

Condicionamiento excitatorio e inhibitorio de dos respuestas fisiológicas en un grupo de ratas

Pablo E. Vera-Villarroel y Sandra Alarcón*
Universidad de Santiago de Chile y * Universidad Central de Chile

El objetivo de este estudio fue lograr un estrés condicionado a un grupo de ratas. Se realizó un condicionamiento diferencial de 120 ensayos durante cuatro días. Los estímulos fueron; una luz (EC-), un tono (EC+) y una descarga eléctrica (EI). Pasados seis días, se subdividieron los sujetos al azar en diferentes grupos. Cada grupo fue sometido en la fase de prueba a 15 presentaciones de uno de los siguientes estímulos; EC+, EC-, EI, EC+/EC- y contexto. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta de linfocitos ($p < 0,05$). En relación a la cantidad de proteínas, casi todos los grupos muestran índices mayores que el grupo control. Sin embargo, sólo el grupo sometido al estímulo excitatorio muestra diferencias significativas con el grupo control ($p < 0,05$). Los resultados son discutidos resaltando la importancia de las claves contextuales para modificar respuestas fisiológicas y de los estímulos inhibitorios para contrarrestar los efectos de condicionamientos excitatorios.

Excitatory and inhibitory conditioning of two physiological responses in a group of rats. A differential conditioning of 120 essays was carried out in a four-day period in a group of rats. The stimuli were the following: a light (CS-), a tone (CS+) and an electric discharge (US). After six days, the subjects were randomly subdivided into different groups. Each of the groups was submitted in the trial phase to 15 occurrences of one of the following stimuli: CS+, CS-, US, CS+/CS- and the context. No significant differences were found at the lymphocyte response level ($p < 0,05$). Regarding the protein amount, almost all groups showed higher indexes than the control group. However, only the group submitted to the excitatory stimulus show differences when compared with the control group. In the discussion over the results, two main factors are stressed: the significance of contextual clues in the modification of physiological responses and the importance of inhibitory stimuli in balancing the effects of excitatory conditioning.

Durante muchos años se consideró a la contigüidad temporal como elemento central e imprescindible para que se produzca un condicionamiento clásico (Young, 1995). Sin embargo, a partir de los años sesenta distintos experimentos cuestionan la confianza en la contigüidad como base del aprendizaje. Para explicar los resultados de esos estudios se introduce el concepto de contingencia (Rescorla 1988). Este concepto hace referencia a la relación que existe entre dos o más eventos y a la capacidad informativa de los estímulos. La contingencia está determinada por la relación entre las probabilidades de aparición del EI en presencia y en ausencia del EC. Así, cuando la probabilidad de que el EI siga al EC es mayor que la probabilidad de que el EI ocurra solo, el organismo aprende una relación de contingencia positiva entre ambos eventos. Esta relación de contingencia genera un condicionamiento excitatorio y da al EC un valor predictivo positivo (EC+) (Rescorla, 1969). El segundo tipo de contingencia corresponde a una relación negativa entre el EC y el EI. En este caso, el EC adquiere un valor

predictivo negativo (EC-), donde la probabilidad de que el EI siga al EC es menor que la probabilidad de que se de solo. Con esto, el organismo aprende a predecir que frente al EC es altamente probable que el EI no ocurra y el condicionamiento resultante será inhibitorio (EC-) (Mazur, 1990). A pesar de la gran importancia de las teorías que enfatizan el rol de la contingencia, diversas evidencias en el último tiempo han cambiado la perspectiva de que la conducta dependería sólo de la contingencia de los estímulos (ver Papini y Bitterman, 1990, Waserman y Miller, 1997)

En los últimos años, la psiconeuroinmunología ha sido considerada como una de las últimas contribuciones y descubrimientos del condicionamiento clásico (Hollis, 1997). Este área estudia las relaciones bidireccionales entre el cerebro, la conducta y el sistema inmune (Maier, Watkins, y Fleshner 1994). De esta forma, el estudio de las respuestas integradas de los sistemas nervioso, endocrino e inmunitario ha sido de gran importancia en los últimos años (Lorente et al. 1995; Aller et al. 1996). Así, el estudio de las respuestas de estrés e inmunidad ha sido uno de los objetivos de esta nueva área (Vera-Villarroel y Alarcón, 1996).

Desde el experimento inicial de condicionamiento apetitivo de Ader y Cohen (1975) ha surgido numerosas investigaciones, tanto en animales como en humanos (Kiecolt-Glaser y Glaser, 1992; Weisse, 1992; Ader y Cohen, 1993; Vera-Villarroel, Cachinero y Buela-Casal, 1998; Vera-Villarroel y Buela-Casal, 1999). En este

Correspondencia: Dr. Pablo E. Vera-Villarroel
Escuela de Psicología
Universidad de Santiago de Chile
Darío Urzúa 1610, Depto. 604, Providencia (Santiago Chile)
E-mail: pvera@entelchile.net

estudio se demostró cómo un estímulo condicionado (sacarina) podía ser asociado a una droga inmunosupresora (ciclofosfamida) y lograr que el anterior adquiriera las propiedades inmunosupresoras logrando así una baja del sistema inmunitario. De la misma forma, Ghanta, Hiramoto, Solvason, y Spector (1985) lograron una inmunoadactivación asociando olor a alcanfor (estímulo condicionado) junto a una droga inmunoadactivadora Poly I:C (sustancia que aumenta la actividad de los linfocitos NK).

Desde estos iniciales estudios se han realizado diversos experimentos basados en el aprendizaje asociativo tanto en inmunosupresión como inmunoadactivación (Ader y Cohen, 1982; Górczynski, Macrae y Kennedy 1982; Lysle, Cunnick, Fowler, y Rabin, 1988; para una revisión ver Ader y Cohen 1993) utilizando diversos estímulos, aunque la mayoría ha utilizado un fármaco como estímulo incondicionado. De la misma forma, la mayoría de los estudios no han estudiado detalladamente la influencia posible de claves con distintas capacidades informativas. Así, lo más cercano ha sido encontrar unos pocos estudios que evalúan un estímulo excitatorio y uno inhibitorio sin estudiar las otras posibles combinaciones en un solo experimento.

El objetivo de este estudio fue lograr un estrés condicionado. Las respuestas condicionadas evaluadas fueron dos respuestas fisiológicas asociadas al funcionamiento tanto directo como indirecto del sistema inmunitario. Para ello se realizó un condicionamiento exclusivamente con claves ambientales y sin la utilización de fármacos. Las respuestas fisiológicas se evaluaron ante diversas claves ambientales, cada una de ellas con diferentes valores informativos.

Metodo

Sujetos

La muestra total estuvo conformada por 64 ratas albinas con edades promedio de 60 días. Su peso, fluctuó entre los 250 y 300 grs. Posteriormente, el total de ratas (N=64) se dividió, al azar, en diversos grupos. Grupo control (n=5), este grupo no recibió manipulación de las variables independientes. Fue trasladado a la sala de experimentación al igual que los grupos experimentales, pero no recibió ningún tratamiento. Grupo experimental «Inhibitorio» (n=10), este grupo recibió el condicionamiento y, posteriormente, la presentación del evento condicionado inhibitorio. Grupo experimental «excitatorio» (n=10), este grupo recibió el tratamiento experimental y la posterior presentación del evento condicionado excitatorio. Grupo experimental «compuesto» (n=10), este grupo recibió el tratamiento experimental y la posterior presentación de los eventos condicionados excitatorio e inhibitorio simultáneamente. Grupo experimental «Incondicionado» (n=9), este grupo recibió el tratamiento experimental y la posterior presentación del evento incondicionado aversivo. Grupo experimental «contexto» (n=8), este grupo recibió el tratamiento experimental y la posterior presentación del contexto excitatorio. «Grupo conductual» (n=12), este grupo recibió el tratamiento experimental y una posterior evaluación con el objetivo de evaluar si el procedimiento experimental administrado producía aprendizaje asociativo a nivel comportamental frente a cada una de las diferentes claves informativas.

Instrumentos

Se utilizó una caja experimental de salto (tipo Baum), de 21,5 X 29 X 26 cms. Sus dos tapas laterales son de acrílico transparen-

te, al igual que el techo. Las dos tapas frontales son de acero inoxidable. Se utilizó, además, una caja de Skinner Lafayette Instrument (Modelo: 80000) de 21,5 X 28 X 24 cms. Las dos tapas más largas son de acrílico transparente, al igual que el techo. Las tapas más cortas son de acero inoxidable y una de ellas tiene una palanca del mismo material de 3 cms. de ancho y un dispensador de comida en forma de plato de 2 cms. de diámetro, también del mismo material. Ambas cajas poseen un piso construido por barras de acero inoxidable dispuestas a lo ancho cada 0,7 cms., las cuales conducen electricidad. Por último, se utilizó un descargador eléctrico, Lafayette Instrument (Modelo: 58.006) con capacidad de salida de 0,0 a 1,1 mA.

Variables

Las variables independientes analizadas fueron consideradas como eventos ambientales. Un evento ambiental es cualquier estímulo que puede adquirir distintos valores informativos en relación al evento incondicionado que lo sigue. Se consideraron diversos valores informativos. Evento condicionado excitatorio aversivo (EC+), es considerado como un estímulo que ha adquirido un valor informativo excitatorio, es decir, informa que es altamente probable la aparición de un evento aversivo. En este estudio consistió en la aplicación de un tono de 78 db. de intensidad, con una duración de 5 segundos, que fue previamente asociado a un evento incondicionado aversivo (descarga eléctrica). Evento condicionado inhibitorio aversivo (EC-), es un estímulo que ha adquirido un valor informativo inhibitorio, es decir, informa que es altamente probable la no aparición de un evento aversivo. Consistió en la aplicación de una luz de 5 segundos de duración, que fue previamente asociado con la no ocurrencia de un evento incondicionado aversivo (descarga eléctrica). Contexto excitatorio, son estímulos contextuales que definen el contexto o situación ambiental general en que tiene lugar el condicionamiento y que adquieren las propiedades de los ECs. Corresponde a las cajas experimentales de Skinner y Baum, utilizadas para el condicionamiento. Eventos compuestos (EC+/EC-), son considerados como la presentación de dos tipos de estímulos diferentes, en este caso consistió en la presentación del evento condicionado excitatorio (EC+) e inhibitorio (EC-) simultáneamente. Evento ambiental incondicionado aversivo (EI), es un estímulo del cual el organismo se aleja o rechaza sin necesidad de aprendizaje previo. Consistió en la aplicación de una descarga eléctrica de 0,6 mA. (EI), con una duración de 5 segundos.

Las variables dependientes evaluadas fueron tanto conductuales como fisiológicas. La respuesta conductual fue definida como la supresión o no supresión de la respuesta de bajar una palanca para obtener comida. Ésta fue medida por la técnica de supresión condicionada (Estes y Skinner, 1941). De esta forma, se obtiene un índice que se calcula normalmente «dividiendo el número de respuestas de presión de la palanca que el sujeto da durante el EC por la suma del número de respuestas que da durante el EC, y las que da durante un período de tiempo igual de largo, antes de la presentación del EC» (Domjam y Burkhard, 1996). Así, se obtiene un valor que va desde 0 hasta 0,5. Siendo 0 el valor extremo que indica que el sujeto deja de apretar la palanca por completo y 0,5 el valor extremo que indica que el sujeto no altera en absoluto la conducta de apretar la palanca. Esta respuesta fue evaluada sólo en el «grupo conductual».

Las respuestas fisiológicas evaluadas consistieron en el número absoluto de linfocitos en la sangre y su porcentaje en relación a

los leucocitos y el nivel de proteínas en la sangre circulante. Para la medición de linfocitos se utilizó la citometría de flujo. Los citómetros de flujo son instrumentos capaces de analizar células únicas al pasar a través de un orificio a gran velocidad. Así, se determinan la cantidad de linfocitos, a una velocidad de casi 5000 células por segundo y los porcentajes, en general, se obtienen contando 10000 células por muestra (Stites y Terr, 1993). Para la medición de proteínas, se utilizó el método Lowry (Lowry, Rosebrough, Farr y Randall, 1951). Este método permite cuantificar proteínas en solución. Una vez preparada la solución alcalina de cobre y el reactivo de Folin, se mezcla con la muestra de sangre. Esta reacción se incuba durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se determina la absorbancia de la muestra a 500 nm. Se calcula una curva de calibración y se determina la relación de mg. de proteína por ml. de medio de reacción.

Procedimiento

A todos los sujetos, se les suministró agua y comida sin límite, excepto a aquellos que constituirían el «grupo conductual». Todos los grupos experimentales, incluido el «grupo conductual», recibieron el tratamiento de condicionamiento durante 4 días en una sesión diaria de 30 ensayos (ver figura 1).

Durante cada uno de estos ensayos de tratamiento, se presentó, aleatoriamente, un tono o una luz. El tono, tenía una duración de cinco segundos. A los tres segundos de iniciado el tono comenzaba una descarga eléctrica cuya duración era de cinco segundos. La luz se presentaba por cinco segundos y no era seguida por ningún evento incondicionado. Es decir, el tono siempre fue seguido por la descarga eléctrica, por el contrario, cuando se presentaba la luz nunca se presentaba la descarga. De esta manera, el tono adquiere las características de un evento condicionado excitatorio aversivo, mientras que la luz adquiere las características de un evento condicionado inhibitorio aversivo. La designación de tiempo entre ensayos fue hecha al azar.

El grupo control fue llevado durante los 4 días a la sala de experimentación por el tiempo que duraba cada sesión de 30 ensayos, pero no recibió el tratamiento experimental. Esto con el objetivo de evaluar cualquier cambio fisiológico ocurrido como consecuencia de esta manipulación. Después del tratamiento experimental se esperaron 6 días con el objetivo de que el sistema inmu-

ne se normalizara (Lysle et al. 1988). Al séptimo día, los 59 sujetos que recibieron el tratamiento experimental se distribuyeron aleatoriamente en seis grupos experimentales distintos. Enseguida, a cada grupo se le asignó al azar a diferentes condiciones de evaluación. El grupo «inhibitorio» recibió 15 presentaciones del evento condicionado inhibitorio luz. El grupo «excitatorio» recibió 15 presentaciones del evento condicionado excitatorio tono. El grupo «compuesto» recibió 15 presentaciones de los eventos condicionados excitatorio e inhibitorio simultáneamente, es decir, tono y luz. El grupo «incondicionado» recibió 15 presentaciones del evento incondicionado de descarga eléctrica. El grupo «contexto» fue expuesto a la situación experimental durante el tiempo que duraba la sesión. El «grupo conductual» se subdividió aleatoriamente en 5 grupos y a cada grupo se le realizó una medición de supresión de respuesta frente a cada una de las siguientes condiciones: 15 presentaciones de tono, 15 presentaciones de luz, 15 presentaciones de descarga eléctrica, presentación del contexto excitatorio durante el tiempo que duró la sesión.

El grupo de control fue llevado a la sala experimental sin recibir ninguna condición de evaluación. Finalmente se extrajeron las muestras de sangre necesarias para el análisis inmunitario. Estas muestras fueron llevadas a laboratorios especializados, conforme a las indicaciones entregadas por ellos. Los análisis realizados corresponden al recuento de linfocitos y a los niveles de proteínas. Al grupo «control conductual» no se le realizó análisis fisiológico.

Resultados

Descripción Conductual: los resultados indican que frente al evento inhibitorio luz, el índice de supresión obtenido fue de 0,44. En este caso, los sujetos no disminuyeron considerablemente, su número de respuestas. En cambio, el índice de supresión del grupo expuesto al evento excitatorio tono, fue de 0,24, lo cual indica un gran nivel de supresión. Es decir, el número de respuestas frente al tono es mucho menor que el número de respuestas frente a la luz. A su vez, los sujetos expuestos a los eventos excitatorio e inhibitorio, simultáneamente, mostraron un índice de supresión intermedio a los anteriores, este fue de 0,38. El nivel de supresión observado en el grupo al cual se le presentó la descarga eléctrica, también fue alto con un 0,1. Por último, el grupo expuesto al contexto experimental, arrojó un índice de supresión promedio de

FASES	N= 64 SUJETOS						
	CONTROL N=5	GRUPOS TRATAMIENTO EXPERIMENTAL N= 59					
4 Días 30 ensayos cada día	—	Luz (EC-) ——— Descarga eléctrica (EI) Tono (EC+) ——— Descarga eléctrica (EI)					
Espera de 6 Días							
División de Grupos	—	Grupo Inhibitorio	Grupo Excitatorio	Grupo Compuesto	Grupo Contexto	Grupo Incondicionado	Grupo Conductual
Prueba	—	EC-	EC+	EC-/EC+	Caja	EI	Idem
Análisis Fisiológico	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No

Figura 1. Procedimiento experimental

0,36. Es decir, los sujetos enfrentados al contexto experimental no disminuyeron mayormente su número de conductas. En el gráfico se indican los niveles de supresión para los distintos grupos.

Recuento de linfocitos: los resultados muestran medias similares entre los grupos que recibieron tratamiento y el grupo control. La tabla N° 1, muestra las medias y las desviaciones típicas de los distintos grupos para el recuento de linfocitos y sus porcentajes en relación a los leucocitos. El análisis de varianza (ANOVA) confirma la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos experimentales y el grupo control $F(5,46)=1,7887$ $p<0,1340$.

Niveles de proteínas: los análisis de los niveles de proteínas indican que existe un aumento en los niveles proteicos de todos los grupos experimentales. La media de los niveles de proteínas, obtenida por cada grupo, se indica en la tabla N° 2. El análisis de varianza (ANOVA) indica diferencias estadísticamente significativas entre los grupos $F(5,46)=3,3455$ $p<0,0117$. Se realizó además la

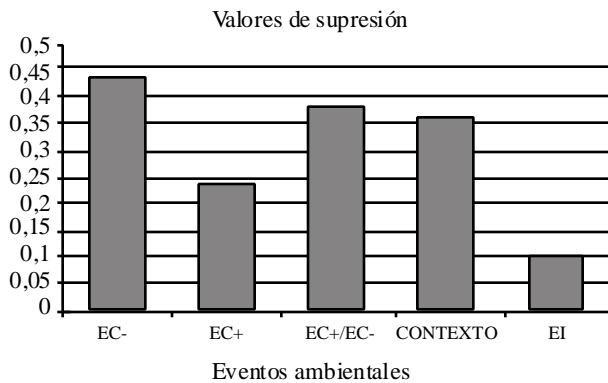


Gráfico. Representación gráfica de los valores de supresión condicionada en el grupo conductual. Estos valores demuestran que el procedimiento administrado produjo un condicionamiento excitatorio e inhibitorio a nivel conductual en los sujetos experimentales

Tabla 1
Representa los valores de las medias y desviaciones típicas de la respuesta fisiológica de linfocitos

Grupo Evento	Control	Inhibitorio Luz EC-	Excitatorio Tono EC+	Compuesto Luz/Tono EC-/EC+	Contexto Caja	Incondic. Choque eléc. EI
	N 5	N 10	N 10	N 10	N 8	N 9
X	9617	12008,3	9400,2	9856,1	9545,5	11741
DT	2295	3398,12	1947,29	1571,86	1098,61	3523,6
X %	73	83,7	82,5	83,2	85,8	88,22
DT	6	3,55	4,5	4,17	2,14	3,61

Tabla 2
Representa los valores de las medias y desviaciones típicas de la respuesta fisiológica de proteínas

Grupo Evento	Control	Inhibitorio Luz EC-	Excitatorio Tono EC+	Compuesto Luz/Tono EC-/EC+	Contexto Caja	Incondic. Choque eléc. EI
	N 5	N 10	N 10	N 10	N 8	N 9
X	46	51,135	56,16	53,5	52,68	54,62
DT	5	5,89	3,199	3,96	4,32	4,25

prueba Scheffé a posteriori que indica que existe diferencias entre el grupo excitatorio y el grupo control ($p<0,05$). En los demás grupos no existe diferencias estadísticamente significativas.

Discusión

Los resultados indican que en el «grupo conductual», el grupo expuesto al evento luz aprendió una relación de contingencia negativa entre este estímulo y la descarga eléctrica. Es decir, la luz precedía la no ocurrencia de la descarga, lo cual explica la escasa supresión de respuesta. En cambio, el grupo excitatorio aprendió que el tono era un buen predictor de la ocurrencia de la descarga eléctrica. En función de esto, su nivel de supresión de respuestas fue mayor.

El grupo «compuesto» mostró aprendizaje inhibitorio frente a la luz. Esto se deduce al observar que la supresión de respuesta frente a la luz y el tono, presentado simultáneamente, fue menor que la ocurrida durante la presentación del tono exclusivamente. Es decir, la presentación de la luz, disminuyó la supresión de respuesta provocada por el tono. En cambio, el grupo que recibió la descarga eléctrica sin la presentación previa de un evento predictor, interrumpió la ejecución de la conducta. Este grupo no tenía ningún elemento o clave para poder predecir la llegada de la descarga, por lo que su respuesta puede ser entendida como una reacción de defensa frente a un evento que produce dolor. Por último, el nivel de supresión de respuesta mostrado por el grupo expuesto exclusivamente al contexto indica que éste, pudo actuar como predictor de la posible ocurrencia de la descarga eléctrica. En síntesis, se puede concluir que el tratamiento experimental administrado produjo aprendizaje asociativo y que éste ocurrió en función del valor informativo del evento condicionado.

Al observar los resultados estadísticos del análisis de linfocitos, la ausencia de diferencias significativas confirman los hallazgos de estudios anteriores (Betancourt, 1990; Lysle et al., 1988). Es decir esta respuesta linfocitaria no fue afectada por los distintos eventos presentados en este estudio durante la evaluación. Esta ausencia de diferencia entre las medias de los grupos experimentales y el grupo control, puede deberse a que las distintas respuestas del sistema inmune son afectadas diferencialmente según el tipo de experiencia estresante. Es decir, un evento condicionado aversivo no sería suficiente para producir leucopenia a diferencia de un evento aversivo que sí la produce (Lysle et al. 1988). Sin embargo, otro factor que podría afectar la producción de leucopenia, y que explicaría la no alteración también del grupo al que se le aplicó el evento aversivo directo (EI), es el tiempo de exposición al evento aversivo. Es probable que si los sujetos estuviesen expuestos por períodos prolongados a eventos aversivos, esta respuesta si se hubiera modificado (Betancourt, 1990).

En relación a la respuesta de proteínas, un primer análisis general permite plantear que todos los sujetos expuestos al tratamiento (grupos experimentales) presentan valores medios mayores que el grupo control. Aunque estas diferencias no fueron significativas, podemos hablar de una tendencia mayor en los sujetos a los cuales se les presentaron determinadas claves informativas. Esto concuerda con el modelo de estrés propuesto por Dhabhar y Mcewen (1997), en el cual en una primera fase se producirían diversas respuestas endocrinas e inmunitarias de preparación ante un determinado estresor ambiental.

Un segundo análisis que se desprende de los datos es que el estrés condicionado producido logró modificar esta respuesta fisio-

lógica. Es decir, bastó que se presentara sólo 15 veces (después de seis días) un evento condicionado ambiental para modificar los índices proteicos. Esto queda de manifiesto al observar las diferencias entre el grupo expuesto al estímulo excitatorio con el grupo control. Al analizar los diferentes grupos en conjunto, se extraen algunas ideas interesantes. El estímulo inhibitorio no produjo una alteración (por lo menos estadísticamente) en la respuesta proteica. Por el contrario, el estímulo excitatorio fue capaz de activar esta respuesta (incluso en mayor medida que el estímulo incondicionado). Esto concuerda con la información que se tiene de como las variables excitatorias y contextuales pueden ejercer control sobre la conducta (Hollis, 1997; Wasserman y Miller, 1997), y también sobre algunas respuestas anticipatorias de náuseas y vómitos y de depresión inmune en pacientes sometidos a quimioterapia (Fredrikson, Fürst, Lekander, Rotstein y Blomgren, 1993). Sin embargo, al analizar el grupo compuesto, esta no presenta una alteración significativa. Se podría hipotetizar que aunque la presencia del estímulo excitatorio podía producir la respuesta, esta no fue posible cuando junto a este se presentó un estímulo inhibitorio. Esto concuerda con el grupo compuesto del análisis conductual. De esta forma, al presentar dos estímulos con información contraria (excitatoria e inhibitoria), es posible plantear que se produzca una competición informativa entre estímulos

que contrarresta los efectos, no produciéndose en este caso una alteración de la respuesta proteica.

En resumen el presente trabajo demuestra que el tratamiento experimental administrado logró un condicionamiento asociativo tanto conductual como fisiológico. Así mismo, que estímulos ambientales condicionados administrados seis días después son capaces de modificar índices fisiológicos. Finalmente, un estímulo condicionado inhibitorio es capaz de neutralizar el efecto de otros estímulos excitatorios sobre una respuesta fisiológica.

Por último, en la actualidad existe un gran cúmulo de evidencias que demuestran que los procesos de aprendizaje asociativo pueden intervenir en la modulación de determinadas respuestas. El estudio de como los estímulos inhibitorios pueden afectar estas respuestas es extremadamente importante si consideramos que en términos terapéuticos muchas veces nos interesa contrarrestar los efectos de condicionamientos ya establecidos con anterioridad.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer muy especialmente al Dr. Eduardo García-Cueto por sus valiosos comentarios en una versión inicial de este artículo.

Referencias

- Ader, R. y Cohen, N. (1975). Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosomatic Medicine*, 37, 333-340.
- Ader, R. y Cohen, N. (1982). Behaviorally conditioned immunosuppression and murine systemic lupus erythematosus. *Science*, 215, 1.534 - 1.536.
- Ader, R. y Cohen, N. (1993). Psychoneuroimmunology: conditioning and stress. *Annual Review of Psychology*, 44, 53-85.
- Aller, M.A., Lorente, L., Arias, J.L., Rodríguez-Fabián, G., Alonso, M.S., Begega, A., López, L., Rodríguez-Gómez, J. y Arias, J. (1996). The psycho-neuro-immune-endocrine response: a physiological and pathological way of life. *Psicothema*, 8, 375-381.
- Betancourt, S. R. (1990). Relación entre desamparo y respuestas inmunológicas en ratas albinas. *Psicología y Ciencias Humanas*, 3, 17-21.
- Dhabhar, F.S. y McEwen, B.S. (1997). Acute stress enhances while chronic stress suppresses cell-mediated immunity in vivo: a potencial role for leukocyte trafficking. *Brain Behavior and Immunity*, 11, 286-306.
- Domjam, M y Burkhard, B. (1996) *Principios de Aprendizaje y de Conducta*. Madrid, Debate. (Orig. 1986).
- Estes, W.K. y Skinner, B.F. (1941). Some quantitative properties of anxiety. *Journal of Experimental Psychology*, 29, 390-400.
- Fredrikson, M., Fürst, C.J., Lekander, M., Rotstein, S. and Blomgren, H. (1993). Trait anxiety and anticipatory immune reactions in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Brain, Behavior and Immunity* 7, 79-90.
- Ghanta, V. K., Hiramoto, R. N., Solvason, H. B. y 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. y Kennedy, M. (1982). Conditioned immune response associated with allogeneic skin grafts in mice. *Journal of Immunology*, 129: 704 -709.
- Hollis, K.L. (1997). Contemporary research on pavlovian conditioning. A «new» functional analysis. *American Psychologist*, 52: 956-965.
- Kiecolt-Glaser, J. y Glaser, R. (1992). Psychoneuroimmunology: can psychological interventions modulate immunity?. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 60, 569-575.
- Lorente, L., Aller, M.A., Rodríguez-Fabián, G., Alonso, M.S., Durán, H.J., Arias, J.L., Begega, A., López, L. y Arias, J. (1995). Psycho-neuro-immune-endocrine system behavior in mechanical trauma. *Psicothema*, 7 : 619-625.
- Lowry, O., Rosebrough, N., Farr, L., Randall, R. (1951). Protein measurement with the folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 193: 265-275.
- Lysle, D. T., Cunnick, J., Fowler, H. y Rabin, B. (1988). Pavlovian conditioning of shock-induced suppression of lymphocyte reactivity: acquisition, extinction, and preexposure effects. *Life Sciences*, 42, 2.185-2.194.
- Maier, S., Watkins, L. y Fleshner (1994). Psychoneuroimmunology: the interface between behavior, brain and immunity. *American Psychologist*, 49, 1.004-1.017.
- Mazur, J.E. (1990). *Learning and Behavior*. U.S.A.: Ed. Prentice Hall.
- Papini, M.R. y Bitterman, M. E. (1990). The role of contingency in classical conditioning. *Psychological Review*, 97: 396-403.
- Rescorla, R. A. (1969). Pavlovian conditioned inhibition. *Psychological Bulletin*, 72, 77-94.
- Rescorla, R. A. (1988). Pavlovian conditioning: It's not what you think it is. *American Psychologist*, 43: 151 -160.
- Stites, D. P. y Terr, A. I. (1993). *Inmunología básica y clínica*. México D. F.: Ed. El Manual Moderno.
- Vera-Villarroel, P.E. y Alarcón, S. (1996). La psiconeuroinmunología y su importancia para la psicología. *Revista Chilena de Psicología*, 17: 17-24.
- Vera-Villarroel, P.E., Cachinero, J. y Buena-Casal, G. (1998). Relación entre ansiedad e índices inmunológicos. *Congreso Mundial de Terapias Cognoscitivas y Conductuales*. Acapulco, México.
- Vera-Villarroel, P.E., y Buena-Casal, G. (1999). Psiconeuroinmunología: relaciones entre factores psicológicos e inmunitarios en humanos. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 31: 217-289.
- Wasserman, E. A. y Miller, R. R. (1997). What's elementary about associative learning? *Annual Review of Psychology*, 48: 573-607.
- Weisse, C. S. (1992). Depression and immunocompetence: a review of the literature. *Psychological Bulletin*, 111: 475-489.
- Young, M. (1995). On the origin of personal causal theories. *Psychonomic Bulletin & Review*, 2: 83-104.