

EMOCIONES E INMUNIDAD**

Alba Elisabeth Mustaca*
IIM "A. Lanari" - Facultad de Psicología
Universidad de Buenos Aires- CONICET

Percanta que me amuraste
En lo mejor de mi vida
Dejándome el alma herida
Y espina en el corazón.

P. Contursi. Tango *Mi noche triste*.

RESUMEN

La psiconeuroinmunología (PNI) se define como el estudio de las relaciones entre el sistema nervioso central (SNC), el endocrinológico (SE), y el inmunológico (SI). El SI está regulado por señales directas e indirectas del medio ambiente a través del sistema nervioso central y viceversa, el sistema nervioso central recibe información a través de sustancias secretadas por el SI. Se presentan resultados de investigaciones sobre la regulación de la función inmunológica que producen las emociones en modelos animales y humanos. En general, pero no siempre, se encontró una asociación entre los eventos que se perciben como estresantes o estados depresivos y cambios en algunos parámetros inmunológicos que en su mayoría son de decremento de las funciones inmunológicas. Además las emociones positivas, como el optimismo, buen humor, y la ilusión de control en enfermos tienden a aumentar la sobrevivencia de sujetos con enfermedades terminales y hacer menos vulnerables físicamente a sujetos sanos a partir de los 45 años.

Palabras clave: psiconeuroinmunología, emociones, estrés

La *psiconeuroinmunología* (PNI) es una disciplina que estudia los mecanismos que relaciona el sistema nervioso central (SNC) con el endocrinológico (SE) y con el inmunológico (SI). Las principales evidencias científicas de las interrelaciones entre estos sistemas son que: la respuesta inmunológica puede ser condicionada; la

* Correspondencia a la dirección electrónica: mustaca@psi.uba.ar

** Trabajo subsidiado parcialmente por la Agencia de Promoción y Desarrollo y por UBACY. Forma parte de un curso de especialización realizado en la Universidad Nacional de Colombia. Agradezco especialmente a Germán, Sonia y Daniel Gutierrez, a Luis y Omaira Flórez, a Wilson López, a Rubén Ardila y a todas las autoridades y colegas de la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional de Colombia por el excelente trato recibido, que excedió lo académico y creó fuertes lazos de amistad.

ABSTRACT

Psychoneuroimmunology (PNI) is the study of relations between the central nervous system (CNS), the endocrine system (ES) and immune system (IS). It is regulated by direct and indirect signals from the environment through the CNS and vice versa, CNS receives information through substances secreted by IS. Here are shown results of immune function regulation produced by emotions in animal and human models. In many cases there was found an association between events perceived as stressful or depressive and changes in some immune parameters, mostly as immune response decrease. Positive emotions, like optimism, good mood, and illusion of having control, tend to rise the life span of terminal patients and to reduce physical vulnerability of healthy subjects of 45 or more years.

Key Words: Psychoneuroimmunology, emotions, stress



estimulación eléctrica o lesiones en sitios específicos del cerebro alteran la función inmunológica; en animales experimentales el estrés provoca alteraciones en la respuesta inmunológica y altera la susceptibilidad a contraer o aumentar el crecimiento de tumores y otras enfermedades; la activación del SI está correlacionada con activación neurofisiológica, neuroquímica y neuroendócrina de las células cerebrales; en humanos existe una correlación entre los estados psicológicos y los parámetros inmunológicos, la probabilidad de contraer enfermedades y la progresión de enfermedades y los algunos tratamientos psicológicos afectan variables inmunológicas. En el siguiente trabajo me centraré en los estudios que relacionan el estrés y otras emociones con la función inmunológica.

BREVÍSIMO RECORRIDO SOBRE INMUNOLOGÍA

Recordemos que las funciones generales del SI son identificar y eliminar materiales extraños, que contactan o penetran en el organismo. Estos elementos se llaman *antígenos* e incluyen bacterias, virus, parásitos y hongos. El SI también es capaz de identificar y destruir células del propio organismo que sufrieron alteraciones asociadas con malignidad y de inhibir respuestas inmunológicas ante las células de su propio organismo. Estas tres funciones le permite al hombre, como al resto de los animales, sobrevivir en su medio ambiente y mantener su propio organismo bajo el control de alteraciones internas.

En los vertebrados existen dos grandes sistemas de inmunidad: a. *innata*, natural o no adaptativa y b. *específica* o adquirida. La primera está constituida por el epitelio, elementos celulares fagocíticos (monocitos-macrófagos y leucocitos polimorfonucleares), células agresoras naturales (natural killer, NK) y factores humorales bactericidas o bacteriostáticos (lisozima, proteína C reactiva y ciertos interferones). Las respuestas de esta clase de inmunidad son rápidas y no tienen *memoria*. La *inmunidad específica* o *adquirida* es un sistema que permite disponer de células y moléculas sumamente específicas para cada uno de los agentes patógenos y son de reacción lenta. Este sistema posee otra característica distintiva: *memoria*. Cuando se produce el contacto con el mismo antígeno en otra ocasión, el fenómeno inmunológico se repite con mayor intensidad y en menor tiempo. Está constituido básicamente por los *linfocitos*. Ellos están distribuidos por todo el organismo, en los sistemas linfáticos.

Se distingue una *respuesta humoral y celular*. La inmunidad humoral conduce a la secreción de moléculas específicas para los antígenos que los estimuló, que se denominan *anticuerpos*. La inmunidad celular está dirigida contra materias particulares tanto por las células B como por las T sobre las membranas.

Los linfocitos también deben mantener una ausencia de respuesta o estado de tolerancia frente a los componentes del propio organismo, en caso contrario, los tejidos propios serían dañados. Cuando este mecanismo falla, se producen enfermedades autoinmunes. Además, no deben responder de manera exagerada ante los agentes patógenos, sino se

producirían enfermedades de origen alérgico. Finalmente, existen factores solubles proteicos sintetizados y secretados por células del sistema inmune. Son las *cytokinas* que se sintetizan y son secretados por las células del sistema inmune. Las derivadas de los linfocitos se llaman *linfokinas* y las de los monocitos, *monokinas*.

ESTUDIOS TEMPRANOS EN PNI

El concepto de que los estados psicológicos, en particular las emociones, pueden afectar al organismo es muy antiguo. La literatura, que muchas veces se adelanta a los descubrimientos científicos, es prolifera en asociar no sólo enfermedades sino también la muerte con estados emocionales. Recordemos a Sthendal que en su libro *Rojo y Negro* describe la patética muerte de la protagonista tras la muerte de su amante y a Shakespeare, que muestra una Ofelia enloquecida al creer en la desaparición de Hamlet. Sin embargo la idea de que los estados de ánimo, las situaciones dramáticas y las características personales se relacionaban con la salud permanecieron en el terreno de la anécdota y de las creencias durante mucho tiempo. Junto a esas creencias existía otra sobre la existencia de un dualismo mente-cuerpo (que a pesar de las evidencias aún persiste) y las investigaciones en inmunología insistían en la independencia entre el sistema nervioso central y el sistema inmunológico quizá porque no tenían medios o instrumentos para determinar su interdependencia. Además, los informes clínicos eran y siguen siendo controvertidos porque en general se basan en estudios prospectivos y ex post-facto, que solamente tienen valor heurístico y no de confirmación. Por otra parte, se suelen asociar o recordar aquellos casos en los cuales los comienzos de enfermedades son posteriores a las situaciones traumáticas dejando de lado otros casos en que las enfermedades aparecen de manera independiente de sucesos críticos. A pesar de ello ya a fines del Siglo XIX en los laboratorios de Pavlov se descubría la influencia del condicionamiento sobre la función inmunológica (Metal'nikov y Chorine, 1926) y del estrés sobre la vulnerabilidad física con los trabajos de *neurosis experimentales* (Sheger-Krestovnikiva, discípula de Pavlov). Además alrededor de 1930, Selye realizaba los primeros estudios sobre estrés y sus consecuencias en el organismo (Mustaca y Bentosela, 1995).

ESTUDIOS RECIENTES

La PNI comienza a tener un desarrollo espectacular a partir del redescubrimiento de Ader y Cohen sobre el condicionamiento de la respuesta inmunológica en 1975. Además con técnicas más sofisticadas se mostró que si bien el mecanismo por el cual el sistema nervioso central y el endocrino que regulan al SI y viceversa es aún bastante desconocido la evidencia científica central es el descubrimiento de que las células del SI tienen receptores para las sustancias secretadas por el sistema nervioso central y por el sistema endocrino y recíprocamente, algunas neuronas del sistema nervioso central tienen receptores para las sustancias secretadas por las células inmunológicas y por el sistema endócrino. Si se acepta el hecho cada vez más contundente que la conducta modifica la química cerebral y viceversa es sencillo entender que cualquier estado psicológico puede tener impacto sobre el sistema inmunológico y directa o indirectamente sobre la probabilidad de contraer enfermedades.

ESTRÉS Y SISTEMA INMUNOLÓGICO

Ésta es una de las líneas más ricas en PNI por la enorme cantidad de trabajos realizados sobre el tema y la más ambigua por los resultados informados. En 1930 Hans Selye, el fundador de las investigaciones en estrés, fue uno de los primeros investigadores que mostró que los estímulos físicos que producen daños en el organismo (*estresores*) inhiben la actividad de algunos componentes del SI (Selye, 1935). Los trabajos sobre la influencia del estrés en la función inmunológica en humanos aumentaron a partir de la publicación de Solomon y Moos (1964) "Emotions, immunity and disease: A speculative theoretical integration". Fue en esa publicación donde apareció por primera vez el término "*psiconeuroinmunología*".

Los estudios actuales, con el uso de técnicas inmunológicas más modernas, confirmaron esos hallazgos tempranos tanto en animales como en humanos. Más adelante, el foco de interés se dirigió hacia la demostración de que algunos factores psicológicos además del estrés influían sobre la función inmunológica.

Mecanismos posibles de interacción entre las emociones y el SI

El estrés y las emociones están asociados con cambios fisiológicos sustanciales. Se incluye la

activación del sistema simpático adrenal-medular, el hipotalámico-pituitario-adrenocortical y otros endocrinos (Frankenhauser, 1983). Estos sistemas afectan numerosos aspectos de la inmunidad. La activación del sistema simpático adrenal-medular está acompañada por la liberación de epinefrina, norepinefrina y otras catecolaminas dentro del torrente sanguíneo, mientras que la activación del sistema hipotalámico-pituitario-adrenocortical resulta en la liberación de hormonas adrenocorticotrópicas y corticoesteroides. Se conocen una serie de mecanismos sobre la influencia simpática en la función inmunológica. Por ejemplo, las inyecciones de epinefrina provocan una redistribución de los linfocitos fuera de las áreas de almacenado y dentro de la circulación, mientras que reduce su eficacia funcional en tanto que las inyecciones de norepinefrina aumentan la actividad de las células NK.

La influencia de las hormonas esteroides liberadas por la corteza adrenal fue uno de los procesos más estudiados y discutidos en PNI. El cortisol y los glucocorticoides, asociados con los estados de estrés y ansiedad, son primariamente supresivos (Cupps y Fauci, 1982). Sin embargo, los datos experimentales muestran que los efectos de los glucocorticoides no son exclusivamente inmunosupresivos y que éste no es el único mecanismo por el cual el sistema nervioso central puede influenciar al SI. El timo y el bazo tienen inervaciones simpáticas. Las terminales simpáticas no sólo tienen norepinefrina, sino también neuropéptidos y endorfinas. Ellas pueden regular también al SI, haciendo más compleja la red de interacción entre ellas.

La Dehydroepiandrosterona (DHA) y otros derivados conjugados con ella, están en el torrente sanguíneo como sulfato DHA-S. Son uno de los esteroides adrenales que influyen indirectamente sobre el SI (Ebelin y Koivisto, 1994). La DHA actúa inhibiendo la reactivación de virus latentes (Henderson, Yang y Schwartz, 1992) y la replicación del virus VIH (Yang, Schwartz y Henderson, 1993).

Actualmente es un hecho indiscutible que el estrés físico y psicológico y ciertos estados emocionales, regulan al SI. Sin embargo, no todos los eventos estresantes son inmunosupresivos, algunos son de activación y otros neutros y ello suele depender de características individuales de los sujetos, del momento en que se mide la función inmunológica y de que clase de medidas se utilizan. Por otra parte una cuestión clave es la relación entre los resultados de varias medidas

inmunológicas y la capacidad del organismo para combatir con las enfermedades denominada *inmunocompetencia*. Cada una de las medidas inmunológicas refleja solamente un aspecto de la función, y no correlacionan linealmente con la inmunocompetencia. Por estas razones algunos investigadores miden la resistencia a infecciones definidas o la respuesta *in vivo* de la función inmunológica, como la *hipersensibilidad* de la respuesta a ciertos agentes, las alergias o la *producción de anticuerpos* ante una enfermedad definida, virus o bacteria. Sin embargo, la inmunocompetencia o resistencia a las enfermedades no se puede adscribir a un parámetro inmunológico específico particular.

Teniendo en cuenta estas consideraciones se han podido encontrar algunas regularidades y mecanismos que se activan con el estrés influenciando a parámetros inmunológicos.

Modelos experimentales con animales no humanos

El estrés con animales se induce mediante la aplicación de estímulos físicos, como choques eléctricos, rotación o ruidos fuertes en paradigmas pavlovianos o instrumentales y en preparaciones crónicas o agudas. También se utilizan diseños de estrés social, privando crías de sus madres y aumentando o variando la composición social de colonias de animales.

Las ratas expuestas a choques eléctricos muestran decrementos en la proliferación linfocitaria, en la actividad de las células NK, e incremento en la susceptibilidad a contraer tumores (Lewis, Shavit, Terman, Nelson, Gale y Leibenskind, 1983).

La inmunosupresión por estresores físicos está regulada por factores psicológicos, tales como el control y la predecibilidad que tienen los animales ante los estresores. Laudenslager, Ryan, Drugan, Hyson y Maier (1983) informaron que las ratas entrenadas a escapar de choques eléctricos mostraron menor supresión de la reactividad inmunológica que las que recibieron choques incontrolables. Mormade, Dantzer, Michaud, Kelley y LeMoal (1988) mostraron una menor inhibición de la proliferación linfocitaria en animales que recibían choques señalados con un tono comparados con otros animales que recibían choques no señalados. Por otra parte, las presentaciones de estímulos condicionados apareados previamente a choques eléctricos suprimen la proliferación linfocitaria

y ella se atenúa por manipulaciones de preexposición o de extinción al EC (Lysley, Cunnick, Fowler y Rabin, 1988). Estos resultados muestran que los EC asociados a estímulos aversivos evocan las respuestas incondicionadas de inmunosupresión y que están sujetas a las mismas leyes generales del aprendizaje. Otros estudios mostraron que la devaluación de un refuerzo apetitivo llamado técnicamente frustración está asociado a una inhibición de la proliferación linfocitaria del bazo estimulado con mitógenos y una disminución en la formación de anticuerpos para células rojas de carnero (Mustaca, 1999).

Los factores psicosociales regulan la respuesta inmunológica. Para estudiarlos se usaron ratas, ratones o subprimates en procedimientos de aislamiento, interacción con sujetos agresivos, cambio de ambientes, introducción de intrusas y separación materna. Las funciones inmunológicas más estudiadas fueron la inmunidad humoral y celular, la presencia o resistencia a enfermedades y el crecimiento de tumores o sobrevida con ellos. Fauman (1987) estudió los efectos de las relaciones entre ratones subordinados y dominantes sobre la producción de anticuerpos en respuesta a una proteína KLH. Colocaba a los animales inyectados con el antígeno en presencia de otros congéneres durante tres días. Contra lo esperado de acuerdo a otros experimentos, encontró que los ratones agresivos tenían menos anticuerpos que los pasivos y un nivel intermedio de agresividad estaba asociado con una respuesta inmunológica intermedia. En cambio Hardy, Quay, Ader, y Livnat (1988) examinaron en dos experimentos el efecto de la agresión inducida por el aislamiento en ratones sumisos o dominantes sobre la actividad de las células NK y sobre la proliferación linfocitaria. Los encuentros diarios de peleas alteraron las respuestas inmunológicas diferencialmente según el grado de dominación de los animales. Los ratones sumisos disminuyeron la proliferación de las células T, el crecimiento de las linfocinas y la producción de IL-2. Por otra parte, los animales dominantes tuvieron una proliferación y IL-2 más elevada comparada con controles que se enfrentaban a encuentros no agresivos. Bohus y Koolhaas (1990) colocaron 10 machos y 5 hembras estériles y comparó los resultados con animales que vivían solas en sus jaulas. Encontraron que las ratas que ganaban en encuentros con otras tenían una mayor proliferación de linfocitos T y B-T dependientes. Comparadas con los controles, todas las ratas experimentales tenían una reducción de linfocitos

circulantes y reducción de eosinófilos. Por otro lado, Henry, Stephens y Watson (1975) mostraron que los desórdenes sociales, como cambios de jaulas, disminuye la sobrevivencia y aumenta el crecimiento de un tumor ascítico en ratones jóvenes y la confrontación social mostró alteraciones en la metástasis del tumor. Stefanski y Engler (1998) encontraron que las ratas que se mostraron más sumisas en confrontaciones donde ellas eran intrusas, tuvieron un crecimiento mayor de cáncer de mama que las controles o aquellas que no fueron sumisas en los encuentros. Un pretratamiento con una droga antagonista beta adrenérgica (butoxamina) redujo los efectos de la confrontación. Este resultado sugiere que el fenómeno está mediado por factores adrenérgicos que se disparan con el estrés.

La privación de la madre en roedores resultó en una disminución de los títulos de anticuerpos de células rojas de carnero y de la proliferación linfocitaria y de menor supervivencia cuando se les implantaron tumores en la adultez (Michaut, DeChambre, Doumère, Losourd, Devillechabrolle y Moulias, 1981).

En resumen, hay evidencias con animales que los estímulos aversivos y los factores de estrés social influyen sobre la inmunidad humoral, celular y el crecimiento de tumores, aunque ellos no son necesariamente supresores de la función. Es posible que los factores psicológicos, tales como la controlabilidad y predecibilidad de los eventos aversivos afecten diferencialmente la relación entre estrés y SI.

Modelos experimentales con humanos

La mayoría de los estudios con humanos confirmó los resultados hallados con animales. Los estudios sobre el tema abarcan desde estudios epidemiológicos que correlacionan estados psicológicos o eventos estresantes con enfermedades hasta experimentos altamente controlados. En cuanto a los mecanismos involucrados, si bien se conoce la relación entre las sustancias secretadas por el SNC que tienen receptores en las membranas de las celulares del SI, se debe tener en cuenta que los individuos, especialmente ante eventos adversos o difíciles, cambian su comportamiento para adaptarse y esos cambios pueden producir por sí mismos alteraciones inmunológicas. Por ejemplo, las personas bajo estrés suelen desarrollar prácticas pobres para el mantenimiento de la salud que afectan la función inmunológica: fuman mucho, tienen

insomnio, beben más alcohol o drogas, comen poco, etc. Algunos estudios controlan esas variables para separarlas del estado psicológico del estrés mismo, pero la mayoría de ellos no lo hacen. En estos últimos casos, si los resultados son de empobrecimiento inmunológico no se puede saber a con certeza cuál es el mecanismo de acción que lo produjo: *directo* (sobre la respuesta inmunológica) o *indirecto* (sobre las alteraciones en los hábitos que suelen tener las personas bajo situaciones de estrés y que conduce a un decremento de la función inmunológica).

a) Cambios de vida

Algunos estudios mostraron que diferentes eventos vitales afectan la inmunidad, haciendo a los individuos más vulnerables para contraer enfermedades e influenciando el curso y pronóstico de las mismas. Los estudios epidemiológicos mostraron que los viudos tienen mayor número de enfermedades y mortalidad que los controles no viudos. Más adelante, se mostró una supresión significativa de la proliferación linfocitaria en respuesta a mitógenos PHS, Con-A y PWM en viudos en el primer mes posterior a la muerte de la esposa comparada con niveles basales antes del evento. Este efecto se mantuvo durante unos 6 meses. Scheleifer y Keller (1983), Batrop, Lazarus, Luckhurst, Kiloh, y Penny (1977); y Kielcolt-Glaser, Fisher, Ogrocki, Stout, Speicher y Glaser (1987) mostraron que las mujeres que estaban recientemente separadas o divorciadas tenían una inmunocompetencia reducida comparada con mujeres casadas. En otro estudio, Irwin, Daniels, Smith, Bloom y Wainer (1987) examinaron la función inmunológica y el grado de depresión de tres grupos de mujeres: 16 cuyos esposos se trataban por cáncer, 10 enfermas de cáncer que murieron de cáncer dentro de los 6 meses de la investigación y 11 con maridos sanos. Encontraron que a mayor depresión mayores desajustes en la función inmunológica con independencia de a qué grupos pertenecían, aunque los resultados fueron más significativos en las mujeres que tenían los esposos enfermos.

El divorcio y las separaciones correlacionan con mayores riesgos a contraer enfermedades físicas y mentales. Bloom, Asher, y White (1978), Verbrugge (1979) y Kielcolt-Glaser y cols. (1987), mostraron que las mujeres divorciadas dentro del año de realizado el estudio tuvieron peores respuestas inmunológicas que controles casadas. Para estudiar las variables

psicológicas que afectaban la separación, Kielcolt-Glaser, Kennedy, Malcoff, Fisher, Speicher y Glaser, (1988) compararon la respuesta emocional al divorcio en hombres separados junto con parámetros inmunológicos. Hallaron que los que informaban sentirse solos y con estrés tuvieron más enfermedades y peores valores en los índices de la función inmunológica que los que no mencionaban esas quejas y que los que iniciaron la separación estaban con menos estrés y informaban estar mejor de salud que los que no la iniciaron.

El desempleo también afecta parámetros inmunológicos. Por ejemplo; Armetz, Wasserman, Petrini, Brenner, Levy, Eneroth, Salovaara, Hjelm, Salovaara, Theorell y Petterson (1987) mostraron que los sujetos después de 9 meses de desempleo presentaban una reducción en la proliferación linfocitaria, aún cuando recibieran seguros de desempleo, sugiriendo que no es la dificultad económica en sí lo que provoca el estrés sino otros factores probablemente de origen psicológico.

b) Estrés académico

Como los estudiantes son poblaciones cautivas para hacer sobre ellos investigaciones, existen muchos trabajos que relacionan los exámenes con la salud y la función inmunológica. En los estudiantes, los períodos de exámenes se asociaron a un decremento de la proliferación linfocitaria y una reducción de las células NK (Kielcolt-Glaser; Garner, Speicher, Penn y Glaser, 1984). En algunos de estos estudios controlaron el consumo de proteínas y otros nutrientes mostrando que la peor performance en la función inmunológica no se debía a esos factores. Kielcolt-Glaser, Glaser, Williger, Stout, Messik, Sheppard, Ricker, Rommisher, Briner, Bonnell y Donnenberg (1985), y Kielcolt-Glaser, Glaser, Strain, Stout, Tarr, Holliday y Speicher (1986) mostraron que un conjunto de estudiantes en épocas de exámenes tenían una disminución en la inmunidad celular y en mantener el control de virus del herpes latentes.

Los resultados inmunológicos del estrés académico pueden variar en función de las formas que tienen los sujetos en afrontar estos eventos y por sus características individuales. Por ejemplo Worman y La Vía (1987), informaron que los estudiantes de medicina que debían rendir un examen cuyo resultado influía en la permanencia o no dentro de la carrera, mostraban más estrés en cuestionarios ad-hoc y mayor supresión

inmunológica que las medidas tomadas dos meses antes del examen. Sin embargo los estudiantes con un estilo de afrontamiento intrusivo (alto grado de invasión del examen en las experiencias del individuo una semana antes del examen, por ejemplo, soñar y pensar en la prueba, no descansar el fin de semana, etc.) estaban más inmunosuprimidos que aquellos con un estilo de afrontamiento evitativo (no pensar en el examen, salir el fin de semana antes del mismo, etc.). La estabilidad emocional es otro rasgo que modula la reacción inmunológica. Borella, Bargellini, Rovesti, Pinelli, Vivoli, Solfrini y Vivoli (1999) estudiaron la actividad de las células NK en cadetes ante los exámenes, dividiendo a los sujetos en: 1. Alta estabilidad y baja ansiedad; 2. Estabilidad media y; 3. Baja estabilidad emocional y alta ansiedad, de acuerdo a cuestionarios que se tomaron previamente a la situación de examen. Mientras que los de estabilidad media no variaron los niveles de NK antes e inmediatamente después del examen, el grupo 1 aumentó la actividad y el grupo 3 la bajó significativamente.

Los estudios que analizaron la cantidad de producción de anticuerpos en los estudiantes a los que se les aplicaba una vacuna mostraron una relación lineal negativa con la percepción de estrés. Jabaaij y Grosheide (1993) examinaron las relaciones entre el estrés psicológico, medido diariamente con un cuestionario, después que los estudiantes recibieron una vacuna de hepatitis B. Los anticuerpos se midieron 7 meses después. Se encontró que la magnitud en los títulos de anticuerpos correlacionó negativamente con estados de estrés durante el segundo mes y aparentemente no influyó el estilo de afrontamiento ni la sensación de soledad en esos resultados.

Otros experimentos mostraron que durante la semana de exámenes puede reactivarse los virus latentes en los organismos. Si se reactivan los virus latentes es posible que durante los eventos estresantes se encuentre una mayor cantidad de títulos de anticuerpos de dichos virus en la sangre circulante. Glaser, Kiercold-Glaser, Bonneaut y Malarkey (1992) encontraron evidencias de reactivación de tres virus latentes del herpes: Epstein-Barr, herpes simple tipo 1 (HSV-1) y herpes humano 6 (HHV-6) en cadetes que tuvieron dos clases de estrés: de entrenamiento físico básico y de exámenes. Se tomaron tres muestras de sangre: durante el entrenamiento básico, después de 6 semanas del entrenamiento básico y durante la

semana de los exámenes de cadetes de 18 años. Los títulos de anticuerpos de los virus de herpes mencionados antes fueron más altos durante la semana de los exámenes que durante los otros dos períodos. Estos resultados muestran que es el estrés por los exámenes lo que provocó la reactivación de los virus del herpes y no el del entrenamiento físico básico.

c) Estrés crónico

En animales se encontró en algunos casos que la función inmunológica tendía a variar bajo estrés agudo pero no bajo estrés crónico, como si en éste último los animales adquirieran una capacidad de adaptación que se extiende al sistema inmunológico (Monjam y Collector, 1977). Un campo de interés fue determinar si en los humanos ocurría el mismo fenómeno. En la mayoría de los estudios revisados se ha encontrado que, a diferencia de los animales, el estrés crónico en humanos lleva a un deterioro de la salud y de las funciones inmunológicas. Uno de los modelos utilizados fue evaluar el estado emocional, de salud e inmunológico de cuidadores, en general parientes, de enfermos graves o terminales. Kielcolt-Glaser, Glaser, Dyer, Shutleworth, Ogrocki y Speicher (1987) estudiaron a los familiares cuidadores de víctimas del mal de Alzheimer. Hallaron que estaban más estresados y depresivos y con peores respuestas en los parámetros inmunológicos estudiados que los controles con familias sin enfermedades crónicas. Este y otros trabajos similares sugieren que en los humanos el estrés crónico no los lleva a una adaptación inmunológica, como se halló en algunos resultados con roedores.

d) Relaciones sociales y función inmunológica

Existen evidencias de asociación entre relaciones interpersonales y salud. En un estudio prospectivo, House, Landis y Umberson (1988) hallaron una mayor mortalidad entre individuos con pocas relaciones sociales que con muchas.

Otras investigaciones correlacionaron directamente la función inmnnológica con las características en las relaciones sociales o la percepción que tenían los sujetos acerca de ellas. Por ejemplo, Levy, Heberman, Lee, Whiteshire, Kirkwood y McFeeley (1990) y Baron, Cutrona, Hicklin, Russel y Lubaroff (1990) mostraron que los enfermos de cáncer que percibían tener apoyo social y emocional tenían mayor actividad de las células NK y más proliferación linfocitaria que los que percibían no tenerlo. Los sentimientos de soledad

también correlacionaron con una peor respuesta inmunológica. Kielcolt-Glaser y cols. (1984), y Kielcolt-Glaser, Stephens, Lipetz, Speicher y Glaser (1985) mostraron que los estudiantes de medicina y pacientes psiquiátricos que puntuaron muy alto en percepción de soledad tenían menores niveles de actividad de las células NK que los que manifestaban estar menos solos. Los pacientes psiquiátricos que se percibían solos mostraron además una disminución de la proliferación linfocitaria. En otro estudio Kielcolt-Glaser y cols. (1987), mostraron que la percepción de conflictos matrimoniales correlacionó con una baja respuesta de la proliferación linfocitaria y mayores títulos de anticuerpos del virus EBV VCA IgG, tanto en mujeres como en hombres.

Diferencias individuales, personalidad y función inmunológica

La forma en que la persona percibe y afronta el estrés es determinante para la respuesta general del organismo y también para la función inmunológica. Ya se informó en un apartado anterior cómo el estilo de afrontamiento, los rasgos de personalidad y las sensaciones de depresión y soledad provocan diferentes respuestas inmunológicas ante los exámenes. En otro estudio con poblaciones geriátricas se mostró una relación entre afrontamiento represivo (inatención, olvido) y la reducción en la proliferación linfocitaria (Brown y Harris, 1989). En poblaciones normales se encontró una mayor actividad de las células NK en personas que tenían menor ansiedad y mejor capacidad de enfrentar los problemas de la vida diaria (Salovey, Rothman, Detweiler y Steward, 2000).

El estilo explicativo es otra de las variables importantes en la percepción de los estresores (Seligman, 1991; Salovey et al, 2000). Se define como las formas habituales en que los individuos explican los eventos que le ocurren, ya sean positivos o negativos. Petterson, Seligman y Vailant (1988), en un estudio longitudinal de 35 años, encontraron que los sujetos que poseían a los 25 años un estilo explicativo pesimista (la creencia de que los eventos malos son causados por factores estables o permanentes, globales e internos y que los buenos son causados por factores casuales, transitorios, específicos y externos) fueron menos saludables en su vida posterior que aquellos que tenían explicaciones optimistas a los eventos que les ocurrían. La correlación la halló a partir de los 45 años, edad en que el organismo comienza de declinar. Estos

resultados concuerdan con otros que miden directamente la función inmunológica con los estilos explicativos (Jemmott y Locke, 1984).

Otra variable a tener en cuenta son los tipos de personalidad. Se encontró que las personas introvertidas tienen mayor cantidad de infecciones y síntomas somáticos y son más susceptibles a contraer enfermedades severas que los extrovertidos (Broadvent, Broadvent, Phillipotts y Wallace, 1984; Manhold, 1953; Totman, Kift, Reed y Craig, 1980). Temoschok (1987) mostró que la personalidad tipo C, caracterizada por la tendencia a suprimir la expresión de emociones, estaba asociada a una disminución de la defensa inmunológica contra el cáncer.

Otros estudios midieron características más sutiles. Por ejemplo, Miller, Dopp, Myers, Stevens y Fahey (1999) hicieron participar a parejas en un estudio que involucró 15 minutos de discusión sobre problemas matrimoniales mientras se registraban repuestas conductuales de "hostilidad cínica" y expresiones de enojo y fisiológicas de presión sanguínea, cortisol y actividad y citotoxicidad de las células NK. Se encontró que los hombres que desplegaron alta hostilidad y enojo tuvieron mayor elevación de la presión, cortisol y mayor número y citotoxicidad de las células NK. En tanto que los hombres que manifestaron menos hostilidad y el mismo grado de enojo se asoció a un bajo aumento de la presión sanguínea y baja citotoxicidad de las células NK.

Las consecuencias principales del estrés son el aumento de la ansiedad y la depresión. Teniendo esta hipótesis en cuenta, se realizaron estudios que midieron la función inmunológica en pacientes con depresión endógena. Si bien se encontraron resultados divergentes, existe un buen número de trabajos que muestran correlaciones entre esta enfermedad y bajas respuestas inmunológicas (Denney, Stephenson, Penik y Weller, 1988; Scheleifer y Keller, 1989). Estos resultados son acordes con otros que sugieren que los sujetos deprimidos tienen mayores riesgos de contraer enfermedades graves. Por ejemplo, en un estudio prospectivo de 17 años que incluyó 2000 hombres, se encontró una correlación significativa entre puntajes altos de depresión medidos con el test de Minnesota y alta incidencia de cáncer (Shekelle, Raynor, Ostfeld, Garron, Bieliauskas, Liv, Makiza y Paul, 1981).

Para estudiar las posibles relaciones entre estrés psicológico y cáncer, Kielcolt-Glaser y cols. (1985) tomaron pacientes psiquiátricos, la mayoría de ellos

con depresión endógena, y los dividieron en dos subgrupos: alto y bajo estrés según la escala de Minnesota. Los linfocitos de los sujetos fueron expuestos a rayos X para dañar el ADN celular y luego inducir a que se reparen. Hallaron que los sujetos con mayor estrés repararon muy pobremente el ADN respecto de sus controles no estresados.

Ilusiones positivas y salud

El optimismo, un sentido de control personal y la habilidad para encontrar significado a las experiencias de la vida han sido asociados a una mejor salud mental (Seligman., 1998). Taylor, Kennedy, Reed, Bower y Gruenewald (2000) mostraron que también estas características actúan como variables que mejoran la progresión de enfermedades, aumenta la sobrevida en pacientes terminales e influyen sobre la salud en general. En un interesante estudio estos autores mostraron que las ilusiones positivas en enfermos de SIDA y cáncer correlacionó con un aumento en la sobrevida comparada con aquellos que tenían una visión realista de su enfermedad. Esta creencia no correlacionaba con las evidencias empíricas de las pruebas de laboratorio o la sintomatología. Estos pacientes aún cuando recibían informes que revelaban un aumento de la enfermedad, solían reaccionar con expresiones que mostraban creencias de control de la situación, daban poca importancia a los hechos concretos o no se focalizaban en los síntomas. Además aquellos pacientes que le daban un significado trascendente a la vida o a la enfermedad o que se distraían, tenían también una progresión más lenta de la enfermedad comparada con enfermos que tenían una aceptación realista de la misma. Los pacientes de SIDA que tuvieron una aceptación realista de la enfermedad murieron nueve meses antes que aquellos que tuvieron una ilusión de control. Este estudio controló un rango alto de factores predictores de sobrevida, como edad, educación, niveles de CD4 de las células helpers, etc. Este desconcertante poder que tiene una ilusión poco realista es importante tenerlo en cuenta a la hora del trabajo clínico con sujetos que padecen enfermedades graves. Estas investigaciones cambiarían la idea tradicional en psicología de la salud que supone que el conocimiento de la realidad permite un mejor afrontamiento. Al menos en casos de enfermedades graves parece que eso es perjudicial. Quizá habría que hacer un balance entre el conocimiento de la enfermedad y la estimulación en el desarrollo de formas

de pensamiento guiado hacia una ilusión de control, de distracciones y el darle un sentido a la enfermedad, al tiempo o a la vida actual. Este campo de investigación es reciente como para sacar conclusiones pero muy prometedor.

Estudios meta-analíticos

A pesar de haberse demostrado una alta relación entre el estrés y el sistema inmunológico, algunos resultados experimentales resultaron inconsistentes. Sobre este tema recientemente se publicaron tres estudios meta-analíticos que Gómez (2000) resume y que vale la pena transcribir. Herbert y Cohen (1993) y Van Rood, Bogaards, Goulmy y Van Houwelingen (1993), después de analizar una gran cantidad de publicaciones, llegaron a concluir que la mayor consistencia encontrada fue que durante las situaciones de estrés: 1. las células blancas circulantes y los títulos de anticuerpos contra virus latentes se incrementan; y 2. la proliferación de células estimuladas con PHA disminuye. Herbert y Cohen (1993) indican que hay alguna consistencia en la reacción de algunas de las medidas funcionales (aumento de la actividad lítica de células NK, disminución de la proliferación linfocitaria estimuladas con mitógenos o con antígenos), disminución de la concentración de inmunoglobulina A (IgA) salivar y aumento de los anticuerpos contra virus latentes. Exceptuando esta última medida, todas las demás reacciones suelen ser de intensidad moderada. Las demás medidas inmunológicas mostraron una gran variabilidad según los experimentos estudiados (algunas veces hubo incrementos y otras, disminuciones de la función inmunológica). En otro estudio meta-analítico, Franceschi y Díaz (1995) encontraron alguna consistencia cuando las situaciones eran crónicas. En estos casos se observó una disminución moderada de algunos indicadores del estado del sistema inmunológico, tales como la actividad lítica de las células NK. En resumen, las situaciones que se perciben estresantes y la depresión provocan cambios, la mayoría de los casos de decremento, de algunos parámetros inmunológicos.

CONCLUSIONES

La PNI se define como el estudio de las relaciones entre el sistema nervioso central el endocrinológico (SE) y el inmunológico (SI). El SI está regulado por

señales directas e indirectas del medio ambiente a través del sistema nervioso central y viceversa, el sistema nervioso central recibe información a través de sustancias secretadas por el SI. En la mayoría de los experimentos se mostró que los animales bajo estrés experimental tienen una disminución de algunos parámetros inmunológicos, en especial después de recibir choques eléctricos inevitables e incontrolables. En cuanto a los modelos humanos se encuentra una amplia variabilidad en los resultados hallados. Esta situación se debe probablemente a la enorme cantidad de métodos y procedimientos para medir el estrés y las medidas inmunológicas que se tienen en cuenta. En la mayoría de los casos, pero no en todos, se encontró una asociación entre los eventos que se perciben como estresantes o estados depresivos y cambios en algunos parámetros inmunológicos que en general son de decremento de las funciones. Un campo que también se está explorando son los efectos fisiológicos e inmunológicos que provocan las emociones positivas, como el optimismo, buen humor, y la ilusión de control en enfermos graves. Los escasos datos que se tienen muestran que las emociones positivas tienden a aumentar la sobrevivencia de sujetos con enfermedades terminales y hacer menos vulnerables físicamente a sujetos sanos a partir de los 45 años.

Referencias

- Ader, R., y Cohen, N. (1975). Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosomatic Medicine*, 37, 333-340.
- Armetz, B. B., Wasserman, J., Petrini, B., Brenner, S. O., Levy, L., Eneroth, P., Salovaara, H., Hjelm, R., Salovaara, L., Theorell, T., & Petterson, I. L. (1987). Immune function unemployed women. *Psychosomatic Medicine*, 49, 3-12.
- Baron, R. S., Cutrona, C. E., Hicklin, D., Russel, D. W., & Lubaroff, M. (1990). Social support and immune function among spouses of cancer patients. *Journal of Personality and Social Psychology*, 59, 344-352.
- Batrop, R., Lazarus, L., Luckhurst, E., Kiloh, L. G., & Penny, R. (1977). Depressed lymphocyte function after bereavement. *Lancet*, 1, 834-836.
- Bloom, A., Asher, S., & White, S. (1978). Marital disruption as a stressor: A review and analysis. *Psychological Bulletin*, 85, 867-894.

- Bohus, B., & Koolhaas, J. M. (1990). Psychoneuroimmunology of social factors in rodents and other subprimate vertebrates. En R. Ader, D. Felten & N. Cohen (Eds), *Psychoneuroimmunology* (pp. 807-830). Nueva York: Academic Press.
- Borella, P., Bargellini, A., Rovesti, S., Pinelli, M., Vivoli, R., Solfrini, V., & Vivoli, G. (1999). Emotional stability, anxiety and natural killer activity under examination stress. *Psychoneuroendocrinology*, *24*, 613-627.
- Broadvent, D. E., Broadvent, M. H. P., Phillpotts, R. J., & Wallace, J. (1984). Some further studies on the prediction of experimental colds in volunteers by psychological factors. *Journal of Psychosomatic Research*, *28*, 511-523.
- Brown, J. S., & Harris, T. O. (1989). *Life events and illness*. Nueva York: Guilford Press.
- Cupps, T. R., & Fauci, A. S. (1982). Corticosteroid-mediated immunoregulation in man. *Immunological Reviews*, *65*, 754-761.
- Denney, D. R., Stephenson, L. A., Penik, E. C., & Weller, R. A. (1988). Lymphocyte subclasses and depression. *Journal of Abnormal Psychology*, *97*, 499-502.
- Ebelin, P., & Koivisto, R. (1994). Physiologic importance of dehydroepiandrosterone. *Lancet*, *343*, 1479-1481.
- Fauman, X.X. (1987). The relation of dominant and submissive behavior to the humoral immune response in BALB/c mice. *Biological Psychiatry*, *22*, 771-776.
- Franceschi, P., & Díaz, A. (1995). *Estrés y sistema inmune: un estudio meta-analítico*. Tesis de grado profesional no publicada, Universidad de los Andes, Bogotá.
- Frankenhauser, M. (1983). The simpatic-adrenal and pituitary-adrenal response to challenge: Comparison between sexes. En T. M. Dembroski, T. H. Schmidt & G. Blumchen (Eds.), *Biobehavioral basis of coronary heart diseasi*. Nueva York: Karger.
- Glaser, R., Kiercold-Glaser, J. K., Bonneaut, R. H., Malarkey, W. (1992). Stress induced modulation of the immune response to recombiannt hepatitis B vaccine. *Psychosomatic Medicine*, *54*, 22-29.
- Gómez, V. (2000). Diferencias en la dinámica del sisrtema inmunológico en situaciones de calma & estrés. *Boletín Latinoamericano de Medicina Comportamental*, 5-7.
- Hardy, C. A., Quay, J., Ader, R., & Livnat, S. (1988). Altered T-lymphocyte responsiveness in C3H mice following a non-aggressive test of dominance. *Society of Neuroscience, Abstract 16*, 1281.
- Henderson, E., Yang, J. Y., & Schwartz, A. (1992). Dehydroepiandrosterone (DHEA) and syntetic (DHEA) analogs are modest inhibitors of HIV-1 IIB replication. *AIDS Res.Hum. Retrov*, *8*, 625-631.
- Henry, J. P., Stephens, P. N., & Watson, F. M. (1975). Force breending, social disorders and mammary tumor formation in CBA/USC mouse colonies: A pilot study. *Psychosomatic Medicine*, *37*, 277-283.
- Herbert, T. B., & Cohen, S. (1993). Stress and Immunity in Humans: A meta-analitic Review. *Psychosomatic Medicine*, *55*, 364-379.
- House, J. S., Landis, K. R., & Umberson, D. (1988). Social relationship and health. *Science*, *241*, 540-545.
- Irwin, M., Daniels, L, Smith, T. L., Bloom, E., & Wainer, H. (1987). Impaired natural killer cell activity during bereavement. *Brain, Behavior and Immunity*, *1*, 98-104.
- Jabaaij, J., & Grosheide, P. (1993). Influence of perceived psychological stress and distress on antibody response to low doser DNA hepatitis B vaccine. *Journal of Psychosomatic Research*, *37*, 361-369.
- Jemmott, J. B., & Locke, S. E. (1984). Psychosocial factors, immunologic mediation and human susceptibility to infectious disease: How much do we kow?. *Psychological Bulletin*, *95*, 78-108.
- Kiecolt-Glaser, J. K., Glaser, R., Dyer, C., Shurtleworth, E., Ogrocki, P., & Speicher, C. E. (1987). Chronic stress and immunity in family caregivers of Alzheimer's disease victims. *Psychosomatic Medicine*, *49*, 523-535.
- Kielcolt-Glaser, J. K., Fisher, L. D., Ogrocki, P., Stout, J. C., Speicher, C. E., & Glaser, R. (1987). Marital quality, marital disruption and immune function. *Psychosomatic Medicine*, *49*, 13-34.
- Kielcolt-Glaser, J. K., Garner, W., Speicher, C. E., Penn, G., & Glaser, R. (1984). Psychosocial modifiers of immunocompetence in medical students. *Psychosomatic Medicine*, *46*, 7-14.

- Kielcolt-Glaser, J. K., Glaser, R., Strain, E., Stout, J., Tarr, K., Holliday, J., & Speicher, C. E. (1986). Modulation of cellular immunity in medical students. *Journal of Behavioral Medicine, 9*, 5-21.
- Kielcolt-Glaser, J. K., Glaser, R., Williger, D., Stout, J., Messik, G., Sheppard, S., Ricker, D., Rommisher, S. C., Briner, W., Bonnell, G., & Donnenberg, R. (1985). Psychosocial enhancement of immunocompetence in a geriatric population. *Health Psychology, 4*, 5-41.
- Kielcolt-Glaser, J. K., Kennedy, S., Malcoff, S., Fisher, L., Speicher, C. E., & Glaser, R. (1988). Marital discord and immunity in males. *Psychosomatic Medicine, 50*, 213-229.
- Kielcolt-Glaser, J. K., Stephens, R., Lipetz, P., Speicher, C. E., & Glaser, R. (1985). Distress and DNA repair in humans lymphocytes. *Journal of Behavioral Medicine, 8*, 311-320.
- Laudenslager, M. L., Ryan, S. M., Drugan, R. C., Hyson, R. L., & Maier, S. F. (1983). Coping and immunosuppression: Inescapable but not escapable shock suppresses lymphocyte proliferation. *Science, 221*, 568-570.
- Levy, S. M., Heberman, R. B., Lee, J., Whiteshire, T., Kirkwood, J., & McFeeley, S. (1990). Estrogen receptor concentration and social factors as predictor of natural killer cell activity in early-stage breast cancer patients. *Natural Immunity and Cell Growth Regulation, 9*, 313-324.
- Lewis, M., Shavit, Y., Terman, G. W., Nelson, L. R., Gale, R. P., & Leibenskind, J. C. (1983). Apparent involvement of opioid peptides in stress induced enhancement of tumor growth. *Peptide, 4*, 635-638.
- Lysley, D. T., Cunnick, J. E., Fowler, H., & Rabin, B. S. (1988). Pavlovian conditioning of shock-induced suppression of lymphocyte reactivity: acquisition, extinction and pre-exposure effects. *Life Science, 42*, 2185-2194.
- Manhold, J. H. (1953). Report of a study on the relationship of personality variables to periodontal conditions. *Journal of Periodontology, 248-251*.
- Metal'nikov, S., & Chorine, V. (1926). Role des reflexes conditionnels dans l'immunité. *Annales de l'Institut Pasteur, 40*, 893-900.
- Michaut, R. I., DeChambre, R. P., Doumère, S., Losourd, B., Devillechabrolle, A., & Moulias, A. (1981). Influence of early maternal deprivation of adult humoral immune response in mice. *Physiology and Behavior, 26*, 189-191.
- Miller, G. E., Dopp, J. N., Myers, H. F., Stevens, Z. Y., & Fahey, J. L. (1999). Psychosocial predictors of natural killer cell mobilization during marital conflict. *Health Psychology, 118*, 362-371.
- Monjam, A. A., & Collector, M. I. (1977). Stress-induced modulation of the immune response. *Science, 196*, 307-308.
- Mormade, P., Dantzer, R., Michaud, B., Kelley, K. W., & LeMoal, M. (1988). Influence of stressor predictability and behavioral control on lymphocyte reactivity, antibody responses and neuroendocrine activation in rats. *Physiology and Behavior, 43*, 577-583.
- Mustaca, A. E., & Bentosela, M. (1995). Estados psicológicos, salud y enfermedad. *Avances en Psicología Clínica Latinoamericana, 13*, 1, 53-57.
- Mustaca, A. (1999). Respuestas rápidas bifásicas inmunológicas por frustración y euforia. *Revista Latinoamericana de Psicología, 31*, 1, 90-110.
- Petterson, C., Seligman, M., & Vailant, G. (1988). Pessimistic explanatory style as a risk factor for physical illness: A thirty-five year longitudinal study. *Journal of Personality and Social Psychology, 55*, 23-27.
- Salovey, P., Rothman, A. J., Detweiler, J. B., & Steward, T. (2000). *American Psychology*: 110-121.
- Scheleifer S., & Keller, S. (1983). Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement. *Jama, 250*, 374-377.
- Scheleifer, S., & Keller, S. (1989). Major depressive disorder and immunity. *Arch. Gen. Psychiatry, 46*, 81-87.
- Seligman, M. (1991). *El optimismo se adquiere*. País: Atlántida.
- Seligman, M. (1998). *Learned optimism: How to change your mind and your life*. Nueva York: Pocket Books.
- Selye, H. (1935). A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature, 138*, 32-33.
- Shekelle, R. B., Raynor, W. J., Ostfeld, A. M., Garron, D. C., Bielauskas, L. A., Liv, S. C., Makiza, C., & Paul, E. (1981). Psychological depression and the 17-years risk of cancer. *Psychosomatic Medicine, 43*, 117-125.

- Solomon, G. F., Moos, R. H. (1964). Emotions, immunity and disease: A speculative theoretical integration. *Archives of General Psychiatry*, 11, 657-674.
- Stefanski, V., & Engler, H. (1998). Effects of acute and chronic social stress on blood cellular immunity in rats. *Physiology and Behavior*, 64, 733-741.
- Taylor, S. E., Kennedy, M. E., Reed, G. M., Bower, J. E., & Gruenewald, T. L. (2000). Psychological resources, positive illusions and health. *American Psychologist*, 35, 99-109.
- Temoschok, L. (1987). Personality, coping style, emotion and cancer: Towards an integrative model. *Cancer Surveys*, 6, 545-567.
- Totman, R., Kift, J., Reed, S. E., & Craig, J. W. (1980). Predicting experimental colds in volunteers from different measures of recent life stress. *Journal of Psychosomatic Research*, 21, 155-163.
- Van Rood, V. R., Bogaards, M., Goulmy, E., & Van Houwelingen, B. C. (1993). The effects of stress and relaxation on the in vitro study. *Journal of Behavioral Medicine*, 16, 163-181.
- Verbrugge, L. M. (1979). Marital status and health. *Journal of Marriage and Family*, 41, 267-285.
- Worman, E., & La Vía, M. (1987). T-lymphocyte polyclonal proliferation: effects of stress and stress response style on medical students taking national board examinations. *Clinical immunology and immunology and immunopathology*, 43, 308-313.
- Yang, J. Y., Schwartz, A., & Henderson, E. (1993). Inhibitions of HIV-1 latency reactivation by Dehydroepiandrosterone (DHEA) and analogs of (DHEA). *AIDS Res. Hum. Retrov*, 9, 747-754.

