literatura al respecto no siempre ha sido aceptada por los diferentes profesionales de la Salud. Sin lugar a dudas, desde hace algunos años se ha desarrollado un área de investigación que ha entregado pruebas irrefutables acerca de la integración de factores biológicos, psicológicos, sociales y en la integración mente-cuerpo (Vera-Villarroel, 1999). Esta área es la denominada Psiconeuroinmunología, la cual en un principio, no contó con la aprobación de algunos investigadores, ya que muchos de los conceptos y teorías que se sabían hasta la fecha no concordaban con algunas investigaciones que empezaron a surgir. Afortunadamente, la Psiconeuroinmunología ya es

<sup>1</sup> Correspondencia: Dr. Pablo E. Vera-Villarroel, Dario Urzua 1610, depto. 604. Providencia, Santiago. Chile

Correo electrónico: pvera@entelchile.net

aceptada por diversas especialidades en el área de la Salud, llegando a encontrarse en la actualidad publicaciones en revistas médicas, fisiológicas, psicológicas, psiquiátricas e incluso revistas especializadas en la temática (ej. Brain, Behavior and Immunity) así como también organizaciones específicas y entrenamientos posdoctorales en la especialidad. De la misma forma, es común encontrar trabajos en la mayoría de los congresos de las especialidades mencionadas que se relacionen con la *Psiconeuroinmunología* (Vera-Villarroel y Buéla-Casal, 1999).

Los primeros trabajos que establecieron las bases de esta disciplina surgieron en experimentos de Psicología del Aprendizaje. Hasta el día de hoy, gran parte de las investigaciones se siguen realizando bajo estos mismos principios (Vera-Villarroel, 1999).

El objetivo de este artículo será revisar la evidencia y planteamientos de la Psiconeuroinmunología. Se revisaran la evidencia pionera en este campo y esencialmente los trabajos realizados en animales considerando que con este tipo de sujetos comenzó esta área y en la actualidad constituye una línea de trabajo altamente productiva. Revisiones de trabajos en humanos se pueden encontrar en Vera-Villarroel y Buéla-Casal (1999).

### Definición

La Psiconeuroinmunología (PNI) ha sido definida como la interacción del Cerebro, Sistema Inmune y la Conducta (Maier, Watkins y Flesher, 1994). En otras palabras, se asume que los factores psicosociales pueden afectar el sistema inmune por medio del cerebro (Vera-Villarroel y Alarcón, 1996).

Existen diversas formas de entender estas relaciones. Muchas de ellas corresponden al nivel de desarrollo de la disciplina como al contexto y objetivo que se este abordando. Así en un principio se entendía como los factores psicológicos podrían afectar el sistema inmune, también se ha entendido como la influencia de la conducta por medio del cerebro en el sistema inmune. En la actualidad se sabe que existe una interacción bidireccional entre los sistemas nervioso, endocrino, cerebro y conducta.

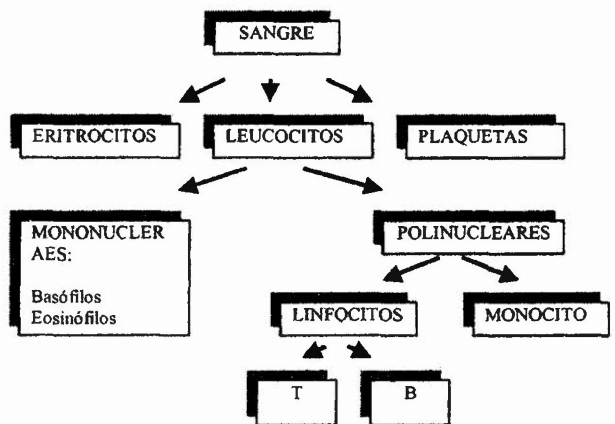


Figura 1. Elementos básicos del sistema inmune

### Sistema Inmune

Para entender los principios de la Psiconeuroinmunología es necesario conocer los elementos básicos del sistema inmunológico y también las posibles conexiones con otros sistemas.

### Conexiones Sistema Nervioso y Sistema Inmune

Inicialmente el supuesto de que podría existir algún tipo de comunicación entre el sistema nervioso y el sistema inmune era solo en el ámbito intuitivo. Esta idea estaba basada en observaciones de ciertos estados psicológicos y/o alteraciones medioambientales que parecían coincidir con cambios a nivel inmunitario. Estos estados o alteraciones se suponía que influenciaban al sistema inmune por medio de la actividad del cerebro, sin embargo no existía algún soporte físico o biológico que demostrara tal afirmación. Para intentar fundamentar esta afirmaciones se deberían demostrar algunos de los siguientes enunciados: a) que existirían conexiones nerviosas entre estos dos sistemas, b) que el sistema nervioso pudiera afectar directamente otros elementos o sistemas que a su vez se relacionen con el funcionamiento inmunológico y, c) que la actividad del cerebro y alteraciones de este se relacionen directamente con cambios inmunológicos.

#### a) Posibles conexiones nerviosas entre el Sistema Nervioso y Sistema Inmune

Existen órganos que son cruciales para el desarrollo y funcionamiento del sistema inmune, como son; el

timo, la médula ósea, el bazo y los nódulos linfáticos. Felten, Ackerman, Wiegand y Felten (1987) demostraron que el sistema nervioso simpático inerva todos estos órganos. Así, los terminales nerviosos sinápticos secretan la catecolamina y la norepinefrina y se ha demostrado que los órganos y células inmunes contienen receptores para ellas.

#### b) Posibles mediadores en estas interacciones

Una de las formas que tiene el cerebro para comunicarse con órganos periféricos es secretando factores que hagan que las glándulas endocrinas secreten a su vez hormonas que alcancen los diferentes órganos.

En relación con las comunicaciones posibles entre el cerebro y el sistema inmune se ha demostrado, por ejemplo, que las hormonas denominadas glucocorticoides son extremadamente importantes en la supresión del sistema inmune por parte del estrés. La relación o influencia por parte del cerebro en esta interacción queda demostrada al analizar la responsabilidad directa del cerebro en los glucocorticoides. El cerebro es responsable, por medio de la secreción del factor liberador de corticotrofina, de la secreción de glucocorticoides, por lo que de esta forma se podría plantear su responsabilidad también en la influencia que realiza los glucocorticoides en las células inmunes (Carlson, 1996).

#### c) Actividad y alteración del cerebro y cambios en el sistema inmune

Otra posibilidad que demuestra estas interacciones es analizar directamente la actividad del cerebro y su relación con la actividad inmunológica. Este tipo de estudios se pueden llevar a cabo observando la diferentes respuestas inmunes después de una estimulación directa a algún centro del cerebro, o por otra parte, observar la actividad inmune en lesiones o deterioros cerebrales. En efecto, el hipotálamo juega un rol clave al integrar el control neural de los procesos viscerales en general, de la misma forma entonces, se ha encontrado que las lesiones en el hipotálamo altera el curso de algunos procesos inmunes. Ejemplo de ello se ha encontrado en mediciones en vivo de la función inmune como la producción de anticuerpos y rechazo a trasplantes (Macris, Schiavi, Camerino y Stein, 1970). De la misma forma lesiones en otras regiones también altera la función inmune (Roszman, Cross,

Brooks y Markesbery, 1985). También, con relación al sistema nervioso autónomo, la destrucción química con 6-hidroxidopamina puede empeorar algunos aspectos de la función inmune (Livnat, Felten, Carlson, Bellinger y Felten, 1985).

### ESTUDIOS CON ANIMALES

#### *Condicionamiento del Sistema Inmune*

Basados en los paradigmas de la Psicología del Aprendizaje se han realizado diversas investigaciones con animales en esta área. En términos generales se podrían agrupar en estudios basados en el aprendizaje asociativo, operante (fundamentalmente bajos los modelos de desesperanza aprendida o indefensión aprendida) y situaciones de estrés social. Estos estudios han permitido entregar un considerable cúmulo de evidencias respecto a la relación entre los factores psicosociales y cambios inmunológicos y la posibilidad de que esta respuesta pueda ser condicionada.

#### *Indefensión Aprendida*

En relación con los estudios basados en condicionamiento operante, estos se han fundamentado principalmente en los modelos de indefensión aprendida o desamparo aprendido (DA). En pocas palabras estos experimentos consisten en manipular las condiciones experimentales de manera incontrolables y/o impredecibles, los cuales la mayoría de ellos han estado centrado en presentar descargas eléctricas a los sujetos experimentales. De esta forma se evalúa las respuesta inmune frente a estas experiencias (Ader, Felten y Cohen, 1990). Un ejemplo de este tipo de experiencias y sus consecuencias (aunque no precisamente una respuesta inmune) es la presentada por Seligman (1975). En ella la experiencia estresante de una descarga eléctrica incontrolable e impredecible se relaciona con presencia de úlceras gástricas. En esta misma línea, Betancourt (1990) sometió a un grupo de ratas a experiencias de desesperanza aprendida, las cuales presentaron bajas respuestas inmunológicas, tanto enumerativas como funcionales, en comparación con los sujetos que no experimentaron DA. Resultados similares se reportan en otro estudio bajo las mismas condiciones (Campos, 1991).

Un reciente estudio que puede ser categorizado como indefensión aprendida es el realizado por Kay,

Tarcic, Poltyrev y Weinstock (1998). El objetivo de este estudio fue el de estudiar el efecto del estrés en el sistema inmune. Sin embargo la característica principal de este estudio es que el estrés producido fue durante un estado prenatal. Es decir se estresó a ratas durante el embarazo y se evaluó el efecto posible al tiempo después de nacer. Se utilizaron ratas como sujetos experimentales que fueron estresadas durante tres veces por semana mientras se encontraban en el vientre de sus madres. Los estímulos estresores fueron luz y ruido que fueron presentados de forma impredecible a la madre. A los dos meses de nacer se realizaron las mediciones fisiológicas. Los resultados encontrados fueron un decremento en diversas respuestas funcionales del sistema inmune (proliferación de linfocitos frente a PWM y PHA, actividad de las células NK, etc.) en comparación con los sujetos control. Además se encontró que algunos cambios fueron diferentes dependiendo del sexo de los sujetos, así por ejemplo, la disminución de la proliferación de células B fue mayor en las hembras que en los machos y que la disminución de la actividad de las células NK fue mayor en los machos. No se encontraron diferencias en cuanto al conteo de células blancas en los sujetos.

Otro estudio reciente que demuestra como influencias estresantes pueden tener efectos adversos para el sistema inmune es el reportado por Zorzet, Perissin, Rapozzi y Giraldi (1998). En este se utilizó una forma indirecta de medir el adecuado funcionamiento inmune, como es medir el desarrollo del crecimiento de un tumor y el tiempo de supervivencia de los sujetos. De esta forma se implantó a un grupo de ratas un tipo de tumor y se midió tanto diversas respuestas inmunes como las variables antes descritas. Se utilizó además una droga inmunosupresiva (ciclofosfamida) la cual ha demostrado que tras su aplicación aumenta considerablemente el tiempo de supervivencia y restringe el crecimiento de tumores. La principal variable manipulada fue la administración de un tipo de estrés, como fue el restringir el movimiento de los sujetos durante una hora durante 6 días seguidos de la inoculación del tumor. Los resultados demostraron que las ratas que habían sido tratadas con la droga y al mismo tiempo también estresadas presentaron un tiempo de supervivencia menor como también un mayor crecimiento de los tumores, así como también, diversos indicadores de células inmunitarias en comparación de los sujetos a los cuales solo se les había aplicado la droga.

Los datos demuestran como un estrés ambiental puede entorpecer y disminuir la efectividad de un tratamiento farmacológico. Esto, indudablemente podría tener grandes repercusiones y aplicaciones de poder demostrarse en sujetos humanos. Recordemos que la mayoría de los tratamientos médicos se aplican en contextos altamente estresantes para las personas.

### *Aprendizaje Asociativo*

Existen dos estudios que son considerados clásicos e iniciales en el desarrollo de la PNI, ellos son el condicionamiento inmunosupresivo de aversión condicionada de Ader y Cohen (1975) y el de activación condicionada de Ghanta, Hiramoto, Solvason y Spector (1985).

En el primero de los estudios mencionados se logró condicionar la respuesta inmune tras asociar el sabor de una dosis de sacarina (estímulo condicionado) a una droga inmunosupresora denominada ciclofosfamida (estímulo incondicionado). Inicialmente este experimento no tenía como finalidad el estudio de la respuesta inmune ya que no se esperaban las propiedades inmunosupresivas de la droga ni de su posible condicionamiento. Sin embargo, al realizar estos condicionamientos los sujetos experimentales (ratas) se morían. Las repeticiones controladas de este estudio demostraron que el sabor a sacarina había adquirido las propiedades inmunosupresivas de la droga (Ader y Cohen, 1975).

En el segundo estudio se demostró que la respuesta inmune se podía activar por medio de un condicionamiento clásico. Ghanta et. al (1985) asociaron olor a alcanfor (como estímulo condicionado) y una droga inmunoadactivadora denominada ácido polinosínico policitidílico Poli I:C (como estímulo incondicionado) que aumenta la actividad de las células NK. Para medir los efectos se les implantó a las ratas previamente tumores para medir indirectamente la respuesta inmune. De esta forma se midió el crecimiento de los tumores y el tiempo de supervivencia de los sujetos como indicador del funcionamiento inmune. Los resultados mostraron mayor tiempo en el crecimiento del tumor así como el tiempo de supervivencia en los sujetos a los cuales se les había condicionado para aumentar la respuesta inmune frente al olor a alcanfor.

A partir de estos estudios se han desarrollado una gran cantidad de estudios similares basados en asociación clásica utilizando diversos estímulos y respuestas medidas, así por ejemplo;

Replicación de la inmunosupresión condicionada de Ader y Cohen (1975) encontrando los mismos resultados, sólo diferenciándose en que se necesitó dos exposiciones al Ec para obtener la supresión de la respuesta inmune (Rogers, Reich, Strom y Carpenter, 1976). Inmunosupresión condicionada en ratas con «lupus», una enfermedad autoinmune. Los autores encontraron que aquellas que recibían condicionamiento de inmunosupresión con CY tenían mayor sobrevida que aquellas de los grupos sin condicionamiento y placebo (Ader y Cohen, 1982). Aumento de la respuesta inmunitaria en ratas frente a un falso-injerto de piel (EC), sin utilización de fármacos. Como EI se utilizó un antígeno, el cual provoca un aumento en la subpoblación de linfocitos T citotóxicos precursores (CTLp). Los resultados indicaron que sólo los sujetos condicionados (EC + EI), aumentaban su respuesta inmune específica, frente al falso-injerto. Más aún, cuando posteriormente, se dividió al grupo condicionado y se le sometió independientemente a sesiones de extinción y de reforzamiento, se encontró que las respuestas inmunes eran acordes a este post-entrenamiento (Gorzynski, Macrae y Kennedy (1982). Aumento de la respuesta inmune utilizando la secreción de histamina (sustancia relacionada con las alergias) como indicador del funcionamiento inmune. De este forma en este estudio de se inyectó un antígeno que produce secreción de histamina y se presentó junto, excitatoriamente, con un olor a sulfato (EC+) e, inhibitoriamente, con olor a pescado (EC-). En la fase de prueba los niveles de histamina en el plasma sanguíneo de los animales expuestos al EC+, eran significativamente superiores a los de los animales expuestos al EC- (Russell, Dark, Cummins, Ellman, Callaway y Peeke, 1984). Utilización de un choque eléctrico como EI; se expuso a un grupo de ratas a un condicionamiento aversivo, en el cual se utilizaron como eventos condicionados una luz y un sonido. Los resultados indicaron que al presentar el evento previamente pareado con la descarga eléctrica (EC+) se produce una reacción de inmunosupresión. En cambio, el grupo control no presentó inmunosupresión frente al evento condicionado no asociado a la descarga (EC-). En virtud de esto, los autores concluyen que el

evento condicionado excitatorio (EC) es un «estresor psicológico» que, en sí mismo, puede alterar la función inmune (Lysle, Cunnick, Fowler y Rabin, 1988). En esta misma línea de investigación se entrenó a un grupo de ratas a un condicionamiento diferencial donde el tono era asociado con la presencia de una descarga eléctrica y a una luz asociada con la ausencia de la descarga eléctrica. Después de seis días de terminado el entrenamiento se evaluaron las respuestas fisiológicas frente a los diversos estímulos condicionados previamente, se presentaron estos eventos condicionados simultáneamente y por separado y se midieron los cambios a nivel fisiológico relacionados con cambios inmunitarios. Los resultados demostraron que frente a determinadas claves condicionadas se modificó la respuesta fisiológica sobre el grupo control, de la misma forma estímulos inhibitorios pueden contrarrestar los efectos de los estímulos excitatorios tanto a nivel conductual como fisiológico ( Vera-Villarroel y Alarcón, 2000).

Un experimento que podría interpretarse en esta misma línea es el realizado en un grupo de ratas donde se introduce un olor y se estudian sus efectos. La particularidad de este estudio es que demuestra las interrelaciones de diversos sistemas fisiológicos y la conducta. En este estudio la variable primordial a estudiar no fue el sistema inmune (aunque también se midió) sino que se estudio el comportamiento de un grupo de ratas inmunodepresivas experimentalmente (tratadas con ATS). Debido a estudios previos se sabe que ratas tratadas con esta droga presentan diversas alteraciones conductuales (actividad locomotora, agresión, etc). En este caso sin embargo a este grupo de ratas se introdujo olor a hembras (EC) y se midieron sus cambios conductuales frente a un grupo control . Los resultados demostraron que las ratas inmunosupresivas expuestas al olor de la hembra no alteraron sus conductas (como cabría de esperarse por la administración de la droga), no diferenciándose de los sujetos controles. De esta forma «la presencia del olor a hembra reduciría la tendencia de los ratones a modular sus conductas en respuesta a la inmunosupresión». Los autores hipotetizan que los sujetos debieron «negociar» en términos de sus capacidades fisiológicas y adaptativas para hacer frente a las demandas ambientales (Barnard, Behnke, Gage, Brown y Smithurst, 1997). De esta forma, entonces, se podría interpretar que la presencia del olor podría haber actuado como un estímulo inhibitorio contrarrestando los efectos, esta vez, de la droga.

Los datos de diversos estudios como los anteriores sugieren que la respuesta inmune puede ser condicionada por aprendizaje asociativo tanto para activarla como para disminuirla y además utilizando diferentes estímulos.

### *Estrés Social*

Por último otra de las áreas en las investigaciones de PNI en animales se han centrado en situaciones de estrés social. Así por ejemplo se ha encontrado un decremento en los niveles protéicos complementarios, en la función macrófaga y en la respuesta del anticuerpo Inmunoglobulina tipo G (IgG) en situaciones de separación madre-camada (Laudenslager, Reite, Harbeck, 1982). Similares resultados presentan primates no humanos en respuesta a tempranas separaciones de la madre (Coe, Lubach, Ershler y Klopp, 1989; Laudenslager, Capitanio y Reite, 1985).

En esta misma línea Cohen, Kaplan, Cunnick, Manuck y Rabin (1992) presentan los resultados de estrés social por largo período y su influencia en la respuesta inmune. Este estudio tiene la particularidad de que la manipulación experimental se realizó por más de dos años. Así se utilizaron dos grupos de primates no humanos, donde uno de ellos se sometió a relaciones sociales inestables (se cambiaba a sus acompañantes cada cierto tiempo) y otro en el cual se mantenían los mismos miembros del grupo. De la misma forma se controló el grado de afiliación en los dos grupos. Los resultados mostraron que los animales en la situación inestable presentaron relativa supresión en la respuesta inmune (funcionamiento de células T) en comparación al grupo estable. Los análisis de la variable de afiliación demostraron que los sujetos que presentaban mas alta esta variable presentaron mayor fortalecimiento en su respuesta inmune observándose mayormente su beneficio en el grupo inestable. De este modo los autores plantean como hipótesis la posible función protectora de la variable de afiliación de los efectos inmunosupresivos de los estresores crónicos sociales.

Un estudio reciente donde se relacionan procesos inmunológicos y conductuales es el realizado por Sakic, Gurunlian y Denburg (1998). Estos autores estudiaron a ratones con lupus (enfermedad autoinmune) y ratones controles. Las variables manipuladas en este trabajo fueron las respuestas conductuales de agresividad. Para ello los sujetos fueron aislados por 4

semanas. Luego se indujo la conducta de agresividad ingresando un «intruso» (otro sujeto) a la caja. Las evaluaciones realizadas consideraron diversas medidas conductuales de la conducta agresiva ayudadas por filmaciones en cámaras de video, además de diversas medidas de autoinmunidad y niveles de testosterona. Los resultados demostraron que los sujetos con lupus exhibieron considerables bajas en los niveles de testosterona, así como también en las respuestas agresivas en comparación con los sujetos controles. Esto, según los autores pone de manifiesto las interacciones entre los sistemas inmune y los comportamientos, evidenciando la influencia de ciertos estados inmunes en comportamientos esperados en sujetos normales. No queda claro si, esta influencia se produce alterando directamente el sistema nervioso o vía sistema endocrino.

### CONCLUSIONES

Como se ha revisado anteriormente existe considerable evidencia en animales que demuestran cómo factores psicológicos y procesos de condicionamientos pueden modificar diversas respuestas inmunológicas.

Los descubrimientos de que nuestras respuestas fisiológicas pueden ser condicionadas son conocidas hace bastantes décadas, pero sin lugar a dudas la posibilidad de condicionar respuestas como la del sistema inmune es quizás, y a nuestro juicio, uno de los más importantes descubrimientos. Esto tanto por su relevancia teórica y también por cuestiones prácticas. Con relación a lo primero, el encontrar que las variables psicológicas pueden alterar el sistema inmunológico y hacer mas vulnerable o mas resistente a una persona frente a una enfermedad, entrega las bases sólidas tanto a nivel empírico como experimental de todos los planteamientos de la Psicología de la Salud. En este sentido el postular que ciertos estados psicológicos pueden afectar la salud encuentra una base sólida con las evidencias experimentales de la Psiconeuroinmunología.

De la misma forma, se puede plantear claramente la integración de «mente-cuerpo» y también de las interacciones biológicas sociales y psicológicas.

En la actualidad también existe evidencia de estas relaciones en humanos. Los pasos siguientes en el desarrollo de la Psiconeuroinmunología irán, sin lugar



a dudas, por la realización de estudios controlados en intervenciones, en los cuales se pueda comprobar las utilidades clínicas de estos descubrimientos. Ya conocemos datos sobre algunos de ellos. Esperemos que el tiempo nos ayude para que en un futuro próximo tengamos un gran apoyo empírico sobre las reales aplicaciones de la Psiconeuroinmunología.

## REFERENCIAS

- Ader, R., y Cohen, N. (1975). Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosomatic Medicine*, 37, 333-340.
- Ader, R., & Cohen, N. (1982). Behaviorally conditioned immunosuppression and murine systemic lupus erythematosus. *Science*, 215, 1534 - 1536.
- Ader, R., Felten, D. & Cohen, N. (1990). Interacciones between the brain and the immune system. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 30, 561 - 602.
- Betancourt, S. R. (1990). Relación entre desamparo y respuestas inmunológicas en ratas albinas. *Psicología y Ciencias Humanas*, 3, 17-21.
- Barnard, C. J., Behnke, J. M., Gage, A. R., Brown, H., & Smithurst, P. R. (1997). Immunity costandbehavioural modulation in male laboratory mice (*mus musculus*) exposed to the odors of females. *Physiology & Behavior*, 62, 857-866.
- Campos, M. A. (1991). *Variaciones temporales de la respuesta inmunitaria producto de experiencias impredecibles e incontrolables*. Tesis de grado de licenciado en Psicología, no publicada, Universidad Central, Santiago de Chile.
- Carlson, N. R. (1996). *Fundamentos de Psicología Fisiológica*. México: Prentice-Hall.
- Coe, C. L., Lubach, G. R., Ershler, W. B., & Klopp, R. G. (1989). Influence of early rearing on Lymphocyte proliferation responses in juvenile rhesus monkeys. *Brain, Behavior, and Immunity*, 3, 47-60.
- Cohen, S., Kaplan, J. R., Cunnick, J. E., Manuck, S. B., & Rabin, B. S. (1992). Chronic social stress, affiliation, and cellular immune response in nonhuman primates. *Psychological Science*, 3, 301-304.
- Felten, D. L., Ackerman, K. D., Wiegand, S. J., & Felten, S. Y. (1987). Noradrenergic sympathetic innervation of the spleen: I. Nerve fibers associate with lymphocytes and macrophages in specific compartments of the splenic white pulp. *Journal of Neuroscience Research*, 18, 28-36.
- Ghanta, V. K., Hiramoto, R. N., Solvason, H. B., & Spector, N. H. (1985). Neural and environmental influences on neoplasia and conditioning of N.K. activity. *Journal of Immunology*, 135, 848-852.
- Gorczyński, R. M., Macrae, S., & Kennedy, M. (1982). Conditioned immune response associated with allogeneic skin grafts in mice. *Journal of Immunology*, 129, 704-709.
- Kay, G., Tarcic, N., Poltyrev, T., & Weinstock, M. (1998). Prenatal stress depresses immunofunction in rats. *Physiology & Behavior*, 63, 397-402.
- Laudenslager, M. L., Reite, M., & Harbeck, R. J. (1982). Suppressed immune response in infant monkeys associated with maternal separation. *Behavioral and Neural Biology*, 36, 40-48.
- Laudenslager, M., Capitanio, J. P., & Reite, M. (1985). Possible effects of early separation experiences on subsequent immune function in adult macaque monkeys. *American Journal of Psychiatry*, 142, 862-864.
- Livnat, S., Felten, S. Y., Carlson, S. K., Bellinger, D. L., & Felten, D. L. (1985). Involvement of peripheral and central catecholamine systems in neural-immune interactions. *Journal of Neuroimmunology*, 10, 5-13.
- Lysle, D. T., Cunnick, J., Fowler, H., & Rabin, B. (1988). Pavlovian Conditioning of Shock-Induced suppression of lymphocyte reactivity; acquisition, extinction, and preexposure effects. *Life Sciences*, 42, 2185-2194.
- Macris, N. T., Schiavi, R. C., Camerino, M. S., & Stein, J. (1970). Effect of hypothalamic lesions on immune processes in the guinea pig. *American Journal of Physiology*, 219, 1205.
- Maier, S., Watkins, L. R., & Fleshner, X. X. (1994). Psychoneuroimmunology: The interfase between behavior, brain and immunity. *American Psychologist*, 49, 12, 1004-1017
- Rogers, M., Reich, P., Strom, T., & Carpenter, C. (1976). Behaviorally conditioned

- immunosuppression: Replication of a recent study. *Psychosomatic Medicine*, 38, 447-451.
- Roszman, T. L., Cross, R. J., Brooks, W. H., & Markesbery, W. R. (1985). Neuroimmunomodulation: effects of neural lesions on cellular immunity. En R. Guilemin, M. Cohn, & T. Melnechuck (Eds.), *Neural modulation of immunity*. New York: Raven Press.
- Russell, M., Dark, K., Cummins, R., Ellman, G., Callaway, E., & Peeke, H. (1984). Learned Histamine Release. *Science*, 225, 733-734.
- Sakic, B., Gurunlian, L., y Denburg, S. D. (1998). Reduced aggressiveness and low testosterone levels in autoimmune MRL-1 pr males. *Physiology & Behavior*, 63, 305-309.
- Seligman, M. E. P. (1975). *Helplessness: On depression, development, and death*. San Francisco: Freeman.
- Vera-Villarroel, P. E., & Alarcón, S. (1996). La Psiconeuroinmunología y su importancia para la Psicología. *Revista Chilena de Psicología*, 17, 17-24.
- Vera-Villarroel, P. E. (1999). Psicología del aprendizaje y salud: el ejemplo de la psiconeuroinmunología. En P. E. Vera-Villarroel (Ed.), *Psicología del Aprendizaje y aplicaciones prácticas, cuaderno N° 2 serie Psicología*. Chile: Universidad Miguel de Cervantes.
- Vera-Villarroel, P. E., & Buela-Casal, G. (1999). Psiconeuroinmunología: relaciones entre factores psicológicos e inmunitarios en humanos. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 31, 271-289.
- Vera-Villarroel, P. E., & Alarcón S. (2000). Condicionamiento excitatorio e inhibitorio de dos respuestas fisiológicas en un grupo de ratas. *Psicothema*, 12, 466-470.
- Zorzet, S., Perissin, L., Rapozzi, V., & Giraldi, T. (1998). Restraint stress reduces the antitumor efficacy of cyclophosphamide in tumor-bearing mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, 12, 23-33.

