



Revista Latinoamericana de Psicología  
ISSN: 0120-0534  
direccion.rlp@konradlorenz.edu.co  
Fundación Universitaria Konrad Lorenz  
Colombia

Mustaca Alba, Elisabeth  
Respuestas rápidas bifásicas del sistema inmune por frustración y euforia  
Revista Latinoamericana de Psicología, vol. 31, núm. 1, 1999, pp. 133-149  
Fundación Universitaria Konrad Lorenz  
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=80531108>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en [redalyc.org](http://redalyc.org)

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOLOGIA  
1999 VOLUMEN 31 — N° 1 133-149

## RESPUESTAS RAPIDAS BIFASICAS DEL SISTEMA INMUNE POR FRUSTRACION Y EUFORIA<sup>1</sup>

ALBA ELISABETH MUSTACA\*

Facultad de Psicología-Universidad de Buenos Aires  
IIM «A. Lanari» - Dto. de Sustancias Vasoactivas, CONICET. Argentina

### ABSTRACT

This article is divided into three sections. The first part presents a description of a project of investigation about the effects of frustration and euphoria in the immune system, social and maternal behavior in rats, and the role of context in these effects. The second part describes the main results of the effects of consummatory successive negative and positive contrast (CSNC and CSPC) in the lymphoblast proliferation by stimulation of lymphocyte samples with polyclonal mitogens. Finally, the third part presents the result of CSNC on in vivo immune responses.

*Key words:* Frustration, euphoria, psychoneuroimmunology, lymphocytes proliferation, primary immunity.

---

<sup>1</sup> Los experimentos presentados pertenecen al proyecto: Aprendizaje y función inmunológica: Rol de la frustración y de la euforia, aprobado por UBACYT. Directores: V. Nahmod y A. Mustaca. Partieron: S. Finkelman, S. Raiden, M. Fourcade, R. Diez y R. Peñalba.

\* Dirección: Facultad de Psicología, Sección de Investigaciones, Independencia 3065, 3er. Piso, Buenos Aires, Argentina. E-mail: Mustaca@psi.uba.ar

**RESUMEN**

Se presenta un programa de investigaciones básicas desarrollado en la Universidad de Buenos Aires sobre la frustración y la euforia y sus efectos sobre la función inmunológica, la conducta social y maternal y el control que ejerce el contexto. Se muestran los primeros resultados sobre las consecuencias que provoca el contraste sucesivo negativo consumatorio (CSNC) sobre la proliferación de los linfocitos B, T, B-T dependientes y B-T independientes del bazo, estimulados por mitógenos policlonales, en ratas Wistar adultas: la exposición de los animales a una disminución en la magnitud de un reforzador apetitivo preferido (frustración) está asociada a una inhibición de los linfocitos estudiados. Si a los animales se los vuelve a exponer a la sustancia preferida, la proliferación linfocitaria es semejante a los grupos control. Estos resultados no se pueden explicar por un mecanismo de tráfico celular. Luego se presentan 4 experimentos que muestran que el CSNC afecta la inmunidad primaria. Se observó una disminución de la producción de anticuerpos de células rojas de carnero (medidos por hemaglutinación) cuando la inocularación se realizó 30 min. y 90 min. antes de la primera y segunda sesión de la devaluación del refuerzo.

*Palabras clave:* Frustración, euforia, psiconeuroinmunología, proliferación linfocitaria, inmunidad primaria.

**INTRODUCCION**

Lamentablemente no todos nuestros actos son recompensados y premiados. Aprender a resolver las situaciones en las que la ausencia de una recompensa esperada se torna aversiva puede ser crucial para nuestra tranquilidad y satisfacción. Nos encontramos con personas que esperan una oportunidad laboral que no se presenta, con alumnos que reciben una nota baja cuando esperan una alta, etc. Bajo la denominación de fenómenos paradójicos, la psicología del aprendizaje ha estudiado extensamente cómo estas experiencias afectan nuestro comportamiento de modo transitorio o permanente. Estos fenómenos incluyen los efectos de frustración y de contraste.

También estamos sometidos, tal vez con menos frecuencia, a recibir recompensas inesperadas. De estos eventos resultan estados de euforia transitoria que alteran nuestra conducta y fisiología. Sin embargo, la bibliografía sobre los efectos específicos que provocan estos hechos es escasa.

La frustración, entendida como un estado provocado cuando una respuesta no recibe un refuerzo o es de menor magnitud en presencia de una expectativa de obtener reforzamiento de mayor magnitud o calidad, provoca cambios comportamentales complejos, fisiológicos y neurales, que según su manipula-

ción, pueden ser transitorios o permanentes. Existe bastante evidencia que las propiedades aversivas de estresores, tales como choques eléctricos, provocan respuestas análogas a las inducidas por la omisión sorpresiva de un reforzador apetitivo sólido (Papini y Dudley, 1997). Las ratas expuestas a la omisión sorpresiva de alimento muestran conductas de alejamiento (Papini y White, 1994), aprenden una respuesta nueva para escapar del estímulo que provoca frustración (Daly, 1974), tienen respuestas más enérgicas (Daly, 1974, Dudley y Papini, 1995) y exhiben un aumento de corticosterona en el plasma (Romero, Levine y Sapolski, 1995; Flaherty, Becker, y Pohorecky, 1985). La extinción de reforzamiento con comida facilita respuestas agresivas en los chanchitos de Guinea (Dantzer, Arnone, y Mormade, 1980) y en ratas (Tomie, Carelli, y Wagner, 1993). Los niños tienen un aumento del llanto y realizan vocalizaciones de enojo durante la extinción de una respuesta instrumental reforzada con un estímulo viso-auditivo (Lewis, Alessandri, y Sullivan, 1990). Suomi (1991) encontró que los infantes macacos tienen un aumento de los niveles de glucocorticoïdes cuando se los separa de sus madres.

La presentación de eventos aversivos, tales como choques eléctricos, exposición al frío, al ruido o a restricción física, pueden alterar la actividad inmunológica. Por ejemplo, las ratas expuestas a choques incontrolables e impredecibles exhiben una supresión de la función de los linfocitos después de estimularlos con mitógenos policlonales (Laudenslager *et al.*, 1983; Mormade *et al.*, 1988). Las exposiciones a situaciones impredecibles también suprimen la proliferación linfocitaria en humanos (Zakowsky, 1995). Las ratas expuestas a ruidos intermitentes durante períodos de 3 semanas (van Raaij *et al.*, 1996) o a 15 horas de restricción física (Teshima *et al.*, 1992), también muestran supresión linfocitaria. Estos efectos inmunosupresivos no se limitan a presentaciones de estímulos aversivos. Están relacionados con las características de incontrolabilidad e impredecibilidad. Los sujetos tienen mayor supresión linfocitaria cuando son expuestos a diversos niveles de estimulación aversiva impredecibles e incontrolables que cuando pueden controlar o predecir estas situaciones, o cuando pueden escapar de ellas.

Algunos experimentos han mostrado que los choques eléctricos incontrolables e impredecibles provocan mayor mortalidad en ratas y ratones a los que se les han inoculado células cancerígenas, no así cuando los choques son controlables por una respuesta de escape (Visintainer, Volpicelli, y Seligman, 1982, Sklar y Anisman, 1979). No se sabe si estos efectos también ocurren en la frustración. La frustración incondicionada (cuando el reforzador omitido se da por primera vez), es sorpresivo y relativamente incontrolable. Conocer los efectos de la frustración y de la euforia sobre el crecimiento de las células cancerígenas nos daría una pista acerca de los mecanismos subyacentes de estos fenómenos. Además, si los resultados fueran positivos, alentarían el estudio en humanos sometidos a eventos frustrantes.

Las causas por las cuales la función inmunológica es afectada por cambios en los sistemas nervioso central y endocrino no han sido totalmente dilucidadas. La psiconeuroendocrinoinmunología (PNI) es una disciplina reciente que estudia las relaciones entre el sistema inmunológico, el sistema nervioso central y el endocrinológico y aspira a entender los mecanismos de enlace entre esos sistemas. Se encontró que las células del sistema inmunológico tienen receptores para glucocorticoides, neurotransmisores y opiodes. Y que algunas neuronas del sistema nervioso central tienen receptores para sustancias secretadas por células del sistema inmunológico. Existen numerosas evidencias científicas que han mostrado la interacción de estos tres sistemas (ej. Lauber *et al.*, 1991). El estrés y las emociones activan el sistema simpático-adrenal-medular, el sistema hipotalámico-pituitario-adrenocortical y otros sistemas endocrinos y neurales que alteran la función inmunológica (Cacioppo, 1994; Koob y Bloom, 1982; Ader, Felten y Cohen, 1992, Mustaca y Bentosella, 1995).

Con estas premisas es posible conjeturar que las situaciones de frustración alteren la actividad inmunológica. Por ejemplo, la separación social en monos cebus suprime la proliferación linfocitaria (Kling *et al.*, 1992). Las gallinas domésticas privadas de alimento y expuestas a una situación en la cual la comida está visible pero no disponible, muestran niveles altos de heterófilas, unas células que participan para reaccionar rápidamente a las infecciones (Jones, 1989, 1990). Los viudos mostraron una supresión linfocitaria durante el primer mes de la muerte de la esposa que se extendió hasta aproximadamente 6 meses (Scheleifer *et al.*, 1983; Batrop *et al.*, 1977). Lo mismo se halló en mujeres recientemente separadas (Kiercolt-Glaser *et al.*, 1987), en desempleados (Arnetz *et al.*, 1987), en depresivos (Scheleifer y Keller, 1983, 1985, 1989) y en estudiantes que deben rendir un examen eliminatorio para ingresar a la carrera de medicina (Worman y La Vía, 1987). Estos resultados sugieren que la pérdida o disminución reforzadores positivos alteran la función inmunológica. Sin embargo, para dar validez a esta hipótesis se requieren experimentos más controlados que aislen otras variables que pueden también dar cuenta de esas relaciones. Hallar un modelo de frustración relativamente sencillo para explorar sus efectos sobre la función inmunológica abriría un nuevo campo de experimentación para la PNI y por otra parte aumentaría la comprensión de los fenómenos paradójicos.

En nuestro laboratorio iniciamos un programa de investigaciones en el cual aplicamos un método estándar para inducir frustración en ratas llamado contraste sucesivo negativo consumatorio (CSNC). Luego de que los animales han bajado su peso ad-lib. al 80% para aumentar la motivación, se los expone a una sustancia preferida (32% de agua azucarada) al menos durante 10 días sucesivos durante 5 min. en una caja de condicionamiento. Luego se cambia la sustancia a una no preferida (2% de la misma solución, Grupo 32-2). Se compara el

consumo y la conducta de estos animales con un grupo control que siempre se expusieron a la sustancia no preferida (Grupo 2-2). El efecto de la frustración se expresa por una disminución abrupta del consumo, mayor ambulación y elevamiento en dos patas (*rearing*) en los animales experimentales respecto de los controles, que dura alrededor de 4 días sucesivos. Se ha encontrado una elevación de corticosterona en las ratas sometidas al CSNC durante el segundo día de la experiencia de frustración (Flaherty, 1982). Los efectos desaparecen con drogas tranquilizantes, tales como amobarbital, chlordiazepoxide y chlorpromazina, pero no con las drogas antipsicóticas (Flaherty, Grigson, y Rowan, 1986; Flaherty *et al.*, 1992). Estos antecedentes indican que el CSNC provoca alteraciones emocionales semejantes a los eventos aversivos (Flaherty, 1982). La presentación de la sustancia más apetitiva (32%) en los sujetos que consumieron 2% provoca el efecto contrario: euforia o contraste sucesivo positivo consumatorio (CSPC). Se expresa en un aumento significativo del consumo respecto de controles que siempre consumieron la solución preferida. Este fenómeno ha sido poco estudiado.

#### DESCRIPCION DEL PROYECTO DE INVESTIGACION

El proyecto fue aprobado por la Universidad de Buenos Aires, Secretaría de Ciencia y Técnica de la Universidad de Buenos Aires, y recibe un subsidio otorgado por la Agencia de Promoción y Desarrollo dependiente de la Secretaría de Ciencia y Técnica (convocatoria 1998-2000). Es necesariamente interdisciplinario. Integra un conjunto de investigaciones en procesos básicos y aplicados cuyos ejes principales son los efectos de la frustración y de la euforia sobre la función inmunológica, sobre la respuesta social y maternal en ratas y el control que ejerce el contexto en estos fenómenos. Los resultados positivos guiarán en la búsqueda de los mecanismos neuronales, endocrinos y fisiológicos del fenómeno. Para la PNI implica el hallazgo de un modelo nuevo de estudio sobre las relaciones entre el cerebro y la función inmunológica. Para la psicología del aprendizaje ayuda a comprender mejor los efectos de frustración y de euforia. El proyecto incluye además una serie de investigaciones clínicas en el campo de la psicología de la salud. El equipo de trabajo está integrado por psicólogos, médicos, biólogos e inmunólogos. Tiene como objetivos generales:

1. Averiguar si la frustración y la euforia provocan cambios en la función inmunológica.
2. Explorar los mecanismos neurofisiológicos y farmacológicos involucrados en la regulación de la función del sistema inmune en relación con la frustración y la euforia.

3. Confirmar algunas teorías del aprendizaje (ej., Konorski, 1967; Amsel, 1958, 1992), que sugieren que la respuesta provocada por omisión o disminución de un reforzador apetitivo esperado tiene propiedades semejantes a las que provocan los estímulos aversivos.
4. Explorar si el estado opuesto a la frustración, la euforia, provoca cambios comportamentales, cognitivos, emocionales y neurales semejantes a presentaciones de estímulos apetitivos.
5. Explorar en qué medida los efectos de la frustración son semejantes a presentaciones incontrolables e impredecibles de estímulos aversivos.
6. Contrastar la teoría de la frustración-agresión (ej., Dollard *et al.*, 1939) con la de Amsel, (1992) y la de Overmier y Seligman (1967) en modelos de frustración.
7. Explorar cuál es el papel de los estímulos contextuales en la frustración y en la euforia.
8. Realizar investigaciones clínicas para extrapolar los resultados en humanos.

Como objetivos más específicos se proponen:

1. Verificar cambios en la función inmunológica por efectos del contraste sucesivo negativo y positivo consumatorio.
2. Destrucción selectiva de núcleos del sistema nervioso central que están relacionados con el comportamiento y verificar cambios en el sistema inmune.
3. Investigar qué mecanismos de neurotransmisión a nivel central y periférico y qué receptores se hallan involucrados. Estudiar los efectos de los bloqueantes agonistas de dichos receptores sobre la respuesta inmune en animales frustrados.
4. Verificar si la frustración y la euforia, particularmente esta última, provoca cambios inmunológicos frente a estímulos antigenicos conocidos (vacunas).
5. Explorar si estos efectos se extienden al crecimiento de células tumorales en ratones cepa Balb-C.
6. Explorar si tratamientos conductuales o farmacológicos pueden alterar la relación entre el sistema nervioso central y el inmunológico.

7. Averiguar si los efectos de contraste negativo y positivo provocan cambios en la interacción social de ratas blancas, machos adultos.

8. Averiguar si la respuesta maternal de ratas hembras cambia en función de la frustración y de la euforia.

9. Manipular estímulos contextuales y verificar cambios en las respuestas de frustración y la euforia. Los resultados positivos agregarán una nueva variable a tener en cuenta en estos efectos. Los resultados negativos apoyarán la teoría de Amsel (1992) sobre la dominancia de las representaciones internas en la frustración anticipatoria o condicionada.

10. Utilizar drogas de efectos conocidos sobre el cerebro y verificar cambios en la respuesta a la frustración y la euforia.

11. Extrapolar los resultados a modelos humanos que incluyan tratamientos conductuales y cognitivos en problemas de salud.

En este trabajo nos limitaremos a presentar los resultados de experimentos que tratan sobre los efectos del CSNC y CSPC sobre la función inmunológica.

#### CONTRASTE SUCESIVO NEGATIVO Y POSITIVO Y ESTIMULACION LINFOCITARIA

Hemos mostrado que el CSNC altera la proliferación linfocitaria del bazo en ratas machos adultas. La Tabla 1 muestra un esquema del diseño experimental utilizado.

Tabla 1

*Esquema del diseño experimental básico del contraste sucesivo negativo y positivo utilizado en los experimentos. Euf.: grupo euforia; cont.: grupo control para el grupo euforia; frus.: grupo frustrado; cont. frus.: grupo control para el grupo frustrado. 32% y 2%: agua azucarada al 32% y 2% respectivamente. Ses.: sesiones de 5 min. cada una por día.*

*(Ver el texto para mayor información)*

Grupos	10 ses.	1 o 2 ses	1 ses
32-2-32 (euf.)	32%	2%	32%
32-32-32 (cont.)	32%	32%	32%
32-2 (frus.)	32%	2%	2%
2-2 (cont. frus.)	2%	2%	2%

Después de la primera o segunda sesión de frustración (según el grupo), los animales fueron sacrificados y se les extrajo el bazo. Los esplenocitos fueron estimulados con los mitógenos Concanavalina A, que estimula las células T; *Phytolacca americana* (mitógeno pokeweed) para las células T y B-T dependientes y lipopolisacárido de *Escherichia coli* para las células B-T independientes. Los mitógenos son sustancias vegetales que actúan sobre las células linfocitarias *in vitro* como si fueran antígenos relativamente inespecíficos. La proliferación de los esplenocitos se midió por la síntesis de DNA mediante incorporación de timidina, expresada en cuentas por minuto. Tanto en la primera como en la segunda sesión de frustración los sujetos (Grupo 32-2) mostraron una disminución significativa del consumo del agua azucarada. Asociado a ella se produjo una inhibición de la linfoproliferación en los tres mitógenos estudiados, comparada con controles no frustrados (Grupo 2-2) (Mustaca *et al.*, 1992).

Cuando se mide la proliferación de sujetos frustrados pero expuestos inmediatamente después a la solución preferida durante otros 5 min. (Grupo 32-2-32), ocurre una recuperación de la proliferación hacia valores semejantes al grupo control (Grupo 32-32-32) (Mustaca *et al.*, 1995; Mustaca y Bentosella, 1995). Dada la rapidez de la respuesta inmunológica a los cambios en el sistema nervioso central por frustración y euforia, se infiere que al menos existe un mecanismo de origen central directo que relaciona el sistema nervioso central con el inmunológico. Además, como la exposición a la sustancia preferida después de la no preferida produjo cambios opuestos en la función inmunológica, elimina la posibilidad de que la inhibición de los esplenocitos sea debida al cambio en sí de la solución. Se ha mostrado que eventos nuevos pueden actuar como estresores en ratas (Panksepp, 1993) y podrían provocar inhibición linfoproliferativa. Nuestros resultados, en cambio, animan a conjeturar que situaciones de «euforia» activan algunos parámetros inmunológicos y que la inhibición en las ratas frustradas se relaciona con las características del cambio. Flaherty (1982) encontró corticosterona en el plasma de los animales sometidos a un CSNC en el segundo día de cambio de la sustancia y no en el primero. Por lo cual, al menos la inhibición proliferativa del primer día de frustración no estaría mediatisada por la activación del eje adreno-cortical.

Una alternativa posible para explicar estos resultados es que la cantidad de linfocitos del bazo en los animales frustrados sea menor que la de los controles. En este caso, la proliferación linfocitaria estaría no inhibida, sino disminuida por el simple hecho de que las células linfocitarias han migrado hacia la periferia. Experimentos previos en otros modelos mostraron que los glucocorticoides pueden provocar este tipo de respuesta en el bazo. Exploramos esta hipótesis de tráfico celular, evaluando, mediante citometría de flujo, las subpoblaciones de linfocitos del bazo después del contraste sucesivo negativo y positivo y sus

respectivos controles. Los grupos no difirieron en el número de linfocitos. Estos resultados sugirieron que la inhibición de la proliferación linfocitaria en los animales frustrados no está mediada por el tráfico celular (Mustaca, 1997).

#### CONTRASTE SUCESIVO NEGATIVO Y RESPUESTA INMUNOLOGICA «IN VIVO»

El efecto del CSNC y del CSPC sobre la proliferación celular nos ha brindado información sobre respuestas inmunológicas linfocitarias no específicas. Existe otra forma de medir la función inmunológica sobre el desarrollo de una respuesta inmunológica específica o adquirida siguiendo a la presentación de un antígeno. Los linfocitos, a través de su desarrollo somático, adquieren los mecanismos genéticos para expresar receptores específicos para cada una de las sustancias extrañas (antígeno) que existen en el medio ambiente. Estos receptores permiten que los linfocitos se unan al antígeno para el que son específicos. Esta respuesta inmunológica no es inmediata, sino que requiere días para que las células linfocitarias que se unan al antígeno, se reproduzcan, maduren y multipliquen. Esto lleva a la secreción de moléculas específicas llamadas anticuerpos (inmunidad humoral), al desarrollo de actividades citolíticas contra las células en cuya membrana se halla el antígeno o a la creación de factores que activan la liberación de células fagocitarias, aumentando su capacidad bactericida. Los anticuerpos son globulinas séricas que se unen a las toxinas bacterianas y las neutralizan, al igual que a las bacterias, virus, parásitos y hongos, que preparan para la fagocitosis macrofágica.

Un método muy frecuente en PNI es inocular células rojas de carnero (SRBC) a ratas y medir la cantidad de anticuerpos producida después de 7 días de la inoculación (inmunidad humoral primaria) o un mes (inmunidad humoral secundaria), y en células formadoras de placas (PFC).

Varios experimentos mostraron que las situaciones aversivas provocan alteraciones en la inmunidad humoral, aunque dependen del tipo de antígeno utilizado, de la naturaleza e intensidad del estresor, del tiempo de la inoculación en relación a la presentación del estresor y del animal investigado. Zaleman *et al.* (1988) estudiaron, en ratones, los efectos del tiempo de inoculación, intensidad del choque eléctrico y controlabilidad sobre las PFC y títulos de anticuerpos ante la presentación de SRBC. Encontraron resultados sobre los parámetros estudiados cuando se presentaron un mínimo de 30 choques a 72 hs. de la inoculación. Si se presentaban choques de baja intensidad e independientemente de su controlabilidad una hora después de la inoculación, se producían cambios en las FPCs y en los títulos de anticuerpos. Cuando las crías de ratones eran separadas de sus madres por algunas horas por día, al ser inoculadas con SRBC

a las 8 semanas de edad, provocaban un menor número de FPCs cuando eran adultos (Michaut *et al.*, 1981). Con humanos se hallaron resultados similares. Glaser *et al.*, (1992), y Petry *et al.*, (1991) mostraron que los estudiantes con menor estrés y ansiedad se seroconvirtieron con la primera vacuna de hepatitis B y los que tenían mayor apoyo social tenían más títulos de anticuerpos después de la tercera inoculación. Además Jabaaid *et al.*, (1993) mostraron que la reacción inmunológica se correlacionaba con la percepción de estrés después de la segunda semana de la inoculación con la vacuna de hepatitis B.

Otros experimentos mostraron que la inmunidad celular y humoral no se correlacionan necesariamente y no parecen estar mediados por los mismos mecanismos. Baldwin, Wilcox, y Baylosis, (1995) mostraron que no hubo respuesta diferencial en la producción de anticuerpos en ratas sometidas a un estímulo aversivo agudo (nadado forzado), bajo condiciones de vivir en jaulas individuales o en colonias. Esta situación, sin embargo, provocó hipertrofia de la glándula adrenal y menor peso en el timo y en el bazo en las dos condiciones además de un aumento de los niveles de corticosterona y glucosa en los animales que vivían individualmente. Sheridan *et al.*, (1991) también mostraron que la inmunidad no afectó a ratones sometidos a restricción física, aun cuando alteró la respuesta inflamatoria a la infección del virus de influenza, redujo la infiltración de células mononucleares, se deprimió la inmunidad celular al virus, la secreción de interleukina-2 se redujo en el nodo linfático del mediastino y en el bazo respectivamente, coincidiendo con elevación de los niveles de corticosterona en el plasma sanguíneo.

Diseñamos 4 experimentos independientes para indagar si el CSNC provoca alteraciones en la producción de anticuerpos de células rojas de carnero en ratas. Los experimentos variaron en el tiempo que se aplicaba la inoculación respecto de las sesiones de devaluación del refuerzo.

## METODO

### *Sujetos*

Se utilizaron 45 ratas (*Rattus norvergicus*) cepa Wistar, machos, de aproximadamente 90 días de edad al comienzo del experimento. Su peso- ad libitum oscilaba entre 270 gr y 360 gr. Durante los 10 días previos al experimento, se bajó gradualmente el peso de los animales al 80%-85% de su peso ad-lib y se los mantuvieron igual durante todo el experimento. Para ello, se pesaban diariamente antes del entrenamiento y se los alimentaban 20 min. después de finalizado el entrenamiento, en función del peso del día. Estuvieron ubicados en jaulas individuales donde siempre dispusieron de agua y expuestos a un ciclo diario de 12 hs. luz y 12 hs. oscuridad.

*Aparatos*

El entrenamiento se realizó en cuatro cajas de condicionamiento de acrílico (52 cm. de largo, 31 cm. de ancho y 35 cm. de alto). La pared frontal, con una tapa de 52 cm. x 21 cm. y el techo eran transparentes para permitir la observación de los animales. En una de las paredes laterales, a 10 cm. del piso de cada caja, había un orificio de aproximadamente 2 cm. de diámetro, donde se colocaba un cilindro de vidrio graduado del lado exterior, con el bebedero dentro de la caja. Allí se colocaba la sustancia azucarada (32% y 2% peso x peso con agua de la canilla) que servía de reforzador. Contra la misma pared lateral, entre el orificio y la pared del fondo se colocó un parlante que servía para la presentación de ruido blanco y una luz de 9 W.

*Procedimiento*

El entrenamiento conductual fue igual al descrito en la Tabla 1 del contraste sucesivo negativo. Los sujetos fueron asignados a dos grupos: 32-2 (frustrado) y 2-2 (control-1). Algunos animales permanecieron en sus cajas sin entrenamiento pero en las mismas condiciones que los otros dos grupos (Grupo Control 2). Las dos sesiones de devaluación de la sustancia se hicieron en el mismo día con un intervalo entre ellas que variaba de 30 a 60 min. Lo mismo se realizó para los sujetos controles.

Los experimentos difirieron principalmente en el tiempo en que se realizaba la inmunización respecto de las sesiones de frustración. En el Experimento 1, los animales fueron inoculados media hora, y 1 h. y media antes de la primera y segunda sesión de frustración respectivamente (n total= 16); en el Experimento 2, 1 h. y 2 hs. y media (n total= 9) y en el Experimento 3, 12 hs. y 13 hs. y media (n total= 8). En el Experimento 4, la inoculación se realizó inmediatamente después de la primera sesión de frustración y no se realizó la segunda sesión (n total= 12). Los sujetos controles del grupo 2-2 fueron inoculados al mismo tiempo que los sujetos experimentales. Un tercer grupo control era mantenido en las mismas condiciones, no recibió entrenamiento y fue inoculado al mismo tiempo que los animales entrenados. En todos los casos las sesiones se realizaban entre las 11 y 13 hs.

Los animales fueron inoculados con una inyección intraperitoneal con 0.5  $\mu$ l. de una solución ( $5 \times 10^9$  células) de eritrocitos de carnero (SRBC). A los siete días de la inoculación, los animales fueron sacrificados por decapitación y se recogió sangre del cuello. El plasma fue obtenido luego de una hora a 37° C y decomplementado (media hora a 56°C). Se realizaron diluciones seriadas al medio del suero en placas de 96 pocillos, fondo en U, agregando en cada pocillo una dilución al 1% de SRBC. Luego de una hora a 37°C, la placa fue dejada a 4°C

por una noche, realizándose a continuación la lectura a ciegas. Se tomó como positivo el primer pocillo en el cual se observó un precipitado con bordes nítidos. Los títulos de anticuerpos se registraron como el recíproco del punto de evaporación completa y se expresó como logaritmo en base 2.

Las respuestas de consumo e inmunológicas se analizaron con Análisis de Varianza.

## RESULTADOS

En los cuatro experimentos la respuesta de consumo fue similar. Daremos los resultados del Experimento 1 para simplificar la comprensión. Durante la adquisición hubo un cambio significativo entre sesiones y entre grupos: el grupo 32-2 (frustrado) consumió significativamente más que el control 2-2 y ambos aumentaron el consumo a lo largo del entrenamiento [Factor grupo:  $F(1, 12) = 83,66, p < 0.0001$ ; Factor sesiones:  $F(9, 109) = 5,67, p < 0.0001$ , Factor grupo x sesión:  $F(9, 109) = 2,11$  n.s.]. Durante las sesiones de cambio de sustancia, el grupo 32-2 consumió significativamente menos que el control 2-2 en ambas sesiones. [Factor grupo:  $F(1, 12) = 26,27, p < 0.0001$ ; Factor sesiones:  $F(1, 12) = 11,90, p < 0.0001$ ; Factor grupo x sesión  $F(1, 12) = 1,57$ , n.s.]. La Figura 1 muestra el promedio del consumo de cada grupo en función de las sesiones de adquisición y cambio de la sustancia.

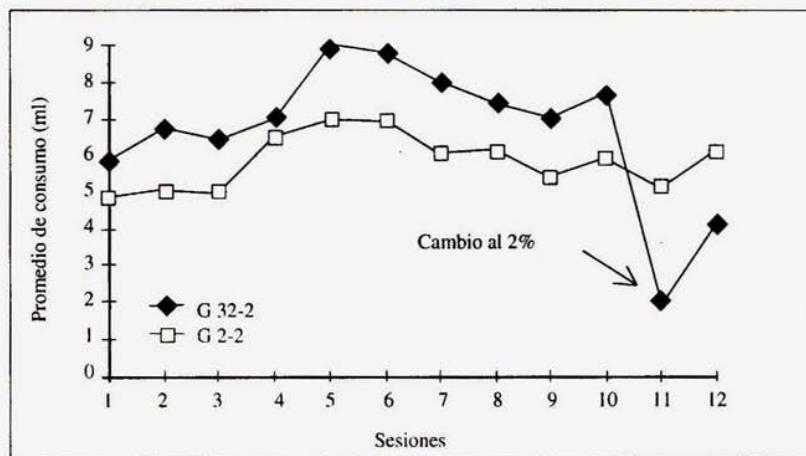


Figura 1. Promedio del consumo (en mililitros) en función de las sesiones del contraste sucesivo negativo consumitorio. G.32-2: 10 sesiones expuestos a 32% de agua azucarada y 2 (sesión 11 y 12) al 2%. G.2-2: 12 sesiones expuestos al 2%. Los datos pertenecen al Experimento 1.

La producción de títulos de anticuerpos arrojó los siguientes resultados. No se hallaron diferencias entre los dos grupos controles (2-2 y control no entrenado). Para el ANOVA se tomaron entonces dos grupos, Experimental (32-2) vs. Control 1 (2-2)+control 2. Sólo los animales sometidos a la inmunización media hora antes de la primera devaluación del refuerzo (Experimento 1) mostraron una disminución significativa en los títulos de anticuerpos [ $F(1,14)=6.52$ ,  $p < 0.02$ ] respecto de los controles. El grupo inmunizado una hora antes de la frustración, (Experimento 2) mostró una significación marginal [ $F(1,7)=4.6$   $p < 0.06$ ]. La Figura 2 muestra los resultados expresados en logaritmo en base 2.

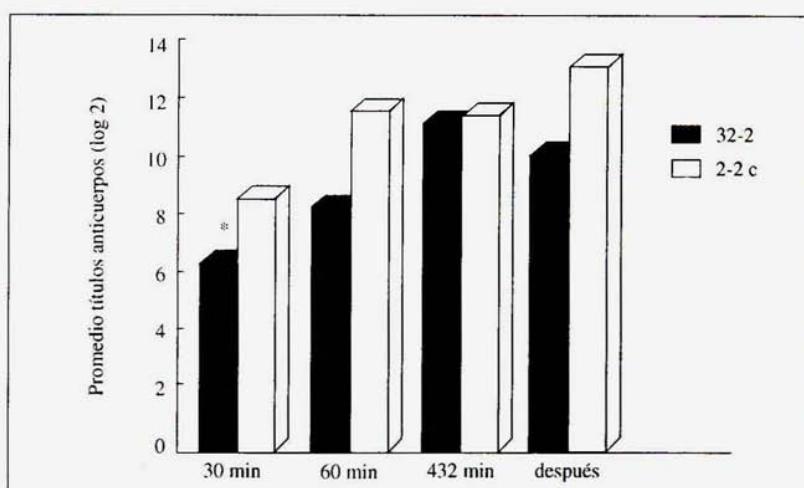


Figura 2. Promedio de los títulos de anticuerpos expresado en logaritmo en base 2 de ratas sometidas a un contraste sucesivo negativo consumatorio en función del tiempo de inoculación de células rojas de carnero. Inoculación: 30, 60 y 432 min. antes e inmediatamente después de la devaluación del refuerzo del 32 al 2% de agua azucarada en el grupo 32-2. G. 2-2, c: grupos expuestos a 2% y controles no entrenados con inoculación de células rojas de carnero en los mismos períodos que el grupo 32-2. \*:  $p < 0.02$ .

#### DISCUSION Y CONCLUSIONES

En nuestro laboratorio hemos iniciado un conjunto de investigaciones sobre los efectos de la frustración y de la euforia sobre el sistema inmunológico, la respuesta social y maternal y el control que ejerce el contexto. En este trabajo nos limitamos a presentar los primeros resultados sobre la influencia de la frustración y la euforia sobre la función inmunológica.

Una sorpresiva reducción en la magnitud de un reforzador apetitivo esperado, expresado mediante el contraste negativo, provoca reacciones emocionales, cognitivas, comportamentales y neurales (Amsel, 1992; Gray, 1987; Watanave, 1996). Encontramos que el contraste sucesivo negativo consumatorio va acompañado de alteraciones en la función inmunológica en ratas adultas machos (cepa Wistar). Se halló una inhibición en la proliferación linfocitaria del bazo, de las células B, T, B-T dependientes y B-T independientes. Este efecto desaparece cuando los animales vuelven a ser expuestos a la sustancia preferida. Hemos descartado que la causa de estos resultados sea debida al tráfico celular. Como la disminución de la proliferación es rápida y en el primer día de la frustración hace poco probable que se deba a la presencia de corticosterona en sangre. Por lo cual, se plantean una cantidad de interrogantes sobre los mecanismos involucrados en este fenómeno.

Además, mostramos que la introducción de una experiencia de devaluación de un refuerzo apetitivo esperado durante la reacción inmunológica, perturba la respuesta inmunológica humoral con una significativa reducción de títulos de anticuerpos contra células rojas de carnero. Esto ocurre cuando se administra el antígeno 30 min. antes de la primera sesión de contraste, pero no cuando ocurre inmediatamente, 1 h., o 12 hs. después de la inoculación. Esto sugiere que el efecto de inhibición ocurre antes de que se complete el mecanismo de estimulación inmunológica. En cambio, si se ha completado la secuencia de eventos que conducen a una estimulación linfocitaria B, la inhibición no ocurre. Una implicación de estos resultados es que el sistema nervioso central a través del sistema autónomo perturba la respuesta inmune durante el desarrollo de la misma y durante un tiempo reducido. Además, la ausencia de respuesta diferencial cuando la frustración se aplica una hora y media y 12 hs. después de la inoculación con células rojas de carnero, indicaría que este efecto es inmediato y transitorio. Los resultados negativos cuando la inoculación se realiza inmediatamente después de la primera sesión de devaluación del refuerzo, sugiere la existencia de diferentes mecanismos involucrados en la red que conecta al sistema nervioso central autónomo con la proliferación linfocitaria y con la producción de anticuerpos. En conclusión, el CSNC muestra ser un modelo experimental útil para estudiar cambios inmunológicos inmediatos y transitorios por reacciones psicológicas que no implican dolor físico. Además de ampliar el campo de la PNI, apoya las teorías del aprendizaje que consideran que la omisión o reducción de reforzadores apetitivos son equivalentes a las presentaciones de estímulos aversivos.

#### REFERENCIAS

- Ader, R., Felten, D. y Cohen, N. (1992). *Psychoneuroimmunology*. New York: Academic Press.  
Amsel, A. (1958). The role of frustrative nonreward in noncontinuous reward situations. *Psychological Bulletin*, 55, 102-119.

- Amsel, A. (1992). *Frustration theory*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Armetz, B. B., Wasserman, J., Petrini, B., Brenner, S. O., Levy, L., Eneroth, P., Salovaara, H., Hjelm, R., Salovaara, L., Theorell, T. y Petterson, I. L. (1987). Immune function in unemployed women. *Psychosomatic Medicine*, 49, 3-12.
- Baldwin, D., Wilcox, Z. C. y Baylosis, R. C. (1995). Impact of differential housing on humoral immunity following exposure to an acute stressor in rats. *Physiology and Behavior*, 57, 649-653.
- Batrop, R., Lazarus, L., Luckhurst, E., Kiloh, L. G. y Penny, R. (1977). Depressed lymphocyte function after bereavement. *Lancet*, 1, 834-836.
- Cacioppo, J. T. (1994). Social neuroscience autonomic, neuroendocrine and immune responses to stress. *Psychophysiology*, 31, 113-128.
- Daly, H. B. (1974). Reinforcing properties of escape from frustration aroused in various learning situations. *Physiology of Learning and Motivation*, 8, 108-231.
- Dantzer, R., Arnone, M. y Mormode, P. (1980). Effects of frustration on behaviour and plasma corticosterone levels in pigs. *Physiology and Behavior*, 24, 1-4.
- Dollard, J., Doob, L. W., Miller, N. E., Mowrer, O. H. y Sears, R. R. (1939). *Frustration and aggression*. New Heaven: Yale University Press.
- Dudley, R. y Papini, M. (1995). Pavlovian performance of rats following unexpected reward omission. *Learning and Motivation*, 26, 63-82.
- Flaherty, C. F. (1982). Incentive contrast: a review of behavioral changes following shifts in reward. *Animal Learning and Behavior*, 10, 409-440.
- Flaherty, C. F., Becker, H. C., Howard, C., Checke, S. y Rowan, G. A. (1992). Effect of chlorpromazine and haloperidol on negative contrast. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 42, 111-117.
- Flaherty, C. F., Becker, H. C. y Pohorecky, L. (1985). Correlation of corticosterone elevation and negative contrast varies as a function of postshift day. *Animal Learning and Behavior*, 13, 309-314.
- Flaherty, C. F., Grigson, P. S. y Rowan, G. A. (1986). Chlordiazepoxide and the determinants of negative contrast. *Animal Learning and Behavior*, 14, 315-321.
- Glaser, R., Kiercolt Glaser, J. K., Bonneaut, R. H. y Malarkey, W. (1992). Stress induced modulation of the immune response to recombinant hepatitis B vaccine. *Psychosomatic Medicine*, 54, 22-29.
- Gray, J. A. (1987). *The psychology of fear and stress*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Jabaaid, J. y Grosheide, P. (1993). Influence of perceived psychological stress and distress on antibody response to low dose rDNA hepatitis B vaccine. *Journal of Psychosomatic Research*, 37, 361-369.
- Jones, R. B. (1989). Chronic stressors, tonic immobility, and eucocytic responses in the domestic fowl. *Physiology and Behavior*, 46, 439-442.
- Jones, R. B. (1990). Fearfulness and some physiological consequences of chronic distress in the domestic fowl. En D. Balnave, E. F. Annison, R. J. Johnson, M. W. McDonald y B. L. Sheldon (Eds.), *Australian poultry science symposium*. Sydney: University of Sydney Press.
- Kiercolt-Glaser, J. K., Fisher, L. D., Ogrocki, P., Stout, J. C., Speicher, C. E. y Glaser, R. (1987). Marital quality, marital disruption and immune function. *Psychosomatic Medicine*, 49, 13-34.
- Kling, A., Lloyd, R., Tachiki, K., Prince, H., Klimenko, V. y Korneva, E. (1992). Effects of social separation on immune function and brain neurotransmitters in cebus monkey (*Cebus Apella*). *Annals of the New York Academy of Sciences*, 650, 257-261.
- Konorski, J. (1967). *Integrative activity of the brain*. Chicago: University of Chicago Press.
- Koob, H. E. y Bloom, F. E. (1982). Behavioral effects of neuropeptides: Endorphins and vasopressin. *Annual Review of Physiology*, 44, 571-582.
- Laudenslager, M. L., Ryan, S. M., Drugan, R. C., Hyson, R. L. y Maier, S. F. (1983). Coping and immunosuppression: Inescapable but not escapable shock suppresses lymphocyte proliferation. *Science*, 221, 568-570.
- Lewis, M., Alessandri, S. M. y Sullivan, M. W. (1990). Violation of expectancy, loss control, and anger expressions in young infants. *Development Psychology*, 26, 745-751.

- Michaut, R. I., DeChambre, R. P., Doumère, S., Losourd, B., Devillechabrolle, A. y Moulias, A. (1981). Influence of early maternal deprivation of adult humoral immune response in mice. *Physiology and Behavior*, 26, 189-191.
- Mormade, P., Dantzer, R., Michaud, B., Kelley, K. W. y 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. (1997) La frustración y la euforia como reguladores de la función inmunológica. *Simposio sobre psicología comparada. VII Reunión de la AAC*C. Buenos Aires, Argentina.
- Mustaca, A. y Bentosella, M. (1995). Estados psicológicos, salud y enfermedad. *Avances en Psicología Clínica Latinoamericana*, 13, 101-119.
- Mustaca, A., Fourcade, M., Finkelman, S., y Nahmod, V. (1995). *Rapid biphasic splenocyte proliferative responses in rats submitted to frustration and euphoria*. IV European Congress of Psychology. Atenas, Grecia.
- Mustaca, A., Raiden, S., Finkelman, S. y Nahmod, V. (1992). *Supression of immunity by successive negative tasting contrast in rats*. XXV International Congress of Psychology. Bruselas.
- Overmier, J. B. y Seligman, M. E. P. (1967). Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 63, 28-33.
- Panksepp, J. (1993). Neurochemical control of moods and emotions: Aminoacids to neuropeptides. En M. Lewis y J. M. Haviland (Eds.), *Handbook of emotions*. New York: Guilford.
- Papini, M. R. y Dudley, R. T. (1997). Consequences of surprising reward omissions. *Review of General Psychology*, 1, 175-197.
- Papini, M. R. y White, N. (1994). Performance during signals for reward omission. *Learning and Motivation*, 25, 45-64.
- Petry, L., Jeannine, W., Larry, B. y Livingstone, J. N. (1991). Relationship of stress, distress, and the immunologic response to a recombinant hepatitis B vaccine. *Journal of Family Practice*, 32, 481-486.
- Romero, L. M., Levine, S. y Sapolsky, R. M. (1995). Adrenocorticotropin secretade release: stimulation by frustration and paradoxically by reward presentation. *Brain Research*, 676, 151-156.
- Scheleifer, S. y Keller, S. (1989). Major depressive disorder and immunity. *Archives of General Psychiatry*, 46, 81-87.
- Scheleifer, S. y Keller, S. (1985). Depression and Immunity. *Archives of General Psychiatry*, 42, 129-133.
- Scheleifer, S. y Keller, S. (1983). Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement. *JAMA*, 250, 374-377.
- Sheridan, J. F., Feng, N., Bonneau, R. H. y Allen, C. M. (1991). Restraint stress differentially affects anti-viral cellular and humoral immune responses in mice. *Journal of Neuroimmunology*, 31, 245-255.
- Sklar, L. S. y Anisman, H. (1979). Stress and coping factors influence tumor growth. *Science*, 205, 513-515.
- Suomi, S. J. (1991). Primate separation models of affective disorders. En J. Madden IV (Ed.), *Neurobiology of learning, emotion, and affect* (pp. 195-214). New York: Raven Press.
- Teshima, H., Kihara, H., Sogawa, H., Irie, M. y Nakagawa, T. (1992). Disturbances in the circadian rhythm of T cell subsets in stressed mice. *Annals of the New York Academy Science*, 650, 288-292.
- Tomie, A., Carelli, R. y Wagner, G. C. (1993). Negative correlation between tone (a S-) and water increases targetn biting during S- in rats. *Animal Learning and Behavior*, 21, 355-359.
- van Raaij, M. T., Orthgiesen, M., Timmerman, H. H., Dobbe, C. J. G. y van Loveren, H. (1996). Time dependent differential changes of immune function in rats exposed to chronic intermittent noise. *Physiology and Behavior*, 60, 1527-1533.
- Visintainer, M., Volpicelli, J. y Seligman, M. (1982). Tumor rejection in rats after inescapable or escapable shock. *Science*, 216, 437-439.
- Watanave, M. (1996). Reward expectancy in primate prefrontal neurons. *Nature*, 382, 629-632.

- Worman, E. y 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 Immunopathology*, 43, 308-313.
- Zakowsky, S. G. (1995). The effects of stressor predictability on lymphocyte proliferation in humans. *Psychology and Health*, 10, 409-425.
- Zaleman, S., Minkiewicz, J. A., Richter, M. y Anisman, H. (1988). Critical periods associated with stressor effects on antibody titers and on the plaque-formers cell response to sheep red blood cells. *Brain, Behavior and Immunity*, 2, 154-266.