

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Fisiología



**ASPECTOS DE LA PERSONALIDAD Y FACTORES
ESTRESANTES EN PILOTOS DE AVIÓN:
REPERCUSIÓN EN EL SISTEMA INMUNOLÓGICO**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Jesús Medialdea Cruz

Bajo la dirección de las Doctoras:

Mercedes Martín del Moral
Asunción López Calderón

Madrid, 2002

ISBN: 84-669-2071-4

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA**

ASPECTOS DE LA PERSONALIDAD Y
FACTORES ESTRESANTES EN PILOTOS DE
AVION: REPERCUSION EN EL SISTEMA
INMUNOLOGICO

TESIS DOCTORAL

JESUS MEDIALDEA CRUZ

MADRID, 2002

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISILOGIA

**ASPECTOS DE LA PERSONALIDAD Y FACTORES ESTRESANTES EN
PILOTOS DE AVION: REPERCUSION EN EL SISTEMA INMUNOLOGICO**

TESIS DOCTORAL

JESUS MEDIALDEA CRUZ

**Estudio realizado en el Centro de Instrucción de Medicina
Aerospacial (C.I.M.A.) de Madrid, bajo la dirección de las
Doctoras Mercedes Martín del Moral -Departamento de
Psiquiatría- y Asunción López Calderón -Departamento de
Fisiología-, y presentado para optar al grado de Doctor en
Medicina.**

Madrid, 2002

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo de investigación no hubiera sido posible sin la colaboración de numerosas personas que a lo largo de estos años han aportado una valiosa, desinteresada y acertada ayuda.

Tanto Mercedes Martín del Moral como Asunción López Calderón, como directoras de la tesis, han sido decisivas con su acertada dirección, asesoramiento y apoyo a desarrollar y sacar adelante el presente trabajo científico gracias a dedicar parte de su tiempo de trabajo académico y de ocio a ello. Para ellas, mi más sincero agradecimiento.

Así mismo, expresar mi gratitud a Rafael Laguna Martínez, Jefe del Servicio de Inmunología del Hospital del Aire, por facilitarme no sólo la ayuda material de los complejos análisis inmunológicos, sino por la aportación científica en esta materia.

No olvidar tampoco a los Jefes de Servicio del Laboratorio Central del Hospital del Aire y del CIMA, al hacer posible la determinación de algunos parámetros inmunológicos y la disponibilidad de las muestras de sangre y suero, respectivamente.

También señalar la actitud cordial y ayuda desinteresada durante muchas horas de David Martínez Hernández, Jefe del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital del Aire, en todo lo que respecta al tratamiento estadístico de los datos obtenidos.

Para Antonio Méndez Martín, actual General Médico Director del Hospital del Aire, que durante la realización de la tesis fue Director del CIMA, expresarle mi gratitud por la confianza y apoyo que el me proporcionó en seguir desarrollando el presente trabajo de investigación.

Por último, decir que son muchas más las personas que en mayor o menor medida me han ayudado en este trabajo, tanto técnicos de laboratorio, personal auxiliar sanitario que han llevado las muestras de sangre a los laboratorios del Hospital del Aire, compañeros de profesión que solucionaban problemas informáticos, etc. Para todos ellos, muchas gracias.

*A todos los pilotos
de avión españoles*

INDICE GENERAL

	página
<u>1. INTRODUCCION</u>	
1.1. EL ESTRES	1
1.1.1. INTRODUCCION HISTORICA.....	1
1.1.2. ACONTECIMIENTOS VITALES ESTRESANTES.....	5
1.1.3. VULNERABILIDAD	6
1.1.4. ESTRES Y ACTIVACION DEL ORGANISMO.....	7
1.1.4.1. Estrés y activación biológica.....	7
1.1.4.2. Activación, personalidad y rendimientos.....	7
1.1.5. ESTRES Y ENFERMEDAD.....	10
1.1.5.1. Estrés y enfermedad física.....	11
1.1.5.2. Estrés y enfermedad psíquica.....	11
1.1.6. MODELOS DE ESTRES.....	12
1.2. PSICOINMUNOLOGIA	14
1.2.1. CONCEPTO DE PSICOINMUNOLOGIA.....	14
1.2.2. ESTRES E INMUNIDAD.....	16
1.2.2.1. En el animal.....	16
1.2.2.2. En el hombre.....	17
a) Estrés agudo.....	18
b) Estrés crónico.....	19
1.2.3. INMUNIDAD EN AERONAUTICA Y ASTRONAUTICA.....	23
1.2.3.1. Aeronáutica e inmunidad.....	23
1.2.3.2. Astronáutica e inmunidad.....	23
<u>2. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS</u>	
2.1. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO	25
2.2. HIPOTESIS PREVIA Y OBJETIVOS PROPUESTOS	25

3. MATERIAL Y METODOS

3.1. INTRODUCCION.....	28
3.2. SELECCION DE LA MUESTRA.....	28
3.3. GRUPOS ESTABLECIDOS.....	30
3.3.1. PRIMER GRUPO (PILOTOS NACIONALES).....	30
3.3.2. SEGUNDO GRUPO (PILOTOS TRANSOCEANICOS).....	30
3.3.3. TERCER GRUPO (PILOTOS MILITARES).....	30
3.4. ENTREVISTA Y HOJA DE INFORMACION.....	31
3.5. INSTRUMENTOS APLICADOS	33
3.5.1. HOJA DE DATOS PERSONALES.....	33
3.5.2. HOJA DE REGISTROS DE DIAS DE ACTIVIDAD.....	33
3.5.3. CUESTIONARIO SOBRE NIVEL DE EVENTOS VITALES.....	33
3.5.4. CUESTIONARIO SOBRE NIVEL DE APOYO SOCIAL.....	33
3.5.5. CUESTIONARIO DE PERSONALIDAD	34
3.5.6. CUESTIONARIO SOBRE CONTROL DEL ENTORNO.....	35
3.5.7. CUESTIONARIO SOBRE RASGO DE ANSIEDAD.....	35
3.5.8. CUESTIONARIO SOBRE NIVEL DE SINTOMAS DEPRESIVOS...	36
3.6.VARIABLES HEMATOLOGICAS E INMUNOLOGICAS.....	37
3.6.1. LEUCOGRAMA.....	37
3.6.2. VARIABLES INMUNOCELULARES.....	37
3.6.3. INMUNOGLOBULINAS.....	41
3.7. ANALISIS ESTADISTICO DE LOS DATOS.....	42

4. RESULTADOS

4.1.ESTUDIO DESCRIPTIVO DE VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS, PROFESIONALES, HABITOS TOXICOS,VARIABLES PSICOLOGI- CAS, SOCIALES Y PSICOPATOLOGICAS	43
4.1.1.VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS.....	43
4.1.1.1. Edad.....	43
4.1.1.2. Estado civil.....	44
4.1.1.3. Número de hijos.....	44

página

4.1.2. VARIABLES PROFESIONALES.....	45
4.1.2.1. Horas de vuelo.....	45
4.1.2.2. Años de servicio.....	46
4.1.3. HABITOS TOXICOS.....	46
4.1.4. VARIABLES PSICOLOGICAS RELACIONADAS CON LA PERSONALIDAD.....	48
4.1.4.1. Control del entorno (Rotter).....	48
4.1.4.2. Rasgos de neuroticismo y extroversión (EPI).....	50
4.1.4.3. Rasgo de ansiedad (STAI).....	51
4.1.5. VARIABLES SOCIALES RELACIONADAS CON LA CUANTIFICA- CION DEL ESTRES Y SU MODULACIÓN.....	52
4.1.5.1. Acontecimientos vitales estresantes (Castillón).....	52
4.1.5.2. Percepción de apoyo social (Universidad de California).....	52
4.1.6. VARIABLES PSICOPATOLOGICAS	
4.1.6.1. Nivel de síntomas depresivos (CET-DE).....	53
4.2. PARAMETROS INMUNOLOGICOS.....	55
4.2.1. INMUNIDAD HUMORAL.....	55
4.2.2. INMUNIDAD CELULAR.....	55
4.2.2.1. Variables inmunológicas según tipo de vuelo.....	56
a) Células CD4+.....	56
4.2.2.2. Variables inmunológicas según puntuación en el cuestionario sobre rasgos de ansiedad (STAI).....	57
a) Células CD3+CD8+.....	57
b) Células NK.....	57
c) Células citotóxicas.....	59
4.2.2.3. Variables inmunológicas según puntuación en el cuestionario sobre nivel de síntomas depresivos.....	60

4.2.2.4. Variables inmunológicas según puntuación en el cuestionario sobre rasgos de neuroticismo y extroversión (EPI).....	página 60
4.2.2.5. Variables inmunológicas según consumo de tabaco.....	62
a) Células CD19+.....	62
b) Células CD3+CD4+.....	62

5. DISCUSION

5.1. DISCUSION SOBRE VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS, PROFESIONALES, HABITOS TOXICOS, VARIABLES PSICOLOGICAS, SOCIALES Y PSICOPATOLOGICAS.....	65
5.1.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS.....	65
5.1.1.1. Edad.....	65
5.1.1.2. Estado civil.....	66
5.1.1.3. Número de hijos.....	66
5.1.2. VARIABLES PROFESIONALES.....	66
5.1.2.1. Horas de vuelo.....	66
5.1.2.2. Años de servicio.....	67
5.1.3. VARIABLES RELACIONADAS CON HABITOS TOXICOS.....	67
5.1.4. VARIABLES PSICOLOGICAS RELACIONADAS CON LA PERSONALIDAD.....	68
5.1.4.1. Nivel de control del entorno de Rotter.....	68
5.1.4.2. Neuroticismo y extroversión (cuestionario EPI).....	70
5.1.4.3. Rasgo de ansiedad (cuestionario STAI).....	71
5.1.5. VARIABLES SOCIALES RELACIONADAS CON LA CUANTIFICACION DEL ESTRES Y SU MODULACION.....	72
5.1.5.1. Cuestionario sobre nivel de factores estresantes.....	72
5.1.5.2. Cuestionario sobre percepción de apoyo social.....	72
5.1.6. VARIABLES PSICOPATOLOGICAS: NIVEL DE SINTOMAS DEPRESIVOS (CUESTIONARIO CET-DE).....	74

	página
5.2. DISCUSION SOBRE PARAMETROS INMUNOLOGICOS	
5.2.1.PARAMETROS INMUNES HUMORALES.....	75
5.2.1.1. Células B (CD19+).....	75
5.2.1.2. Inmunoglobulinas.....	76
5.2.2. PARAMETROS INMUNOCELULARES.....	76
5.2.2.1.Según tipo de vuelo.....	76
5.2.2.2.Según puntuación en cuestionario STAI.....	77
5.2.2.3.Según puntuación en cuestionario CET-DE.....	80
5.2.2.4.Según puntuación en cuestionario EPI.....	81
5.2.2.5.Según consumo de tabaco.....	81
6. <u>CONCLUSIONES</u>	83
7. <u>BIBLIOGRAFIA</u>	84
8. <u>ABREVIATURAS</u>	109

1. INTRODUCCION

1. INTRODUCCION

1.1. EL ESTRÉS

1.1.1. INTRODUCCION HISTORICA

El estrés, como tema de investigación, ha ido creciendo de forma notable en los últimos años. Ello no nos puede extrañar considerando las numerosas hipótesis que tratan de relacionar su presencia con la aparición de una amplia variedad de enfermedades, fundamentalmente como desencadenante o favorecedora de las mismas. Ello ha llevado a González de Rivera (1993) a formular lo que denomina "*ley general del estrés*" y que dice que cuando el grado de estimulación ambiental supera los niveles en los que el organismo responde con eficacia, el individuo percibe la situación como nociva, peligrosa o desagradable, desencadenando una reacción de lucha-huida y/o una reacción de estrés, con hipersecreción de catecolaminas y cortisol.

El tema del estrés es complejo y problemático, tanto en su delimitación conceptual como en la metodología de su estudio. A nivel conceptual, aunque el término ya empezó a utilizarse en el siglo XV con el significado de presión o tensión física, no fue hasta comienzos del siglo XX cuando se introdujo en Medicina.

Las primeras teorías sobre el estrés se basaron en la respuesta a estímulos, siendo Cannon (1932) uno de los primeros en utilizar las versiones médicas del estrés y de usar este término en un contexto científico. Sería la ruptura de la homeostasis que el organismo debía de restablecer para que no desembocara en enfermedad alguna, y utilizando el término estrés "*para designar las influencias del medio que exigen un esfuerzo inhabitual de los mecanismos homeostáticos encargados de mantener la constancia del medio interno*". Algunos años más tarde, y desde una perspectiva distinta, Selye (1936) diferenció la causa que producía este desequilibrio del medio interno (*estresor*), de las consecuencias del mismo en el organismo, introduciendo el concepto de "*síndrome general de adaptación*" con sus conocidas fases: de alarma, de resistencia y de claudicación (o

cansancio) y definiendo al estrés como "*la respuesta inespecífica del organismo ante toda demanda hecha sobre él*".

Selye afirmó también que los sucesos psicológicos pueden producir las mismas respuestas que los sucesos físicos, pero Mason (1968) fue el primero que señaló a la actividad emocional como primer mediador y agente sobre el hipotálamo, responsable a su vez de la actividad endocrina propia de la reacción biológica de estrés. Por tanto, según Mason, las situaciones nocivas o desagradables provocan una reacción biológica, al igual que la reacción de lucha o huida de Cannon. Mason estableció así su teoría neuroendocrina sobre el estrés, rebatiendo la supuesta inespecificidad de respuesta al estrés postulada por Selye.

Poco después surgieron las teorías de estrés basadas principalmente en el estímulo. Las investigaciones de los acontecimientos vitales fueron el soporte de las mismas. Los trabajos trataron de calcular los factores de riesgo y establecer correlaciones entre dichos acontecimientos vitales y ciertas enfermedades. Para ello, Rahe y Holmes (1967) decidieron definir el estrés como un suceso que supone un cambio mayor en la pauta de vida habitual, abarcando muchas circunstancias vitales (bodas, nacimientos, etc.) que consideraron como favorecedoras de muchas enfermedades. Esta visión del estrés como "*ajuste social*", definiendo a este como la intensidad y tiempo necesario para adaptarse y adecuar la conducta a los eventos de la vida que en un momento determinado aparecen en la existencia, hizo posible la creación del concepto de *estresor*.

Rahe y Holmes iniciaron sus trabajos seleccionando de entre más de cinco mil historias clínicas aquellos sucesos que aparecían con más frecuencia en los períodos inmediatos al comienzo de la enfermedad. Así fue como nació la primera escala de ajuste social ("*Social Readjustment Rating Scale*"-SRRS-) a partir de la cual se confeccionó la escala de acontecimientos vitales ("*Schedule of Recent Experiences*"-SRE-). De esta manera, introducen la equiparación de estrés a cambio, presumiblemente como elemento en contra de equilibrio o ausencia de cambio. Se le formularon muchas objeciones como ignorar información contextual, olvidos por el tiempo transcurrido, la poca validez

transcultural, el no valorar positivamente o negativamente el suceso, la débil metodología, la poca fiabilidad, etc. Todo lo cual dio lugar a otras muchas escalas que trataron de paliar estas objeciones, como las escalas de Paykel (1971), de Sarason (1978), de Hurst(1978), etc. La proliferación y fama de estos instrumentos sugiere que pueden construirse escalas de sucesos vitales para fines concretos, con propiedades psicométricas comparables.

No obstante, a medida que pasaba el tiempo las teorías sobre el estrés se fueron complicando cada vez más. En las teorías actuales hay gran número de variables, incluyendo estímulos, respuestas y procesos de evaluación, surgiendo de esta forma las teorías basadas en la interacción. Así, en la década de los sesenta, los experimentos de Schachter y Singer (1962), consistentes en crear distintas respuestas emocionales tras inyectar adrenalina a sujetos dependiendo de las expectativas creadas previamente, abrieron paso a las teorías cognitivas del estrés.

Seligman (1975) fue con su teoría de la indefensión aprendida ("*learned helplessness*"), el que inició el desarrollo de los modelos cognitivos de estrés. Este autor, realizó una serie de trabajos experimentales controlados y encaminados a estudiar la posible relación existente entre aprendizaje instrumental y el temor condicionado, de cuyos resultados derivó su modelo. Según este modelo, el individuo sometido a experiencias traumáticas incontrolables en sus primeros aprendizajes, llega a percibir a nivel cognitivo la ineficacia de sus respuestas frente a los acontecimientos que posteriormente se le presenten y le recuerden anteriores experiencias. Al incorporarse en 1978 la teoría de la "*atribución*" de Abramson, se completó el modelo. Esta teoría defiende que al desarrollo de este patrón de indefensión contribuye el hecho de que el sujeto atribuye el poco control de las consecuencias a déficits personales, internos, globales y estables, lo que desencadena una reacción emocional.

La teoría de la indefensión aprendida dio posteriormente origen a otro modelo cognitivo de estrés, propuesto por Lazarus y Folkman (1966). Estos autores definieron el estrés "*como una particular relación entre la persona y el entorno que es evaluado por ésta como gravoso o que excede sus recursos, y que arriesga su bienestar o salud*". Como

vemos, destacan dos aspectos básicos: lo transaccional y la evaluación de los acontecimientos. En este modelo el conocimiento simple de un acontecimiento, sin saber como éste se ha producido y evaluado, es insuficiente para determinar si es estresante o no. Bajo este punto de vista es importante el condicionamiento cultural -el significado de los hechos varían de una cultura a otra-, y la psicopatología, al dar valor a unos hechos que no se consideran en personas sanas. Lazarus incluyó, pues, el estudio de significados y habla de "*evaluación primaria*" como evaluación de los acontecimientos en términos de agresión al bienestar personal, y de "*evaluación secundaria*" como evaluación de los recursos y opciones que hace el propio sujeto para responder a la amenaza que percibe, también de forma personalizada.

Basándose en estos conceptos, Levi (1971) definió al estrés como una estimulación producida por cognición amenazadora, que incrementa la activación de un organismo más rápidamente que su capacidad de adaptación para atenuarla .

Por último, una visión más reciente fue la desarrollada por Brown (1981), que ha propuesto lo que denomina "*investigator based approach*", en donde el estrés importante es cuantificado en el contexto de amenaza con unos criterios preestablecidos "*a priori*" por los investigadores.

Las pruebas empíricas no han demostrado la superioridad de un modelo sobre otro, por lo que la elección de uno de ellos, según diversos autores, debería tener en cuenta a los sujetos y objetivos de la investigación que se esté llevando a cabo.

Por otra parte, y desde un punto de vista axiológico, se encuentra la duda de si el estrés es algo bueno o no. Para unos es sinónimo de sobresalto, para otros de malestar, y para muchos como exponente de tensión, conceptuándose como algo malo que antecede a muchas enfermedades. Pero para otras personas, como los *extravertidos* de Eysenck (1970), los *buscadores de estímulos* de Zuckerman (1984), los sujetos con patrón A de conducta, etc. no es aplicable el valor negativo del estrés. El mismo Lader (1971), afirmó que el concepto de estrés es más filosófico que científico al implicar valores y modelos de

vida en relación con la cultura. Si consideramos que el estrés es una reacción a una serie de eventos que se consideran peligrosos, las repercusiones que tiene éste sobre el organismo son necesarias para lograr un nuevo estado de adaptación, y por tanto buenas, siempre que no se prolongue durante mucho tiempo o sea tan intensa que desborde la capacidad del organismo de responder a los factores que lo causaron.

Como el estrés es una vivencia común, incluso el uso del término se ha extendido socialmente, debemos valorar el alcance individual del mismo y su duración e intensidad, con objeto de que no constituya un factor favorecedor de enfermedad o deteriore los rendimientos y capacidades de las personas sometidas a él. Este aspecto es uno de los prioritarios a nivel laboral.

Las situaciones estresantes son intrínsecas a muchos trabajos, y la Aviación es uno de ellos. El hombre dedicado a una actividad aérea está inmerso en un medio ambiente que le es hostil y antinatural, ante el cual no ha desarrollado los mecanismos adaptativos necesarios para su supervivencia. La ingeniería aeronáutica ha tratado de vencer todas estas dificultades, logrando espectaculares avances y logros en conseguir un medio físico lo más semejante a las condiciones naturales, pero no ha erradicado totalmente otros factores de interés en este campo. Por ello, el piloto de avión ha de enfrentarse con estos factores junto a otros derivados muy directamente de ellos y que van a constituir, precisamente, los *estresores* más intensos y preocupantes, a los que hay que combatir para no mermar la *Seguridad de Vuelo*, dada la gran trascendencia y repercusión a nivel humano y material que ello supone, por el gran número de víctimas y costes económicos que un accidente aéreo conlleva. Considerar que la mayor parte de las estadísticas referentes a este tema señalan que más del 80 por ciento de los incidentes y accidentes aéreos son debidos al llamado "*Factor Humano*".

1.1.2. ACONTECIMIENTOS VITALES ESTRESANTES

El estudio empírico de los acontecimientos vitales se ha desarrollado a partir de

trabajos que persiguen calcular los factores de riesgo, y establecer correlaciones entre aquellos y las enfermedades, según Rahe y Holmes (1968) y Dohrenwend *et al.* (1979). Estos dieron lugar a la primera escala de *ajuste social*, a partir de la cual se confeccionó la escala de acontecimientos vitales ("*Schedule of Recient Experiences*",-SRE-) de Rahe y Holmes. Hay dos versiones españolas: la de González de Rivera (1983), aunque está realizada en una población canaria, y la de Castellón *et al.* (1984), validada en la población peninsular y utilizada en este trabajo. Si bien los acontecimientos son ponderados en su posible impacto sobre la persona, todos se consideran que ejercen de alguna manera una acción negativa.

También existen escalas de acontecimientos vitales que tienen en cuenta el signo positivo o negativo de los mismos, y otras que valoran el tiempo transcurrido desde su aparición, como el cuestionario PUP de Paykel (1971), el cuestionario "*Life Experiences Survey*" (LES) de Sarason (1978), o el cuestionario ROLE ("*Review of Life Events*") de Hurt, Jenkins y Rose (1978), por citar algunas de las más importantes.

A todas ellas se le han hecho muchas críticas como débil metodología, escasa fiabilidad entre los cuestionarios, poco poder predictivo, poca validez transcultural, y otros inconvenientes, como podemos encontrar en la revisión de estas escalas llevada a cabo por Fernández *et al.* (1996).

1.1.3. VULNERABILIDAD

Actualmente se va haciendo cada vez más popular este término. Se usa en referencia a la existencia de, al menos, un factor de riesgo (biológico o psicosocial), que coincidiría en la enfermedad, como vía común final. El sujeto sería vulnerable a la depresión si posee un factor que le haga más predispuesto a que la enfermedad aparezca. Se ha comprobado que los factores genéticos son determinantes en la vulnerabilidad del sistema nervioso central a las influencias exógenas, aunque el propio ambiente también puede alterar la expresión del genoma.

Las teorías de Brown y Harris (1970), identifican experiencias estresantes comunes en sujetos depresivos, con un papel favorecedor. Estos autores propusieron ciertas características o factores de vulnerabilidad que parecían potenciar los factores precipitantes, pero no contribuían sustancialmente a la aparición de depresión en ausencia de tales *estresores*. La presencia, pues, de algunos de estos factores, incrementaría la vulnerabilidad a ciertos tipos de estresores, pero no a todos. Los factores de vulnerabilidad más estudiados son: factores genéticos, factores evolutivos, factores cognitivos y soporte social, siendo éste último uno de los utilizados en este estudio.

1.1.4. ESTRES Y ACTIVACION DEL ORGANISMO

1.1.4.1. Estrés y activación biológica

El estrés implica una activación biológica a través del sistema reticular (Ursin, 1978). El sistema reticular se relaciona, entre otras estructuras, con el lóbulo frontal, el cual evalúa y planifica las estrategias conductuales. Por ello, las estrategias cognitivas y planes de acción constituyen informaciones reguladoras de la actividad del sistema reticular, que a su vez controla gran número de variables biológicas.

Cuando medimos una de estas variables biológicas, se nos plantea la duda de si es propia del estado de adaptación del organismo, o bien es signo del fracaso adaptativo. También, sucede que es difícil diferenciar una actividad tónica (mantenimiento del estado de alerta o de afrontamiento) de una fásica (cuando el estado de alerta o de afrontamiento es episódico, remitiendo a nivel basal tras la ausencia de factor precipitante), surgiendo confusión en la interpretación adecuada de los datos y añade más dificultad a la valoración del estrés.

1.1.4.2. Activación, personalidad y rendimientos

a) **Activación y personalidad:** la activación biológica (“*arousal*”) prepara al organismo para la acción, aunque aquella no siempre es observable. Va a reorganizar al organismo con respecto al ambiente para responder de forma adaptativa, salvo que la misma sea excesiva, continua o desorganizada.

Hay que tener en cuenta que en cada tarea hay un nivel óptimo de activación biológica, influyendo la activación excesiva en el mantenimiento de la atención selectiva, y que está en relación al grado de dificultad de la tarea (Easterbrook,1959). Según esto, hay diferencias individuales en la activación según la tipología de personalidad que se utilice. Así, para Eysenck (1982) los introvertidos tienen mayor nivel de activación que los extrvertidos por lo que se potencia el riesgo de enfermedad psicósomática. Las puntuaciones altas en el factor “*neuroticismo*” pueden ser indicadores de vulnerabilidad al estrés, factor que hemos considerado en este estudio.

Lo mismo parece ocurrir si nos referimos al *constructo* “*exuberancia*” de Furham (1984). El sujeto que lo posee tendría una activación motivada por cuestiones de afirmación y dominancia.

Otro *constructo* y factor de personalidad es el propuesto por Zuckerman (1984), que defiende el concepto de “*buscadores de estímulos*”, basándose en la teoría de Eysenck. Son sujetos que buscarían emoción intensa y continua de aventura, presentando desinhibición de la conducta, y notable susceptibilidad al aburrimiento. Por ello tendrían tendencia a experiencias básicamente interpersonales, visuales, y transgresoras de las normas, en correlación significativa con tendencias impulsivas, psicopáticas e hipomaníacas.

Del mismo modo podríamos hablar de los sujetos con patrón A de conducta, que tienen extraordinaria facilidad para la activación del sistema nervioso vegetativo, y están implicados en una gran actividad de conducta -sobre todo laboral- pero que lo viven de forma poco placentera, a pesar de que la inactividad les aburran, siendo la finalidad el reconocimiento de su nivel social y económico.

No obstante, además de los factores de personalidad también existen otras muchas circunstancias que modifican el nivel de "*arousal*" como son:

- Edad
- Momento del día: hay mayor nivel de "*arousal*" al mediodía
- Ausencia de sueño: disminuye la atención selectiva, aumenta la distracción y reduce los procesos mentales.
- Nivel de "*percepción de apoyo social*".

b) **Activación y rendimientos:** la eficacia disminuye en las tareas más simples, con menor concentración y aparición de somnolencia, sobre todo si éstas son monótonas, con el consiguiente riesgo de accidentes. La ley de Yerkes-Dodson establece la relación entre "*arousal*" y rendimientos, siendo propuesta por dicho autor en 1908. Indica que la optimización de rendimientos es mayor a medida que aumenta la activación. Si el "*arousal*" es excesivo o prolongado, sitúa al organismo al borde del fracaso adaptativo ("*breakdown*"). Para llegar a este punto suele transcurrir un período de tiempo que es bastante constante en los sujetos, y que oscila entre un año y medio y dos años. Por tanto, pueden establecerse dos postulados:

-Hay un nivel de "*arousal*" óptimo para llevar a cabo una tarea de forma eficaz. Dicho rendimiento va aumentando o declinando según el nivel de activación (relación de "U" invertida).

-El "*arousal*" óptimo está inversamente relacionado con la dificultad de la tarea.

Esta ley ha sido criticada en numerosas ocasiones, señalando su flexibilidad y dificultad en predecir una alteración que afecte a la ejecución de la tarea, ya que debe considerarse la dificultad de la tarea, el nivel inicial de "*arousal*", y la magnitud del cambio del mismo.

En el caso de la Aviación, hay una serie de factores que han sido asociados con un bajo "arousal" y que llevan a aburrimiento y posible deterioro de rendimientos como la automatización de las cabinas, personalidad de la tripulación, y comportamientos adoptados en estos períodos. Un alto "arousal" suele ser habitual en los pilotos de avión militar, con aviones de *alta maniobrabilidad*, como es el caso de los modernos aviones de caza.

1.1.5. ESTRES Y ENFERMEDAD

Se conoce desde hace mucho tiempo la influencia de los factores psicológicos sobre la susceptibilidad y curso de muchas enfermedades (Dubos,1965; Solomon,1969), pero no ha sido hasta hace poco cuando se ha dirigido el interés hacia la influencia de los factores psicológicos sobre los mecanismos inmunológicos del organismo en ciertas enfermedades como el cáncer, enfermedades autoinmunes e infecciosas, como señala Coe (1993). Así mismo ha sido estudiada la acción del estrés sobre la aparición de diversas enfermedades neurológicas y psiquiátricas, como los recientes estudios que investigan la acción de las interleuquinas durante el estrés en la patogenia de los trastornos depresivos (Connor *et al.*, 1998).

Muchos investigadores opinan que una fluctuación del sistema inmunológico puede ser tolerada sin producir un incremento en la susceptibilidad a la enfermedad, como piensa Cohen *et al.*(1985), aunque hay otros investigadores que no comparten esta opinión, como Glaser *et al.*(1987), el cual describe una incidencia superior de enfermedades registradas por los propios individuos -como las infecciones respiratorias- y que les limitaban sus actividades cotidianas durante unos días.

Se ha llegado a postular que el sistema inmunológico puede actuar como si fuera un órgano sensorial para estímulos externos que el sistema nervioso no puede detectar (Blalock *et al.*,1984), como bacterias, virus, tumores, etc. Toda esta influencia del sistema inmunológico en la regulación fisiológica del organismo, en opinión de Berczi (1998),

viene a reconocer los descubrimientos que ya realizó Selye sesenta años antes.

La activación y adaptación a los factores estresantes van a estar representados, según Valdés (1985), por los siguientes ejes:

-Psicofisiológico: a través del sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático). Asociado a enfermedades como infartos cardíacos, asma, cefalea tensional, disfunción sexual, etc.

-Psiconeuroendocrino: por medio de numerosas hormonas y mediadores químicos, como la CRH, la IL-1, la beta-endorfina, los neurotransmisores, los neuropéptidos, etc. Asociado a enfermedades como la diabetes, alteraciones menstruales, hipertiroidismo, etc.

-Psicoinmunológico: a través de la inmunidad celular y humoral, objeto de estudio del trabajo que nos ocupa.

-Conductual: a través de la conducta y sus efectos. Según los modelos cognitivos, la conducta está determinada por cogniciones, hipótesis y creencias del sujeto. Por tanto, la evaluación del estrés como proceso dependiente de los significados para el sujeto, como ya hemos comentado anteriormente, va a determinar la conducta (Lazarus, 1966). Esta, a su vez, va a influir en el sistema inmunológico.

1.1.5.1. Estrés y enfermedad física

A pesar de la dificultad en la medición de los factores que intervienen en el estrés, como la personalidad o los conflictos, se ha demostrado que los *estresores* aversivos tienen efectos a corto y largo plazo. En el animal estresado, por ejemplo, se ha visto mayor susceptibilidad a la infección por herpes virus (Bonneau *et al.*, 1991). En el hombre, igualmente se han visto cambios a nivel endocrino, inmunológico y en el sistema nervioso vegetativo que favorecen la aparición de una serie de enfermedades, como las

enfermedades autoinmunes (Decker *et al.*, 1984), alteraciones cardiovasculares (Chrousos *et al.*,1992), etc.

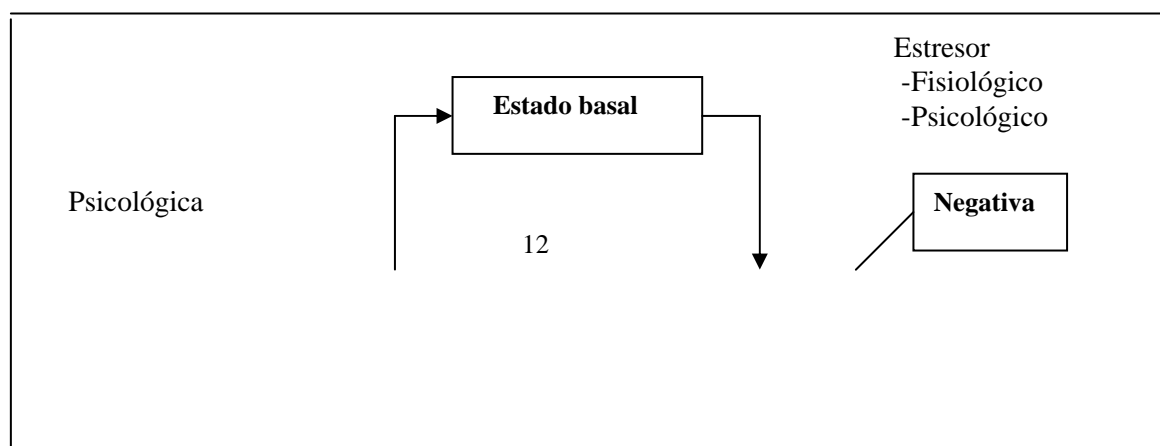
1.1.5.2. Estrés y enfermedades psiquiátricas

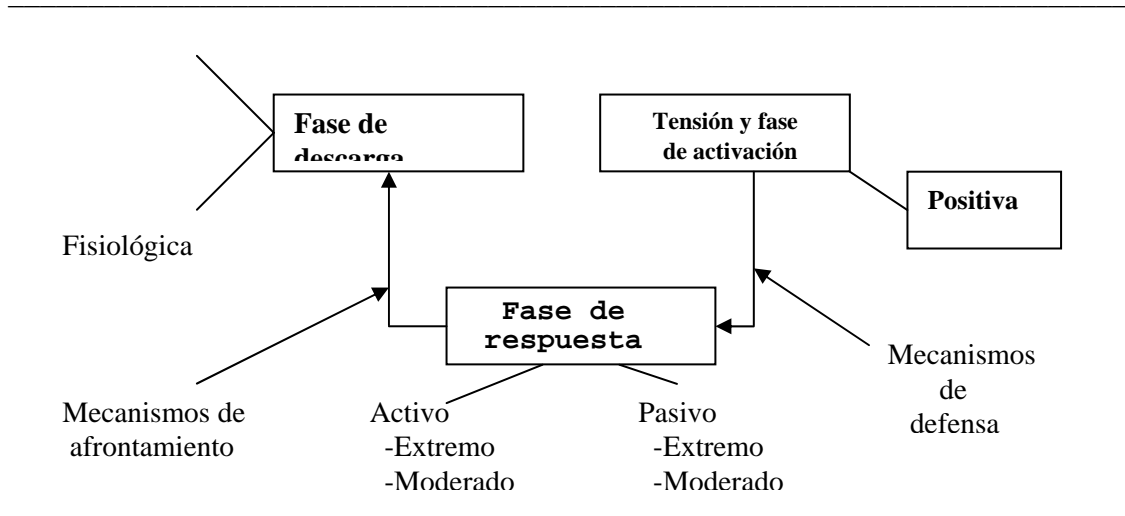
Ciertas investigaciones han correlacionado la acumulación de acontecimientos vitales con ciertas alteraciones psiquiátricas como los trastornos depresivos, los trastornos ansiosos, esquizofrenias, etc. al favorecer la aparición de las mismas, sobre todo si se tienen en cuenta otros aspectos como los apoyos sociales, defensas psicológicas, formas de evaluar las adversidades o aspectos genéticos (Rahe y Holmes,1968).

Al mismo tiempo se ha podido descubrir que el sistema inmunológico participa en una amplia gama de funciones fisiológicas reguladas por el sistema nervioso central, hallándose involucrado en diversos procesos patológicos, como los trastornos mentales y neurológicos (Cacabelos,1991). Entre ellos se encuentran las esquizofrenias, la anorexia nerviosa, los trastornos depresivos, la enfermedad de Alzheimer, etc. así como también las reacciones de duelo o el síndrome de fatiga crónica (Landay *et al.*,1991).

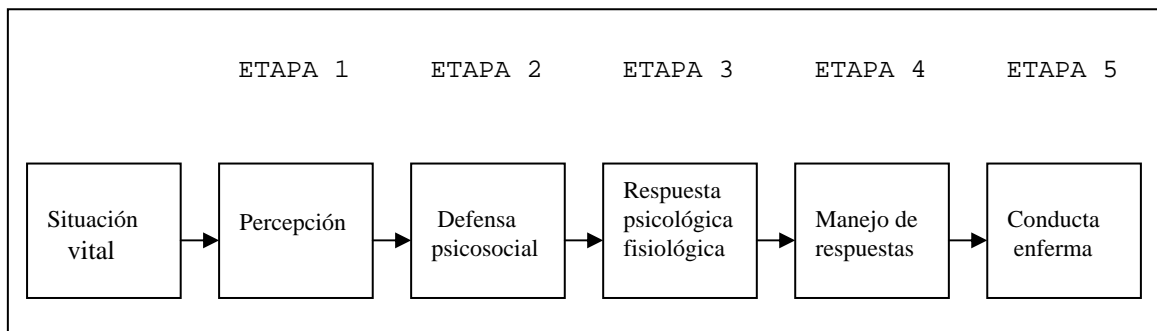
1.1.6. MODELOS DE ESTRÉS

Son muchos los modelos propuestos con relación al estrés. Unos son circulares (Reznick,1989) y otros son lineales (Rahe,1968). Habitualmente los modelos circulares enfatizan todas las fases (esquema A), mientras que en los lineales se considera cada paso como un filtro que modula amplificando o reduciendo las reacciones producidas(esquema B).





Esquema A (tomado de Reznick, 1989)

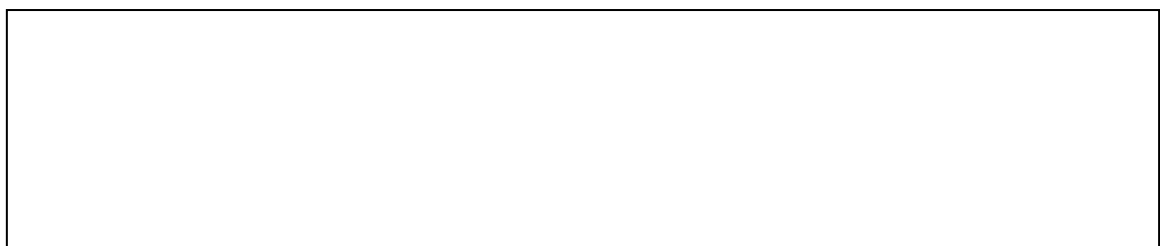


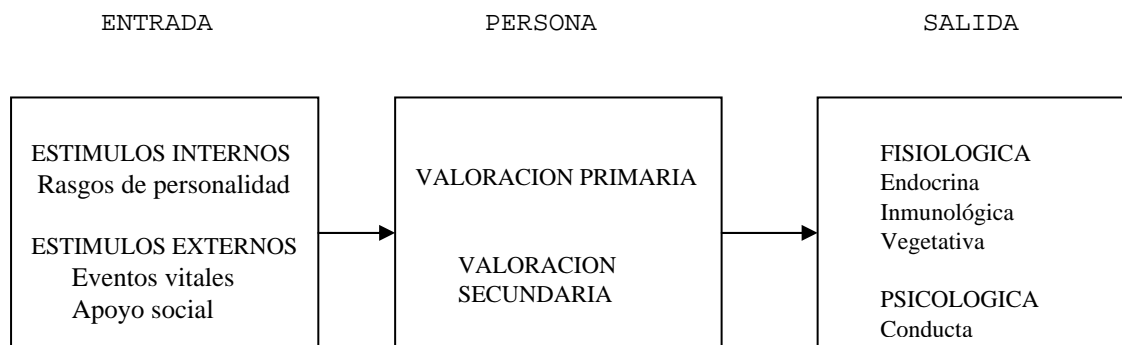
Esquema B (tomado de Rahe y Arthur, 1978)

La elección de un modelo de estrés es, pues, importante. Nosotros vamos a adoptar un modelo que considere:

- La carga crónica relacionada con el ambiente social y las dificultades crónicas: apoyo social.
- La carga asociada a características y predisposición personal (personalidad): rasgo de ansiedad y "Locus de Control".
- La carga asociada a elementos externos que no se pueden controlar o preveer: los acontecimientos vitales.

El modelo seguido en nuestro trabajo sería el expuesto a continuación (esquema C).





Esquema C

1.2.PSICOINMUNOLOGIA

1.2.1.CONCEPTO DE PSICOINMUNOLOGIA

En la literatura publicada son cada vez mas los datos que sugieren que el estrés puede alterar la función inmunológica. La investigación se ha centrado en los efectos de los estresores naturales sobre el funcionamiento inmunológico en personas que gozan de salud, y en el estudio de las relaciones entre factores psicosociales e inmunidad en estas personas sin la presencia de otra enfermedad, así como en aquellas otras afectas de ciertas enfermedades.

El desarrollo histórico de este campo de investigación partió de Solomon, el cual acuñó el término de “*Psicoimmunología*” en 1964, con la publicación del trabajo “*Emociones, inmunidad y enfermedad: una especulación teórica integradora*”. Posteriormente, los trabajos que establecieron el marco de referencia de este nuevo enfoque surgieron de Ader y Cohen (1975), que publicaron una serie de hallazgos experimentales que indican que el cerebro interactúa y modula el sistema inmunológico. Según estos autores, el sistema nervioso central se comunica con el sistema inmunológico no sólo a través del sistema neuroendocrino, sino también por medio del sistema nervioso vegetativo. El timo, los nódulos linfáticos y la médula ósea están inervados por fibras aferentes y eferentes que permiten una comunicación directa entre el sistema nervioso y el

sistema inmunológico (Felten *et al.*, 1987). Así se han visto, por ejemplo, receptores alfa y beta adrenérgicos, y colinérgicos en linfocitos (Hellstrand *et al.*, 1985) e inervación autonómica en el timo y otros tejidos linfoides. Se ha propuesto que la noradrenalina, en órganos linfoides, cumple los criterios para ser neurotransmisor y que modula la respuesta inmune a través de varios mecanismos como maduración, proliferación, migración, expresión de receptores, síntesis y excreción de linfocinas, etc. y que responde a eventos psicosociales del entorno (Ottaway *et al.*, 1992). Simultáneamente, el sistema nervioso central y el sistema inmunológico se comunican a través de hormonas, citoquinas y neuropéptidos sintetizados por células del sistema inmunológico, sistema nervioso central y sistema neuroendocrino, de tal manera que alteraciones en los sistemas de neurotransmisión central, disfunciones neuroendocrinas o reacciones inmunológicas anómalas repercuten activamente en los tres sistemas. Algunas experiencias señalan una cierta independencia de la respuesta inmunológica y la endocrina, por ejemplo cuando se comprobaron modificaciones en el sistema inmunológico sin afectarse los niveles de cortisol en personas que habían perdido a sus cónyuges (Cacabelos, 1991). Pero en otros muchos trabajos en los que se utilizaron experiencias como la soledad, exámenes, etc. no se observó lo mismo, si no que hay una respuesta sinérgica en los ejes autonómico, neuroendocrino e inmunológico (Fox, 1981).

Además hay evidencias de que determinados péptidos, dependiendo del lugar de síntesis, pueden actuar como neurotransmisores, neuromoduladores, factores neuroendocrinos y como factores paracrinos, como las atriopeptinas o los péptidos endógenos y, sobre todo, las interleuquinas (IL-1, IL-2, TNF, etc.). Estas son reguladoras de la función del sistema inmunológico, demostrando la íntima relación entre sistema inmunológico, sistema neuroendocrino y sistema nervioso central. Todos estos trabajos pioneros provocaron una auténtica eclosión de nuevos conocimientos en los campos de la inmunología, neuroendocrinología y neurobiología molecular, que han permitido dar cuerpo de doctrina a la psicoimmunología (Ader, 1995). Algunas de las revisiones a tener en cuenta son las publicadas por Darko *et al.* (1986), Dantzer (1989), Dunn (1989), Baker (1987), O'leary (1990) y, más recientemente, Song y Leonard (2000).

En resumen, algunos de los principales hallazgos en esta área son:

a) Interacción del sistema inmunológico con sistema neuroendocrino:

-Producción de hormonas del sistema neuroendocrino por linfocitos: los linfocitos activados y los macrófagos expresan el gen de la pro-opiomelanocortina. También producen GH, prolactina, TSH, sustancia P, neurotensina y somatostatina (Weingent *et al.*, 1987).

-Evidencias de que ciertos factores, como las interleuquinas y péptidos del sistema neuroendocrino, compiten por receptores comunes (Ader *et al.*, 1992).

-Efecto de las hormonas sobre las funciones leucocitarias.

-Efecto de las interleuquinas sobre las funciones neuroendocrinas, como por ejemplo el aumento de CRF, o el aumento de serotonina (Song *et al.*, 2000).

b) Interacción entre sistema nervioso central y sistema inmunológico:

-Es clásico el experimento de Ader y Cohen (1975) en el que el suministro de sacarina a ratones junto a ciclofosfamida, condicionaron el estímulo y respondieron con afectación de la inmunidad ante la ingesta de sacarina (lo cual no ocurría en controles). El mismo condicionamiento se ha obtenido con otros agentes inmunofarmacológicos.

-Condiciones experimentales de estrés alteran la respuesta inmune y la susceptibilidad tumoral. Por ejemplo, al lesionar la región hipotalámica y el sistema límbico se observaron modificaciones en el sistema inmunológico (Ader, 1995).

-La activación del sistema inmunológico se correlaciona con cambios

neurofisiológicos neuroquímicos y neuroendocrinos.

1.2.2. ESTRÉS E INMUNIDAD

1.2.2.1. Estrés e inmunidad en experimentación animal

a) **Estrés agudo:** entendemos por estrés agudo aquel asociado a un evento simple y de corta duración, aunque la duración del estrés anticipatorio o consecuente al evento puede ser variable. Los trabajos publicados reflejan muchas veces resultados contradictorios. Se atribuye estas contradicciones a la utilización de varias clases de animales, diferentes tipos de estímulos, al uso de distintas frecuencias e intensidades de estimulación y de tiempos de aplicación. Algunas de las situaciones que se utilizan para producir estrés experimental son: el choque eléctrico (Amat *et al.*,1993; Kusnekov *et al.*,1993), olfatear a animales bajo condiciones estresantes (Cocke *et al.*,1993), inmersión en agua fría (Shu *et al.*,1993), restricción de movimientos (Sheridan *et al.*,1991), etc.

El resultado es, en general, que el estrés agudo tiene efectos inmunosupresores en el animal como lo demuestra el mayor número de fenómenos alérgicos, infecciones, enfermedades autoinmunes y formación de neoplasias. Este resultado se produce incluso en animales adrenalectomizados, como señala Baker (1987), con disminución de células CD8+, o disminución de la reactividad a mitógenos. En opinión de Batuman *et al.*(1990), se debe a la disminución de la producción de IL-2. En otras investigaciones, el choque eléctrico aumentó la inmunidad celular y humoral en ratas, aunque no corroborado por los linfocitos T esplénicos y la respuesta de linfocitos T a mitógenos (Wood *et al.*,1993). En la revisión que efectuó Song *et al.*(2000), el estrés agudo aumentó el número de células con competencia inmunológica , disminuyó la actividad NK y la respuesta celular a mitógenos, y aumentó la producción de IL-1 e IL-6.

b) **Estrés crónico:** en los casos en los que el estímulo estresante se prolonga en el tiempo

(estrés crónico), se produce en el animal una respuesta bifásica consistente en un primer período con elevación del cortisol plasmático e hiporeactividad inmunitaria, seguido de una segunda fase en donde la recuperación del sistema inmunitario es progresiva. A veces puede llegar a una respuesta potenciada, lo que sugiere una adaptación pasiva, en el sentido empleado por Selye, salvo que la duración sea muy prolongada o el estrés sea excesivo, en cuyo caso el animal puede morir.

1.2.2.2. Estrés e inmunidad en el hombre

Ante los numerosos factores que van a intervenir en la función inmunológica (genética, sexo, edad, nutrición, estado neuroendocrino, contactos previos con antígenos, etc.) hay dos aspectos que vamos a tratar de forma separada, como son el estrés agudo y el crónico.

a) **Estrés agudo:** un medio de estudio del estrés agudo experimental es el que emplea la privación del sueño, utilizado por Palmblad *et al.*(1979). Estos autores aplicaron una privación de sueño de 44-77 horas de duración, y entre los cambios inmunes observados figuraron la reducción de la capacidad fagocítica de leucocitos y el incremento en la producción de interferón.

Otra situación de estrés agudo como la debida al salto en paracaídas ha sido estudiado por Schedlowski *et al.*(1993), observando un incremento de las células NK antes del salto, que disminuyó una hora después, y lo correlacionó con la concentración de noradrenalina, como mecanismo efectivo adaptativo rápido del sistema inmunológico.

También Bachen *et al.*(1992) recurrieron al estrés agudo por diversos procedimientos y observaron una disminución de linfocitos T CD4+ y T supresores, y una elevación de las células NK.

Por último, otro diseño utilizado para valorar el estrés agudo en el laboratorio, es la

génesis de miedo en personas fóbicas cuando son expuestos al objeto o situación fóbica. En estas situaciones los sujetos experimentaron un fuerte estrés mientras eran sometidos a psicoterapia. Con esta metodología, un estudio de Wiedefeld *et al.*(1990), midió la fobia a las serpientes a través de una serie de parámetros inmunológicos, así como la frecuencia cardíaca y el nivel de cortisol en saliva. Los resultados fueron obtenidos durante la visita inicial, tras dos días de tratamiento y durante el seguimiento tras el tratamiento, y los resultados obtenidos señalaron un incremento en el número total de linfocitos y en la subpoblación linfocitaria durante la exposición que es debido, como anteriormente hemos expuesto, a la liberación de catecolaminas que bajo este estrés agudo se producen (Bandura *et al.*,1985).

Otros muchos métodos de generar estrés agudo, como ver películas violentas (Zakonsky *et al.*,1992), el ejercicio físico intenso en condiciones anaerobias (Gray *et al.*,1992), etc. obtuvieron el mismo resultado, consistente en disminución de la función del sistema inmunológico. Mas recientemente Song (2000) señala que el ejercicio físico intenso aumenta el nivel de IL-1 e IL-2 y baja el número de células CD8+ y CD4+.

b) **Estrés crónico**: supone la acción mas o menos prolongada de agentes psicosociales que pueden llevar, con el paso del tiempo, al fracaso adaptativo. No obstante, a veces se preceden de acontecimientos vitales puntuales y puede ser difícil separarlos. El potencial estresante estará determinado, entre otros, por estos dos aspectos:

-Experiencias previas: el organismo organiza básicamente una defensa de tipo atribucional de naturaleza cognitiva, que decide un significado amenazante. La terapia de Beck y Ellis se basan en este concepto.

-Aprendizajes, entrenamientos y habilidades adquiridas: todo entrenamiento implica atenuación de la sobreestimulación, bien por habituación, o bien por adquisición de

habilidades adaptativas.

Ambos aspectos son considerados en las terapias actuales que tratan de disminuir el nivel de estrés, aunque existen publicados muchos resultados contradictorios, (Sloan *et al.*,1985).

En lo que se refiere a la función del sistema inmunológico, es relativamente menor la investigación llevada a cabo sobre el efecto del estrés crónico en este sistema, aunque hay trabajos que han comprobado la disminución de esta función en poblaciones de linfocitos CD4+ y CD8+ (Schmidt *et al.*,1991).

El estrés de los períodos de exámenes académicos ha sido usado en gran número de estudios que tratan de evaluar el tema que tratamos. Algunos de ellos, como el de Dorian *et al.*(1982), fue llevado a cabo dos semanas antes del examen, observando que los sujetos seleccionados tuvieron un alto número de células B y T, junto a una reducción de la síntesis de anticuerpos " *in vitro*", y una baja respuesta a mitógenos. El mismo tipo de *estresor* se ha utilizado en otros trabajos (Schleifer *et al.*,1989; Kronfol *et al.*,1983) observando depresión inmunológica, y reducción de la sensibilidad de los receptores beta adrenérgicos linfocitarios. Con igual tipo de *estresor*, el grupo de investigadores de Kiekolt-Glaser estudiaron una variedad de cambios inmunológicos en estudiantes de Medicina, los cuales fueron valorados durante un breve período en el que no tuvieron exámenes y un mes mas tarde. Bajo la presión de los exámenes, se observaron una serie de cambios inmunológicos consistentes en la elevación de anticuerpos a HSV-1, EBV, y a citomegalovirus (CMV). Lo interpretaron como un pobre control de la respuesta celular sobre los herpesvirus latentes (Glaser *et al.*,1985). En un estudio posterior, estos mismos autores demostraron, en 1987, una serie de alteraciones en el factor inhibidor de la migración leucocitaria (una linfocina cuya producción es suprimida durante la proliferación del HSV) así como una reducción en los porcentajes de células T colaboradoras y células T supresoras/citotóxicas, junto a una disminución de la respuesta a mitógenos. Durante los exámenes, la actividad lítica de las células NK estaba reducida, pero los niveles de IgA se encontraban incrementados, tal y como afirmaron Kiekolt-

Glaser *et al.*(1984), tal vez debido a la supresión linfocítica de interferón, al regular éste el crecimiento de las células NK. Más recientemente, en su trabajo de revisión, Song *et al.*(2000) señalan que el estrés académico aumenta las células CD8+ y disminuyen las células CD4+, y lo correlacionaron con las puntuaciones en el cuestionario STAI.

Otro recurso para investigar el estrés crónico ha sido el desempleo, que puede afectar a los índices de mortalidad y morbilidad si es prolongado (Brenner *et al.*,1979). Un estudio de esta índole fue llevado a cabo en Suecia por Arnetz *et al.*(1987), en donde se examinaron los efectos del desempleo sobre la función inmunológica en mujeres que habían perdido sus trabajos respectivos varios meses antes de que comenzara el estudio. Hubo una reducción de la respuesta de linfocitos a la PHA y a un derivado purificado de la tuberculina, en relación al grupo control, sin observarse diferencias en el número de las subpoblaciones de linfocitos, en el cortisol sérico, o en el estado de salud.

Kiecolt-Glaser *et al.*(1987), en sujetos que cuidan a enfermos de demencia tipo Alzheimer, comprobaron que al compararlos con grupos control de iguales características sociodemográficas, tuvieron unos títulos altos de anticuerpos anti EBV y unos porcentajes bajos de linfocitos T totales y de células T colaboradoras, con baja proporción en linfocitos T CD4/CD8, sin haber diferencias en los porcentajes de células NK. En otros trabajos con esta clase de sujetos se vio que se alteraba la producción de IL-2, bajaba la sensibilidad a los glucocorticoides, y descendía la respuesta linfocítica a mitógenos (Bauer *et al.*,2000).

Las situaciones de alto estrés, como la separación matrimonial o la viudez, se han asociado también a una depresión del sistema inmunológico y a una alta mortalidad (Ader *et al.*, 1991). La capacidad mitogénica de los linfocitos disminuyó notablemente en los primeros meses que siguen a situaciones de duelo, sin que se modifique el número total de linfocitos T y B. Para Song *et al.*,(2000), tanto el divorcio como la muerte del cónyuge disminuyen la actividad NK y la respuesta celular a mitógenos.

Hay que tener en cuenta que la rotura de lazos afectivos con el ambiente social puede ser altamente estresante, ya que la unión a los otros y el apoyo social percibido es una

necesidad humana. Tal vez, el más severo *estresor* humano sea el estado que sigue a la pérdida de la esposa u otro familiar. Se ha demostrado que la viudedad incrementa la morbilidad y la mortalidad en el año siguiente del hecho luctuoso en las personas que lo padecen (Maddison *et al.*,1968). Bartrop *et al.*(1977) encontraron que la respuesta linfocitaria de estos sujetos a los mitógenos (ConA y PHA) estaba reducida al compararlos con un grupo control, seis semanas después de la muerte de sus esposas.

La separación matrimonial, así mismo, aumentó los niveles de anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr, disminuyó el porcentaje de células NK y la respuesta a mitógenos (Kiecolt-Glaser *et al.*,1987). En esta misma situación también se observó disminución de la actividad NK (Irwin, 1988).

Entre los hombres casados, la buena relación afectiva en la pareja se asoció con un alto número de células T supresoras, así como bajos títulos de anti EBV. Es interesante destacar entre los hombres divorciados y separados, que aquellos que han iniciado la separación tienen menos títulos antiEBV que aquellos que no lo hicieron. Sin embargo, la conducta antes mencionada, que influye en la salud, no difiere entre ambos grupos, lo que sugiere el efecto único de los factores emocionales

El equipo de investigación de Kiecolt-Glaser, también han reflejado los efectos de la privación social sobre la inmunidad. Lo vieron en estudiantes de Medicina que puntuaron por encima de la media en la escala de soledad (Russell *et al.*,1980), los cuales tenían menos actividad de células NK y mayor título de anticuerpos al virus HSV, que aquellos otros que puntuaron debajo de esta media.

Vemos, pues, que con pocas excepciones, la rotura social y la soledad aparecen asociadas con la afección del sistema inmunológico, por lo que la intervención psicosocial parece indicada para incrementar de esta forma la percepción de apoyo y con ello lograr un sistema inmunológico más competente. Es precisamente este aspecto el que han desarrollado algunos autores, que además dedican este tipo de estudios a poblaciones sanas, lo cual abunda poco en la literatura de este tipo de investigación. Entre ellos también

figura Kiecolt-Glaser y sus colaboradores, que en 1985 valoraron la función inmunológica en tres grupos de sujetos, unos sometidos a entrenamiento en relajación, otros a un contacto social normal, y otros con restricción en estos aspectos. Tras analizar los resultados, llegaron a la conclusión de que había diferencias significativas en la actividad lítica de las células NK y en el nivel de anticuerpos HSV entre los grupos que fueron tratados y los que no lo fueron. Alentados por estos resultados, diseñaron otro protocolo que lo aplicaron a estudiantes de Medicina observando también una correlación positiva entre los porcentajes de células NK y una intervención sobre el estrés, aunque no hubo una correspondencia con otros parámetros como la actividad celular NK. Por todo ello, como antes hemos dicho, la intervención terapéutica está justificada, aunque debe de haber más trabajos que aclaren mejor estos aspectos.

1.2.3. INMUNIDAD EN AERONAUTICA Y ASTRONAUTICA

1.2.3.1. Aeronáutica e inmunidad

Aunque no son muchos los trabajos publicados en éste ámbito, algunos de estos estudios han considerado el efecto de la hipoxia hipobárica sobre la inmunidad. Hay trabajos que nos hacen pensar que ésta pueda favorecer la aparición de infecciones en humanos, al comprobar el incremento de la mortalidad infantil en habitantes de elevada altitud, alta mortalidad en tropas estacionadas en cierta altitud, o mayor susceptibilidad animal a infecciones bacterianas (Meehan *et al.*,1988).

Lee *et al.*(1992), utilizando el método de determinación de anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr en personas reclutadas para la escuela de formación de pilotos militares en Estados Unidos en la época de entrenamiento, observó que el estrés disminuía la transformación de linfocitos T por la PHA, pero sin observar reactivación del EBV, ni

asociación con enfermedad alguna, durante las cuatro semanas que duró el entrenamiento aeronáutico.

Por último, Luzac (1991) publicó un trabajo sobre las características que debe reunir un medio para considerarlo como de “*extremas condiciones*”, considerando que la Aviación reúne algunos de ellos, como la radiación, por lo que se debe de considerar que las medidas obtenidas por citometría de flujo se pueden alterar por la irradiación previa (Dennis *et al.*,1993). Este hecho puede tener importancia para el personal expuesto a estas radiaciones ionizantes, como pilotos o astronautas.

1.2.3.2. Astronáutica e inmunidad

En las primeras investigaciones llevadas a cabo en este medio cósmico, se estudiaron los efectos inmunológicos del estrés producido por la situación de vuelo en cápsulas espaciales tripuladas. En uno de los estudios, los astronautas investigados tuvieron un aumento de los linfocitos, pero sin cambio en la respuesta a los mitógenos (Fischer *et al.*,1972). Investigaciones posteriores con otros astronautas del “*Skylab*” revelaron un incremento en el número de leucocitos polimorfonucleares, un descenso en el porcentaje de linfocitos T, y una reducción en la respuesta a la PHA (Kimzey *et al.*, 1976), con niveles séricos del cortisol y catecolaminas elevados, tanto durante el vuelo espacial como tras el aterrizaje. Esta elevación paradójica del número de linfocitos totales, y otras células inmunes se atribuyó al elevado nivel de miedo que surge en esta situación. También se debe de tener en cuenta que la investigación que utiliza el estrés producido por un vuelo espacial y la ausencia de gravedad, puede confundirse con los cambios inmunológicos producidos por el estrés psicológico y físico, aunque hay autores que no lo comparten (Taylor,1986). Otros investigadores, como Caren *et al.*(1980) y Gould *et al.*(1987), admiten que hay respuestas inmunológicas muy variadas tras los vuelos espaciales, y lo atribuyen al uso de diferentes animales de experimentación, el diferente tiempo de exposición, a las técnicas de medición utilizadas y al uso de diferentes tipos de instrumentos para medir el estrés.

Otros autores consultados han señalado que el estrés producido por vuelos espaciales facilitaban la aparición de infecciones, algunas de las cuales no respondieron a antibióticos (Taylor *et al.*,1983), aunque dichos estudios han recibido diversas críticas al ser estudios inmunológicos "*in vitro*", antes y después del vuelo.

Por último, referir otros trabajos que coinciden en afirmar la influencia del vuelo espacial en la función inmunológica, como los de Fuchs *et al.*(1988), Sonnenfeld *et al.*(1990) y Gmünder *et al.*(1994).

2. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

2. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS PROPUESTOS

2.1. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

El estrés, como tema de investigación, fue una de las cuestiones que más atrajo mi interés durante la época en la que me estuve formando como psiquiatra, y su psicobiología uno de los trabajos que anualmente tuve que presentar como parte del programa de formación especializada en Psiquiatría.

Una vez finalizada mi formación como psiquiatra, y tras incorporarme al Servicio de Psiquiatría del Centro de Instrucción de Medicina Aeroespacial de Madrid, en el que actualmente continuo, fue mi obligación el conocimiento de los trastornos psíquicos aplicados a la Aviación, por lo que fui recopilando la información publicada en los tratados de Medicina Aeronáutica y principales revistas internacionales del mismo tema, en donde pude observar la relevancia del estrés en este medio; el trabajo diario con pilotos de avión, evaluando sus capacidades y estado de salud mental, y las peritaciones médicas en aquellos que la han perdido hicieron el resto, considerando poco a poco la forma de abordar un tema tan complejo e importante como el estrés en la Aviación, y su forma de medirlo, para poder determinar un nivel que pudiera ser excesivo, no sólo para la salud del piloto, sino por interferir en las capacidades cognitivas que pudieran poner en peligro la Seguridad de Vuelo. Por último, las crecientes publicaciones sobre las repercusiones del estrés y las enfermedades psíquicas en el funcionamiento del sistema inmunológico me hicieron proponer los primeros objetivos en el diseño de este trabajo de investigación.

2.2. HIPOTESIS PREVIA Y OBJETIVOS PROPUESTOS

Uno de las principales obras de recopilación de los trabajos más importantes, hasta ese momento, era el publicado por Ader *et al.*(1991), titulada “*Psiconeuroinmunología*”. Estos autores, apoyados en sus trabajos y en los datos hasta entonces publicados en la experimentación animal, defendían la modulación del sistema nervioso central sobre el

sistema inmunológico, no sólo a través de mensajeros hormonales, sino por medio de conexiones anatómicas y neurohumorales, y en las que también la retroalimentación del sistema inmunológico sobre el hipotálamo fue observada. En el hombre, así mismo, numerosos hechos y experiencias apuntaban a igual relación, como ocurre en las situaciones de estrés agudo y crónico, duelo, aislamiento social, estados depresivos, esquizofrenias, enfermedad de Alzheimer, etc.

Con respecto al estrés en el hombre, las experiencias llevadas a cabo reflejan una modificación del sistema inmunológico -a veces independientes de las variaciones del sistema neuroendocrino- en ciertas situaciones generadoras de estrés, y cuya variabilidad estaba en función de numerosos aspectos como genética, edad, sexo, nutrición, experiencias anteriores, estructura de la personalidad, tipo de acontecimientos vitales, etc. La creciente investigación en este campo, a pesar de las numerosas contradicciones o datos que no encajan en la complejidad de relaciones entre estos sistemas, impulsó un desarrollo notable de la *Psicoimmunología*, y cuya incorporación a las Neurociencias Clínicas sería deseable para entender mejor, las bases psicobiológicas de numerosas enfermedades.

En nuestro caso, tratar de aportar algunos datos en un campo, el estrés en Aviación, no lo suficientemente explorado a juzgar por el número de trabajos publicados, pero de gran importancia por las posibilidades de prevenir ciertas enfermedades, y de estimar un nivel de estrés que, pueda incidir en los niveles establecidos de Seguridad Aérea.

Así pues, en el presente trabajo de investigación, los objetivos propuestos los podemos resumir en los siguientes apartados:

a) **Primer objetivo:** comparar algunas características de personalidad (control del entorno, rasgos de ansiedad, neuroticismo y extraversión), nivel de síntomas depresivos, apoyo social percibido y nivel de eventos estresantes, en una muestra de pilotos de avión, y en los diferentes subgrupos establecidos, según los tipos de vuelos.

b) **Segundo objetivo:** comparar los parámetros inmunocelulares entre los diferentes grupos de pilotos, según las tareas aeronáuticas a desarrollar, y según la edad, consumo de alcohol y de tabaco.

c) **Tercer objetivo:** comparar los parámetros inmunohumorales e inmunocelulares en los grupos establecidos mediante la utilización de una serie cuestionarios validados, que nos cuantifican una serie de constructos psicológicos y aspectos de la personalidad, antes mencionados.

3. MATERIAL Y METODOS

3. MATERIAL Y METODOS

3.1. INTRODUCCION

El presente trabajo de investigación ha sido proyectado y desarrollado en el Centro de Instrucción de Medicina Aeroespacial de Madrid (CIMA). Este Centro desarrolla actualmente las misiones que en el momento de su creación le fueron asignadas: investigación médico-aeronáutica, docencia y reconocimientos médicos a todo el personal con responsabilidad en el vuelo.

3.2. SELECCION DE LA MUESTRA

La muestra objeto de estudio ha sido seleccionada a partir de la población de pilotos que acuden al CIMA para llevar a cabo la renovación de sus licencias aeronáuticas.

La muestra se escogió de forma aleatoria, desde el 7 de Febrero de 1994 hasta el 9 de Junio de 1995. Sólo se consideraron aquellos sujetos que acudieron para pasar el tipo de reconocimiento periódico, cuya vigencia es de 6 meses cuando el reconocido tiene mas de 40 años y de un año si no llega a dicha edad.

Los pilotos civiles acudieron a reconocerse -por normativa del Centro- los lunes, miércoles y jueves de cada semana, y los pilotos militares los viernes. Para establecer una coordinación con el laboratorio del Servicio de Inmunología y con el Servicio Central de Análisis Clínicos, ambos del Hospital del Aire y evitar interferir de forma importante con las funciones propias de ellos - por las características y tiempo empleado en estas técnicas- se llegó a convenir que fueran los jueves de cada semana los días escogidos para seleccionar la muestra de pilotos civiles, y los viernes de cada semana los indicados para la selección de los pilotos militares.

Por el mismo motivo, se llegó a acordar que no fueran mas de dos muestras de sangre al día las que se remitían desde el laboratorio del CIMA a los laboratorios de Inmunología y Central, del Hospital del Aire.

Una vez establecido los días de la semana adecuados para seleccionar la muestra, y el número de individuos máximo permitido, se procedió a la selección de la misma siguiendo las premisas que figuran a continuación:

a) Reconocimiento previo de los pilotos por los Servicios de Medicina Aeronáutica, Otorrinolaringología, Oftalmología, Cardiología y Psicología.

b) Extracción de sangre en el Laboratorio de Análisis del CIMA, para proceder al obligatorio hematograma y otros parámetros bioquímicos, variables en función del tipo de licencia y antecedentes médicos que figuren en el historial.

c) Tras presentarse en el Servicio de Psiquiatría para el preceptivo reconocimiento, se escogió al azar a los pilotos que cumplieran los siguientes requisitos:

- Poseer la licencia aeronáutica de tipo Comercial 1ª o de Transporte de líneas aéreas, según la normativa vigente, en el caso de pilotos civiles. En el caso de pilotos militares, a los que posean el título de piloto de caza-reactor, y estén volando en la actualidad.

- Acudir con motivo de reconocimiento periódico, excluyendo a los que venían como iniciales y a los extraordinarios.

- No presentar enfermedad médica alguna, ni antecedentes médicos ni analíticos de interés, previa consulta con el monitor terminal de los datos almacenados en el ordenador central.

- Ser calificado de Apto por la Sección de Calificación del Departamento de Medicina

Aeronáutica, el cual recibe los informes de las exploraciones realizadas a cada piloto

por parte de cada Servicio Clínico en el día que acudieron al Centro.

-Estar volando en la actualidad. Se excluyeron a todos aquellos que estaban de vacaciones, en funciones de inspección, en funciones de instrucción, o de "incidencias" (en reserva, para cubrir bajas por cualquier motivo). Estos extremos se precisaron en la entrevista mantenida con ellos.

-Haber transcurrido más de 4 días de descanso desde el último vuelo efectuado, según los datos suministrados en la entrevista previa.

3.3. GRUPOS ESTABLECIDOS

La población muestral seleccionada, con arreglo a los criterios expresados anteriormente, se clasificó en tres grupos de pilotos, que fueron los siguientes:

3.3.1. Primer grupo (pilotos nacionales): comprende a la muestra integrada por los pilotos civiles, con licencia de transportes, que llevan a cabo vuelos, tanto regulares como "charter", dentro del territorio nacional, o bien internacionales que no atraviesen más de tres husos horarios. El tamaño de la muestra fue de 30 individuos.

3.3.2. Segundo grupo (pilotos transoceánicos): abarca a la muestra formada por aquellos pilotos civiles de transporte que llevan a cabo vuelos intercontinentales, atravesando más de 5 husos horarios en los vuelos realizados. El tamaño de esta muestra fue de 30 sujetos.

3.3.3. Tercer grupo (pilotos militares): está constituido por pilotos militares que pilotan aviones reactores de caza-ataque en su trabajo diario de entrenamiento en diversas maniobras y operaciones de combate y defensa aérea. El tamaño fue de 23 sujetos.

En la Tabla I figuran las compañías aéreas a las que pertenecen los grupos de pilotos

civiles, así como el tipo de avión pilotado y su función. En lo que a los pilotos militares se refiere, también se encuentra en dicha tabla su empleo militar y el tipo de avión. En este último grupo las responsabilidades de vuelo son asumidas por ellos mismos en su totalidad, ya que los aviones escogidos son monoplazas, siendo más frecuentes el número de capitanes, con 11 pilotos con este empleo (47,8%).

3.4. ENTREVISTA Y HOJA DE INFORMACION

Una vez seleccionado al sujeto que va a formar parte del trabajo, se inició una entrevista para informarle del objeto y características de este estudio y obtener su consentimiento, entregándole a cada uno una hoja informativa destinada a tal efecto. Así mismo, y previo a la administración de los diferentes cuestionarios que posteriormente detallaremos, se le informó de que los resultados de las pruebas aplicadas no tendrían ninguna relevancia ni influencia en el informe clínico, ni en la posterior calificación de su aptitud o no aptitud para su profesión de piloto, como es preceptivo en este tipo de reconocimientos.

A continuación, se procedió a una breve evaluación clínica para conocer la existencia de algún síntoma o signo de interés psicopatológico o médico, o bien antecedente familiar o personal de consideración. De igual forma se consultó, a través del terminal del ordenador central de este Instituto, la presencia o no de datos relevantes de otros servicios clínicos o de laboratorio, actuales o pretéritos, que nos pudieran hacer pensar en la existencia de algún trastorno o enfermedad.

Concluido lo anteriormente expuesto, fue cuando se procedió a rellenar, en su presencia, la hoja de datos personales, y a completar el cuestionario abreviado de nivel de síntomas depresivos CET-DE (Alonso Fernández, 1985), que luego detallaremos con mas extensión.

Material y métodos

Por último, la explicación de la forma de rellenar los cuestionarios precedió a la entrega de los mismos para que fueran completados y entregados antes de que se fueran de este Centro, y que son los que figuran en el capítulo siguiente.

		Pilotos nacionales		Pilotos Transoceánicos		Pilotos Militares	
		n	%	n	%	n	%
Función	Comandante	22	73,3	15	50	---	---
	Copiloto	8	26,7	15	50	---	---
Empleo militar	Teniente	---	---	---	---	5	21,7
	Capitán	---	---	---	---	11	47,8
	Comandante	---	---	---	---	4	17,4
	Teniente Coronel	---	---	---	---	3	13,1
Compañía aérea	Iberia	12	40	29	96,6	---	---
	Aviaco	6	20	---	---	---	---
	Spanair	2	6,6	---	---	---	---
	Binter	3	10	---	---	---	---
	Centenial	1	3,3	---	---	---	---
	Iber-Trans	1	3,3	---	---	---	---
	Air Nostrum	1	3,3	---	---	---	---
	VIVA	1	3,3	---	---	---	---
	Oasis	2	6,6	---	---	---	---
	AirTruck	1	3,3	---	---	---	---
Air Europa	---	---	1	13,4	---	---	
Tipo de avión	CN-235	1	3,3	---	---	---	---
	ATR-72	2	6,6	---	---	---	---
	MD-87	4	13,3	---	---	---	---
	MD-88	2	6,6	---	---	---	---
	MD-83	4	13,3	---	---	---	---
	BE-65	1	3,3	---	---	---	---
	DC-9	6	20	---	---	---	---
	A-310	1	3,3	---	---	---	---
	A-320	2	6,6	---	---	---	---
	DA-20	1	3,3	---	---	---	---
	Focker-50	1	3,3	---	---	---	---
	B-727	4	13,3	---	---	---	---
	B-737	1	3,3	---	---	---	---
	B-747	---	---	12	40	---	---
	DC-10	---	---	17	56,7	---	---
	B-757	---	---	1	3,3	---	---
	F-18 Hornet	---	---	---	---	8	34,7
F-1 Mirage	---	---	---	---	8	34,7	

	F-5B Northrop	---	---	4	17,3
	RF-4C Phantom	---	---	3	13,3

Tabla I: resultados de las funciones desempeñadas, tipo de avión y compañía aérea.

3.5 INSTRUMENTOS APLICADOS

3.5.1. Hoja de datos personales: la hoja de datos personales, que se rellenó durante la entrevista personal, se compone de los siguientes datos: edad, sexo, estado civil, número de hijos, procedencia militar o civil, tipo de licencia, tipo de avión, años de servicio, Ejército al que pertenece (en caso de pilotos militares), horas de vuelo, funciones (comandante de aeronave o segundo piloto, en caso de pilotos civiles), empleo militar, compañía a la que pertenece (en pilotos civiles) y fecha de la entrevista.

3.5.2. Hoja-registro de los días de actividad laboral con responsabilidad de vuelo: se rellenó durante la entrevista, y en ella se señaló con un aspa, los días en los que el piloto asumió la responsabilidad en el control de la aeronave.

3.5.3. Cuestionario sobre nivel de acontecimientos vitales de Castellón (1984): es un cuestionario que registra los acontecimientos vitales adaptado a la población española y compuesto de 73 *items*, cada uno de los cuales tiene asignado un coeficiente que permite cuantificar el nivel del mismo como factor estresante. Se ha diseñado a partir del cuestionario de cambios vitales propuestos por Rahe y Holmes (1968).

Su aplicación se llevó a cabo mediante la instrucción previa al sujeto escogido, consistente en que señalara mediante un círculo el número que antecede a cada evento del cuestionario que cree le ha ocurrido en los últimos 12 meses, desde la fecha de aplicación del mismo.

Una vez relleno, se sumaron las puntuaciones obtenidas, de la que resultó la cifra que cuantifica el nivel de eventos vitales. La puntuación máxima del cuestionario es de 130,57 puntos.

3.5.4. Cuestionario autoaplicado para la evaluación del estrés-apoyo social del Departamento de Salud Mental de California (1981): se utilizó la subescala de apoyo social de la adaptación española de Conde y Franch (1984). Esta subescala se administró de

forma autoaplicada para valorar la percepción de apoyo social del sujeto según el nivel de relaciones afectivas y sociales. Consta de 6 *items* con cuatro posibles respuestas cada uno, debiendo el sujeto señalar aquella que más refleje su situación en el momento actual.

La puntuación obtenida se llevó a cabo mediante la suma de los puntos asignados a cada contestación. El nivel de apoyo social percibido, según los autores, es bajo si la puntuación total es menor de 15, moderado si la puntuación está comprendida entre 15 y 29 puntos, y alto si iguala o supera los 30 puntos. La puntuación máxima es de 40 puntos. La muestra se dividió en los tres grupos mencionados.

3.5.5. Cuestionario de personalidad de Eysenck (EPI), forma A: este cuestionario, adaptado a la población española por Sanchez Turet (1990), permite la evaluación de dos grandes dimensiones de la personalidad -el neuroticismo y la extroversión- a la que se ha añadido una escala de sinceridad de las respuestas. La alta puntuación en neuroticismo indica labilidad emocional e hiperactividad, inmadurez y ansiedad, siendo más baja la puntuación en los más estables emocionalmente. La alta puntuación en extroversión indica mas actividad social y expansividad, a diferencia de los introvertidos y retraídos socialmente, que puntúan mas bajo. La escala de sinceridad indica la autenticidad de las respuestas, aunque una puntuación baja no indica que mienta o sea insincero.

La fiabilidad de las dos mitades (consistencia interna), de este cuestionario es de 0,78, para la muestra española y profesionales varones. Las medias obtenidas en la población tipificada son de 8,86, 10,72 y 5,47 (para las escalas N, E y S, respectivamente) y las desviaciones típicas calculadas en dicha población son 4,66, 3,96 y 2,26 (para las escalas N, E y S, respectivamente).

Las puntuaciones máximas para neuroticismo y extroversión son de 24 puntos. Al rango del valor de neuroticismo en la muestra se dividió en tres grupos, el primero de 0 a 6 puntos, el segundo de 6 a 9 puntos y el tercero de 9 a 20 puntos, para comparar los grupos entre sí y ver las diferencias entre los parámetros inmunológicos.

3.5.6. Escala para valoración del control del entorno ("*Locus de Control*") de Rotter (1972): se aplicó la versión española de Polaino y Villamizar (1985). Este cuestionario consta de 29 *items* con dos contestaciones cada uno, debiendo el examinado seleccionar una de las dos, la que más se ajuste a lo que pensó en ese momento, y así se lo hicimos saber antes de que lo rellenase.

Se puntuó con un punto a cada respuesta que coincidiera con la señalada en la plantilla de corrección, y al final se sumaron todos los puntos. De esta forma las puntuaciones varían desde 0 (muy alto control interno) hasta 23 (muy alto control externo).

3.5.7. Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI) de Spielberger: se ha utilizado la adaptación española de la Sección de Estudios de TEA S.A. (1988). De las dos escalas del cuestionario, sólo se ha escogido la correspondiente al rasgo de ansiedad. Esta escala consta de 20 *items* que son puntuados de 0 a 3, según la carga y dirección de la ansiedad (13 *items* afirmativos de la ansiedad y 12 negativos de la misma). La consistencia interna es de 0,84-0,7, y la fiabilidad, por el procedimiento de las dos mitades, tiene un coeficiente de 0,86. La media de las puntuaciones obtenidas en el rasgo de ansiedad en varones adultos es de 20,19, siendo su desviación típica de 8,89. La puntuación máxima es de 60 puntos.

Fue rellenado por el propio sujeto investigado, sin limitación de tiempo, previa indicación de que contestara de acuerdo con lo que siente o piensa en ese momento -ó en general- a todas las preguntas que en el cuestionario figuran, mediante la realización de un círculo sobre el número correspondiente según la frecuencia de aparición (casi nunca, a veces, a menudo, casi siempre).

Para su corrección se ha seguido de las instrucciones del manual, utilizando sólo la puntuación directa.

Se dividió el rango de puntos obtenidos en tres grupos, el primero de 0 a 13 puntos, el segundo de 13 a 26 puntos y el tercero de 26 a 39 puntos, para establecer comparaciones entre ellos y observar las diferencias en los parámetros inmunes.

3.5.8. Cuestionario estructural tetradimensional para la depresión (CET-DE) de Alonso Fernández (1986): es un instrumento homogéneo, o uniaxial, estructurado en cuatro dimensiones adscritas al eje clínico, y que son: humor depresivo, discomunicación, anergia y ritmopatía.

Se aplicó la versión abreviada como instrumento de "screening" para la detección de enfermos depresivos. Esta versión consta de 4 *items* por cada dimensión y referido a las cuatro últimas semanas.

La puntuación máxima del cuestionario es de 64 puntos. La puntuación obtenida en el total de la muestra se dividió en tres grupos, el primero de 0 a 5 puntos, el segundo de 5 a 10 puntos y el tercero más de 10 puntos. Debemos de significar que la máxima puntuación en nuestra muestra fue de 20 puntos.

En la tabla II se resumen algunas de las características de los cuestionarios utilizados, su autor y variables que pondera.

	VARIABLES VALORADAS	AUTOR	NUMERO DE ITEMS	TIPO DE APLICACIÓN
Cambios vitales	Nivel de eventos estresantes	J.J.Castillón	73	Autoaplicada
STAI-escala de rasgo	Rasgo de ansiedad	Spielberger (Adaptación española)	20	Autoaplicada
EPI- forma A	Nivel de neuroticismo y extroversión	Eysenck	57	Autoaplicada

Material y métodos

CET-DE Abreviado	Nivel de síntomas depresivos	A.Fernández	16	Heteroaplicada
Apoyo social Universidad de California	Nivel de percepción de apoyo social	Adaptación de Conde y Franch	6	Autoaplicada
“Locus de control” de Rotter	Nivel de control del entorno	Rotter (Adaptación española)	29	Autoaplicada

Tabla II: características de los cuestionarios utilizados en el conjunto muestral.

3.6.VARIABLES HEMATOLOGICAS E INMUNOLOGICAS

3.6.1. Leucograma

Una parte de la muestra sanguínea de cada piloto se destinó a la determinación del número de leucocitos por milímetro cúbico y del porcentaje de linfocitos sanguíneos. Para ello, tras la venopunción antecubital, se añadió el anticogulante EDTA al tubo vacutainer que contenía la muestra sanguínea, y se introdujo en el equipo de hematología, con tecnología láser, Technicon H-1. Para el cálculo de la fórmula leucocitaria, se realizó la reacción de peroxidasa, después de lisar los hematíes de la muestra, analizando cada leucocito según su volumen y actividad biológica (actividad específica de la peroxidasa). El análisis de las características de forma y tamaño nuclear se analizaron separadamente por óptica láser, que es capaz de examinar la estructura del núcleo e indicar la densidad celular y el grado de lobularidad.

3.6.2. Variables inmunocelulares

La caracterización fenotípica de las poblaciones celulares se llevó a cabo mediante la utilización de la citometría de flujo, por medio del uso del inmunocitómetro de flujo (FACscan) de la casa Becton Dickinson, equipado con detector de inmunofluorescencia para dos colores. Las poblaciones linfocitarias de sangre periférica se caracterizaron por medio de anticuerpos monoclonales que reconocen de modo específico cada población.

Para el cómputo de los porcentajes de las subpoblaciones linfocitarias en sangre, previa

lisis de los eritrocitos, se utilizaron los reactivos para inmunofluorescencia de dos colores de la casa Becton Dickinson (“*Simultest IMK-Lymphocyte*”). Estos anticuerpos monoclonales empleados para la caracterización fenotípica de las poblaciones linfocitarias fueron los siguientes:

- Linfocitos CD3+: linfocitos T
- Linfocitos CD19+: linfocitos B

- Células CD3+ CD4+: células cooperadoras
- Células CD3+ CD8+: células supresoras/citotóxicas
- Células CD3+HLA-DR+: células activadas
- Células CD3+CD16+ y/o CD56+: células citotóxicas
- Células CD3- CD16+ y/o CD56+: células NK (“*natural killer cells*”)

Por ello, la muestra sanguínea obtenida de cada piloto, con la adición del EDTA, se sometió a esta técnica a las dos horas de la venopunción, cuyos principios se basan en la adición a la sangre total de anticuerpos marcados con fluorocromo, los cuales se unen específicamente a la superficie de los leucocitos. Una vez marcada la muestra, se trató con una solución que lisa los hematíes (reactivo G), se lavó, y se fijó antes de analizarla por citometría de flujo. Una vez introducida la muestra –tras seguir los pasos recomendados por el fabricante- en el citómetro de flujo, se pasó por una estrecha corriente en donde recibió un haz de rayos láser, excitando a las células marcadas con floreceína, las cuales emiten una luz que es recogida y procesada por el aparato. El uso de dos fluorocromos permite el análisis simultáneo de dos colores, ya que cada uno de ellos emite una luz de diferente longitud de onda cuando el láser del ion argón incide en ellos. El láser de argón fue sintonizado a 488 nm para excitar la fluorescencia del FITC y de la PE. El citómetro de flujo FACscan aportó información sobre la fluorescencia de las células marcadas con FITC o PE, así como del tamaño y complejidad celular. Estas dos clases de fluorocromos son los siguientes:

- Isotiocianato de floreceína (FITC): emite luz amarillo-verdosa.

-Ficoeritrina (PE): emite luz roja-anaranjada.

La utilización de anticuerpos monoclonales marcados con estos dos tipos de citocromos nos han permitido establecer las siguientes combinaciones: CD3+/CD19+, CD4+/CD8+, CD3+/HLA-DR+ y CD3+/CD16+CD56+. De cada pareja de monoclonales, el primero está marcado con FITC y el segundo con PE.

El citómetro que se utilizó, precisó del "*software*" y los reactivos proporcionados por el "*Simultest IMK-Lymphocyte*". Como controles negativos se utilizaron células marcadas con anticuerpos monoclonales irrelevantes de los mismos isotipos que las utilizadas en el estudio IgG1-FITC e IgG2-PE.

Los resultados son expresados en los cuadrantes de la pantalla como porcentajes de las diferentes subpoblaciones linfocitarias con respecto al total de la población linfocitaria (no blástica) y como cociente CD3+CD4+/CD3+CD8+, o bien como porcentaje de linfocitos, según se seleccione.

Los reactivos empleados contienen anticuerpos monoclonales, procedentes de una línea celular derivada del mieloma (NS-1 o del Pp2) con células esplénicas del ratón BALB/c, conjugados con FITC o con PE, en 0.5 ml de solución salina tamponada con gelatina y 0.1% de azida sódico. Se utilizaron los siguientes:

a) Reactivo A o LeucoGATE (CD45/CD14): contiene FITC marcado con anticuerpo CD45 (Anti-HLe-1), y PE marcado con anticuerpo CD14 (Leu-M3). El primero de ellos se une a antígenos presentes en todos los leucocitos (linfocitos, monocitos, granulocitos, eosinófilos y basófilos) y que tiene una función en la transducción de la señal en las moléculas de la superficie; también reacciona débilmente con eritrocitos y plaquetas circulante, reconociendo ciertos antígenos leucocitarios. El segundo de ellos, reconoce a la mayor parte de los antígenos monocitarios circulantes, y reacciona débilmente con granulocitos.

Mediante este reactivo distinguimos, pues, los linfocitos de otras células como granulocitos, monocitos, restos celulares y células rojas no lisadas o nucleadas.

b) Reactivo B: el reactivo B se usó para señalar los marcadores FL1 y FL2 alrededor de la población de linfocitos negativos, para delimitarlos de los linfocitos positivos. También intenta estimar marcas no específicas, sobre todo los causados por receptores Fc. Está compuesto por Ig1 marcado con FITC (clon X40) e Ig2 marcada con PE (clon X39).

c) Reactivo C (CD3/CD19-Leu 4/12): contiene CD3 (Leu 4) marcado con FITC (clon SK7), necesario para la identificación de linfocitos T, y CD19 (Leu 12) marcado con PE (clon 4G7) para identificar linfocitos B en todos los estados de maduración, salvo células plasmáticas. El linfocito CD19+ puede estar implicado en la activación y proliferación de linfocitos B.

d) Reactivo D (CD3/CD4 Leu 4/3a): contiene CD3 (Leu 4) marcado con FITC (clon SK7) para la identificación de linfocitos T, y CD4+ (Leu 3a) marcado con PE (clon SK3) para la identificación de linfocitos T inductores. La combinación de ambos permite separar los monocitos (CD3-CD4+) de los linfocitos T inductores (CD3+CD4+), al aparecer en diferentes cuadrantes de la pantalla. El anticuerpo CD4 reacciona con monocitos-macrófagos que tienen el antígeno de más baja densidad que los linfocitos T inductores.

e) Reactivo E (CD3/CD8 Leu 4/2a): contiene CD3+ (Leu 4) marcado con FITC (clon SK7) para identificar linfocitos T, y CD8 (Leu 2a) marcado con PE (clon SK1) para identificar linfocitos supresores- citotóxicos. La combinación de ambos anticuerpos permite separar las células NK (algunas subpoblaciones contienen el antígeno CD8+) de los linfocitos T supresores citotóxicos, al aparecer en diferentes cuadrantes de la pantalla.

f) Reactivo F (CD3/CD16 + CD56 Leu 4/11c+19): contiene CD3 marcado con FITC para

identificar linfocitos T, junto a CD16 (Leu 11c) marcado con PE (clon B73.1) y CD56 (Leu 19) marcado con PE (clon MY31), para la identificación de los linfocitos NK. El antígeno CD16 está presente en todos los linfocitos NK CD16+56+ y en aproximadamente un 5% de los linfocitos periféricos CD3+. La densidad del antígeno CD16 se incrementa cuando los linfocitos NK se activan. Las células NK no tienen el marcador CD3.

g) Reactivo G: contiene una solución lítica tamponada, con menos del 50% de dietilenglicol y menos del 15% de formaldeído.

Para el adecuado control de calidad y la expresión de resultados óptimos, el fabricante proporcionó también los programas Calibrate y Autocomp, necesarios para el control de diferentes parámetros.

El programa “*Simultest IMC-Lymphocyte*” también contribuye a indicar y rechazar aquellos ensayos que reflejen una diferencia de más del 8% en los porcentajes de linfocitos T de los diferentes tubos, así como rechazar una suma de porcentajes de linfocitos T, linfocitos B y células NK que supere 5 puntos (por arriba o por abajo) del porcentaje 100%.

Los resultados son expresados como porcentajes de linfocitos o como porcentajes de células que aparecen en pantalla, según lo seleccionemos. Previamente se introdujeron los datos relativos al número de leucocitos y el porcentaje de linfocitos de la misma muestra, procedentes de otro laboratorio, como hemos dicho anteriormente.

3.6.3. Determinación de inmunoglobulinas

Previa centrifugación de la muestra sanguínea para disponer del suero, éste fue remitido al Laboratorio Central de análisis del Hospital del Aire para la determinación de los niveles plasmáticos de inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA). Para ello se utilizó el analizador

inmunoquímico LX-M de la empresa Invesgen S.A. Este equipo operó a través del inmunoensayo de aglutinación en látex y posterior medida cinética de la aglutinación mediante nefelometría. El principio de la reacción consiste en que al estar las partículas de látex recubiertas con anticuerpos específicos, cuando entran en contacto con el antígeno a analizar, producen la aglutinación, la cual cambia la turbidez de la mezcla de reacción que se mide fotométricamente como una diferencia en la energía de la luz dispersada en tres tiempos, y que es directamente proporcional a la concentración del antígeno. La concentración de antígeno en una muestra desconocida se obtiene a partir de la curva de calibración.

3.7. ANALISIS ESTADISTICO DE LOS DATOS

Para el procesamiento estadístico de los datos se utilizó el programa SPSS (*“Statistical Package of Social Sciences”*) en su versión 5.0.

Se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov a las variables cuantitativas en los 83 pilotos del presente estudio, obteniéndose una distribución normal en todas las estudiadas.

Tras el análisis de la varianza de un factor (ANOVA-1), se utilizó la prueba de Scheffé de comparación de medias.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO Y ANALITICO DE VARIABLES SOCIO-DEMOGRAFICAS, PROFESIONALES, HABITOS TOXICOS Y VARIABLES DE PERSONALIDAD

4.1.1. VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS

4.1.1.1. Edad

La edad media de los pilotos nacionales y de los pilotos transoceánicos, fue superior a la de los pilotos militares, existiendo diferencias significativas ($p < 0,001$), aunque también apreciables entre los dos primeros grupos ($p < 0,05$), como vemos en la figura 1.

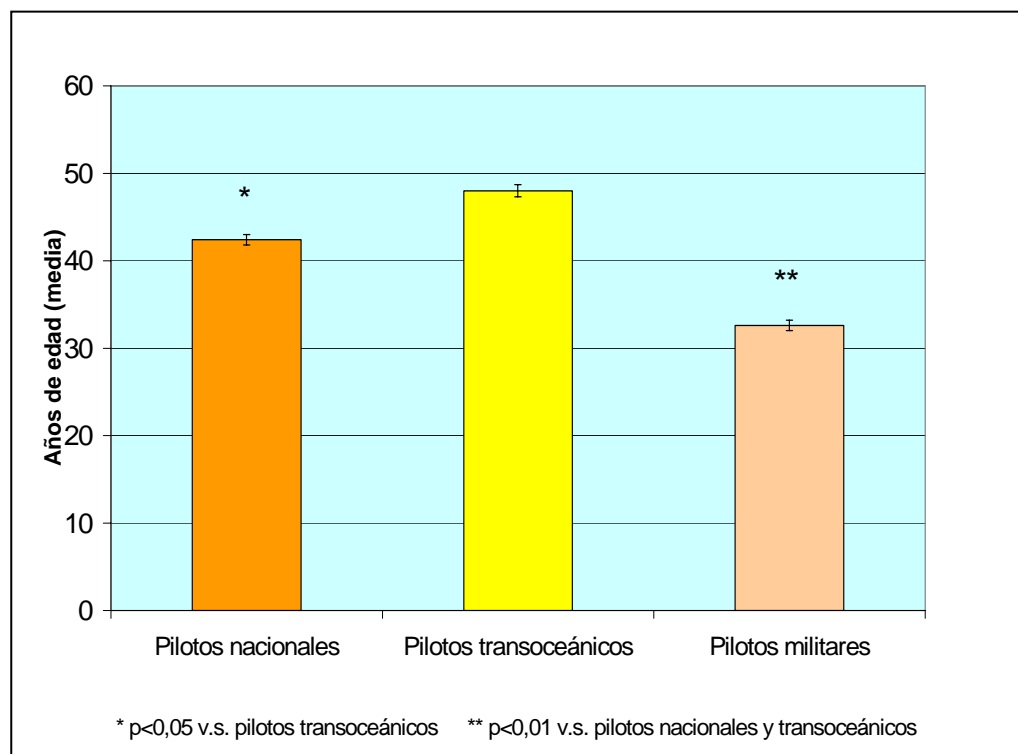


Figura 1 : edad media obtenida en los tres grupos de pilotos.

4.1.1.2. Estado civil

En lo que respecta al estado civil, el mas frecuente en los tres grupos corresponde al de casado, siendo igual el porcentaje de ellos en los dos grupos de pilotos civiles, y algo inferior en los pilotos militares, pero sin diferencias significativas. En los restantes porcentajes de otros estados civiles no se detectaron diferencias, salvo en el porcentaje de solteros entre los pilotos militares (26%), que con una seguridad del 95% se diferencian del resto de pilotos civiles (6,6% y 3,3%), sin que se computen otros estados civiles en el grupo de pilotos militares, a diferencia del resto de los grupos (Figura 2).

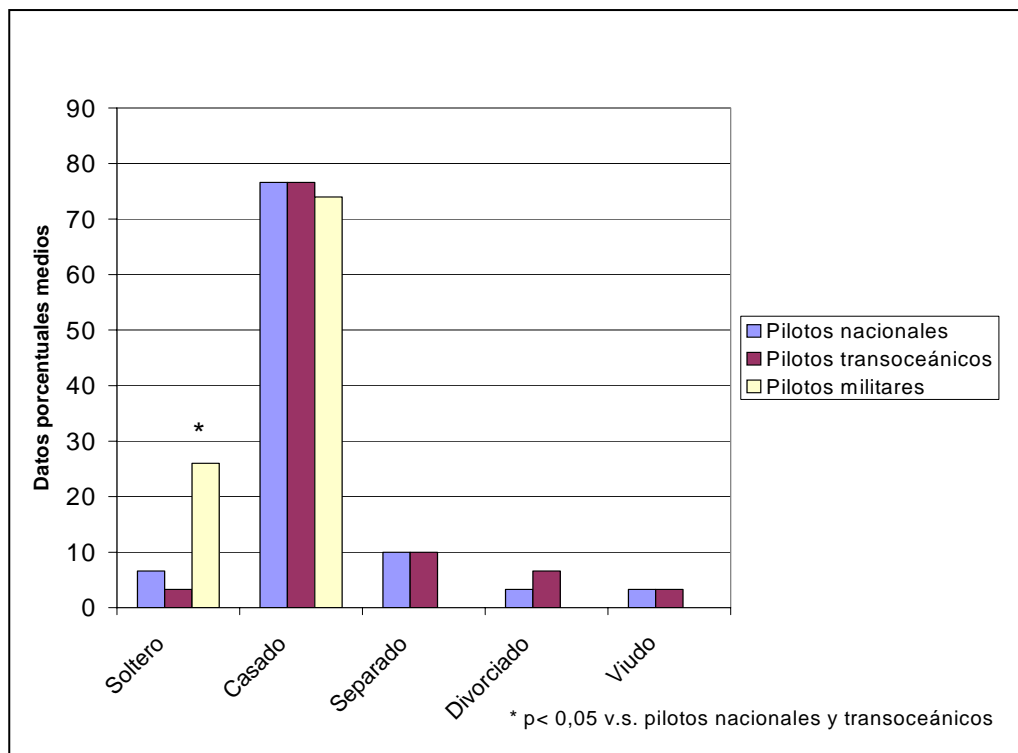


Figura 2: estado civil en los tres grupos de pilotos

4.1.1.3. Número de hijos

La media de hijos mas elevada fue obtenida entre los pilotos que realizan vuelos transoceánicos (x=2.6), y el mas bajo en los pilotos militares (x=1), siendo intermedio los

incluidos en el grupo de pilotos nacionales ($x=1.7$), existiendo diferencias significativas entre todos los grupos del estudio ($p<0,05$).

4.1.2.VARIABLES PROFESIONALES: Van a estar en relación con la experiencia profesional y vienen representadas por las horas de vuelo y los años de servicio.

4.1.2.1. Horas de vuelo

Entre los dos grupos de pilotos civiles se apreciaron diferencias significativas ($p<0,05$) en lo que respecta a las horas de vuelo. Las diferencias significativas entre pilotos civiles y militares son debidas a la menor edad de éstos últimos (figura 3).

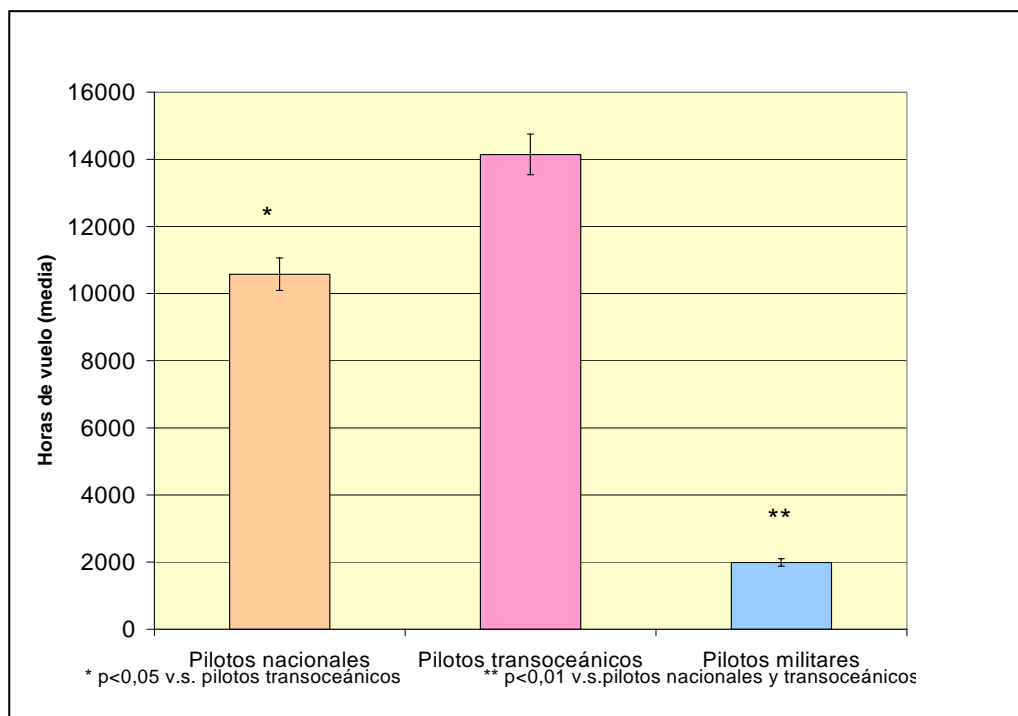


Figura 3: horas de vuelo en los tres grupos de pilotos

4.1.2.2. Años de servicio

Lo mismo podemos decir de los años de servicio, con una media 21,8 y de 25,3 años en los dos grupos de pilotos civiles, y de 12 años en los pilotos militares. La media de años de servicio, que está en relación con las horas voladas, la encontramos en la figura 4.

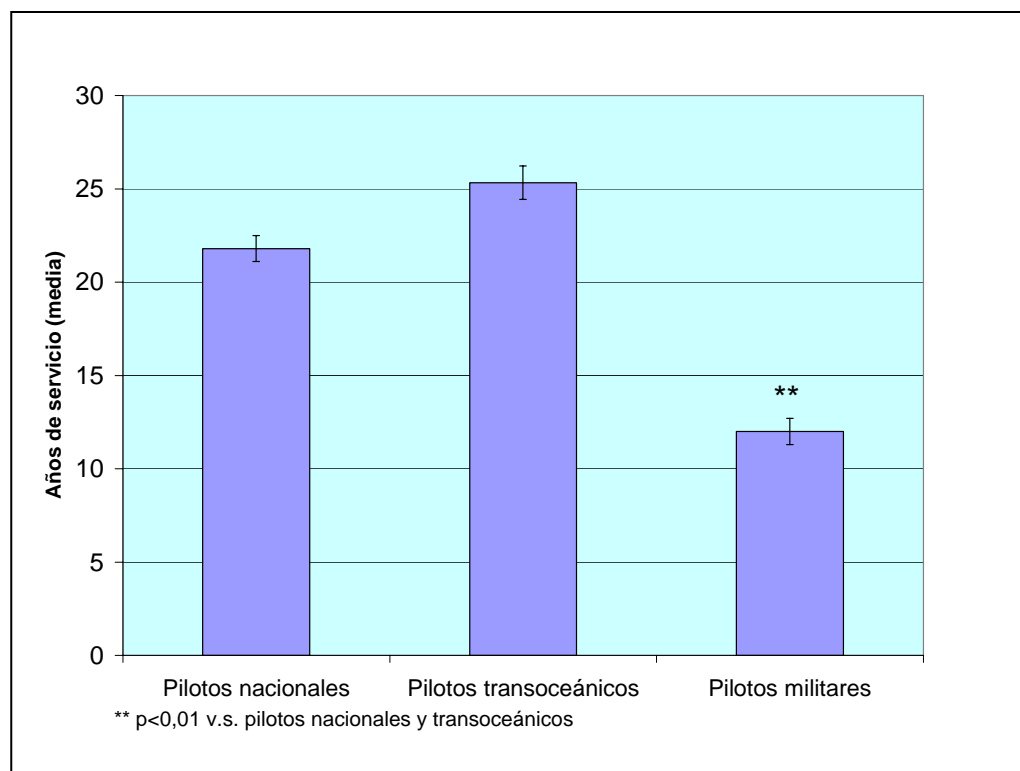


Figura 4: años de servicio computados en los tres grupos del estudio

4.1.3. HABITOS TOXICOS

Las variables relacionadas con el consumo de alcohol y tabaco se encuentran detalladas en la figura 5 y 6, según resultado del cuestionario en el que expresaban su relación con estos hábitos.

En lo que al consumo de tabaco se refiere abundan lo no fumadores en toda la muestra, con un 69,5% en los pilotos militares, y un 60% en el resto de los pilotos (figura 5).

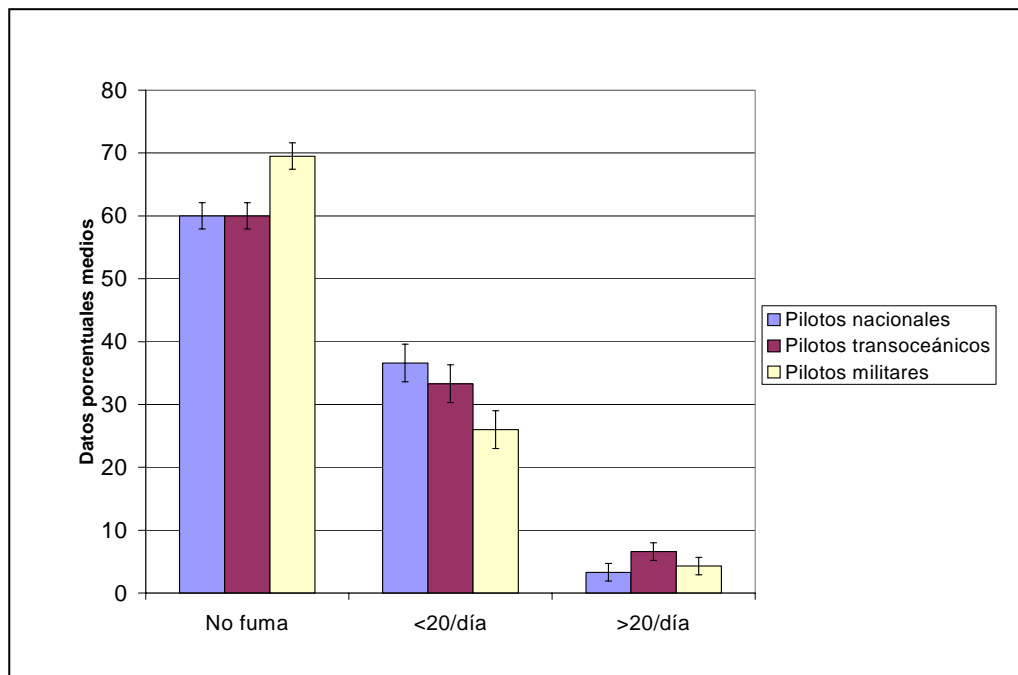


Figura 5: datos obtenidos del consumo de tabaco

En lo que respecta al consumo de alcohol, son así mismo mayoría los que declararon no beber, con porcentajes del 43,3%, 50%, y 47,8% en los grupos de pilotos nacionales, transoceánicos y militares, respectivamente; lo hicieron en poca cantidad el 53,3%, 50% y 52,1%, en el mismo orden antes expresado, como podemos en la figura 6.

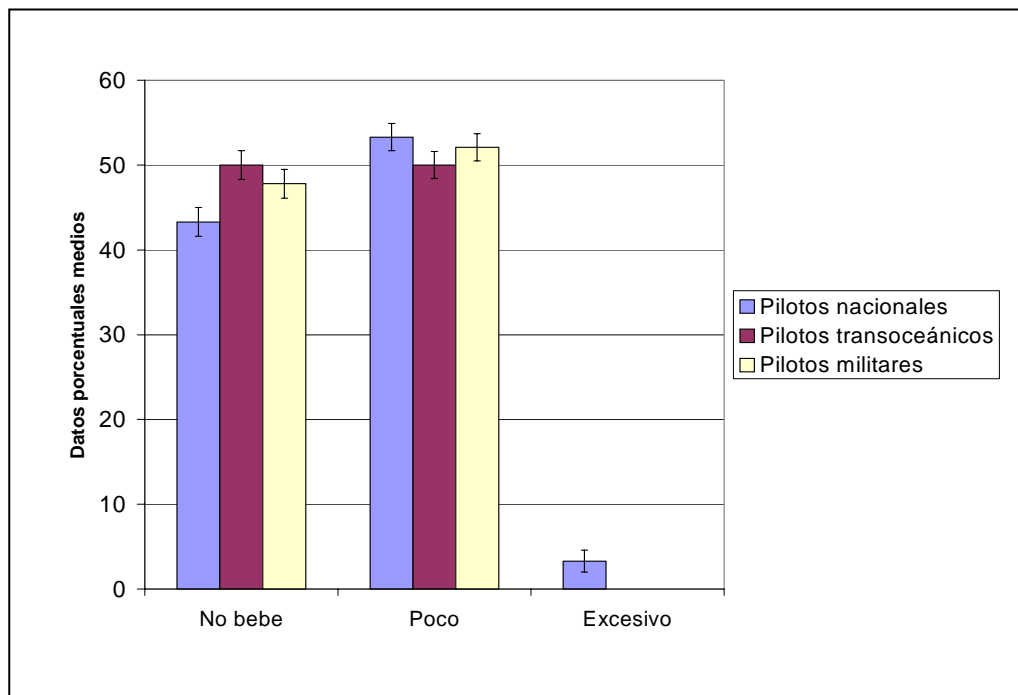


Figura 6: datos obtenidos del consumo de alcohol.

4.1.4.VARIABLES PSICOLOGICAS RELACIONADAS CON LA PERSONALIDAD:

4.1.4.1. Cuestionario sobre control del entorno (“*Locus de Control*”) de Rotter

Proporcionó una media en sus puntuaciones que fue mas baja para los pilotos de vuelos transmeridionales ($x=8,33$) que para el resto de individuos seleccionados ($x=9,66$ en pilotos nacionales; $x=9,82$ en pilotos militares), pero sin que las diferencias entre medias independientes fueran significativas (figura 7).

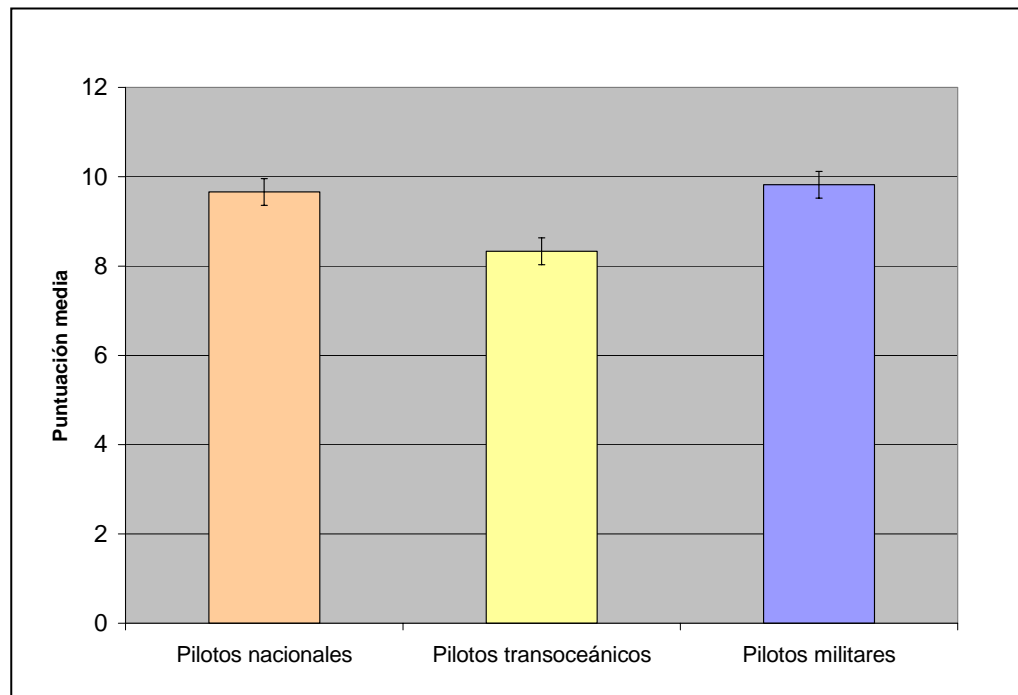


Figura 7: medias obtenidas con el cuestionario sobre control el entorno de Rotter

Al comparar los resultados del presente estudio, en lo que respecta al nivel del control del entorno, con los obtenidos por Harvey Wichman *et.al* (1983), en pilotos de avión, y con los valores publicados por Rotter, reflejó los resultados expresados en la tabla III.

	Pilotos nacionales 9,6(x) 3,3(sd)	Pilotos transoceánicos 8,3(x) 3,7(sd)	Pilotos militares 9,8(x) 3,6(sd)	Pilotos estudiados por H.Wichman 6,1(x) 4(sd)	Grupo normativo de Rotter 8,3(x) 3,9(sd)
Pilotos nacionales	—	—	—	—	—
Pilotos Transoceánicos	N.S.	—	—	—	—
Pilotos militares	N.S.	N.S.	—	—	—
Otros pilotos (Wichman)	p<0,01	p<0,05	p<0,01	—	—
Grupo normativo (Rotter)	N.S.	N.S.	N.S.	p<0,01	—

Tabla III: comparación de las medias obtenidas en el cuestionario sobre control del entorno de Rotter, y los resultados obtenidos por Wichman y Rotter .

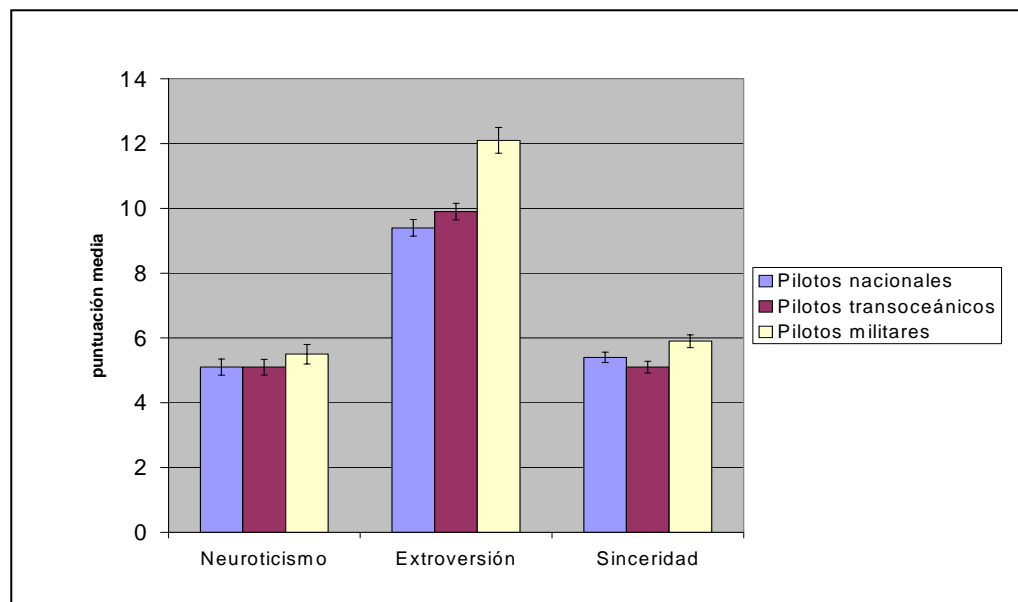


Figura 8: resultados obtenidos con el cuestionario EPI de Eysenck

4.1.4.2. Cuestionario de personalidad de Eysenck (EPI)

Como podemos ver en la figura 8, el factor neuroticismo obtuvo una media de 5,1 en los grupos de pilotos civiles y de 5,5 en el de militares. El factor extroversión fue de 9,4 en los pilotos de vuelos nacionales, 9,9 en los pilotos de vuelos transoceánicos, y de 12,1 en los pilotos militares. La sinceridad recogida fue de 5,4, 5,1 y de 5,9 en pilotos nacionales, transoceánicos y militares, respectivamente.

La comparación de medias entre los resultados de nuestro estudio y los parámetros obtenidos en una muestra tipificada española -según el manual del cuestionario EPI-, mostró diferencias significativas ($p < 0,01$) en la variable neuroticismo, con menor valor en la muestra de pilotos, y también en el factor extroversión, con valor más bajo en el grupo de pilotos nacionales ($p < 0,05$), y más alto en los pilotos militares ($p < 0,01$), como podemos observar en la figura 9.

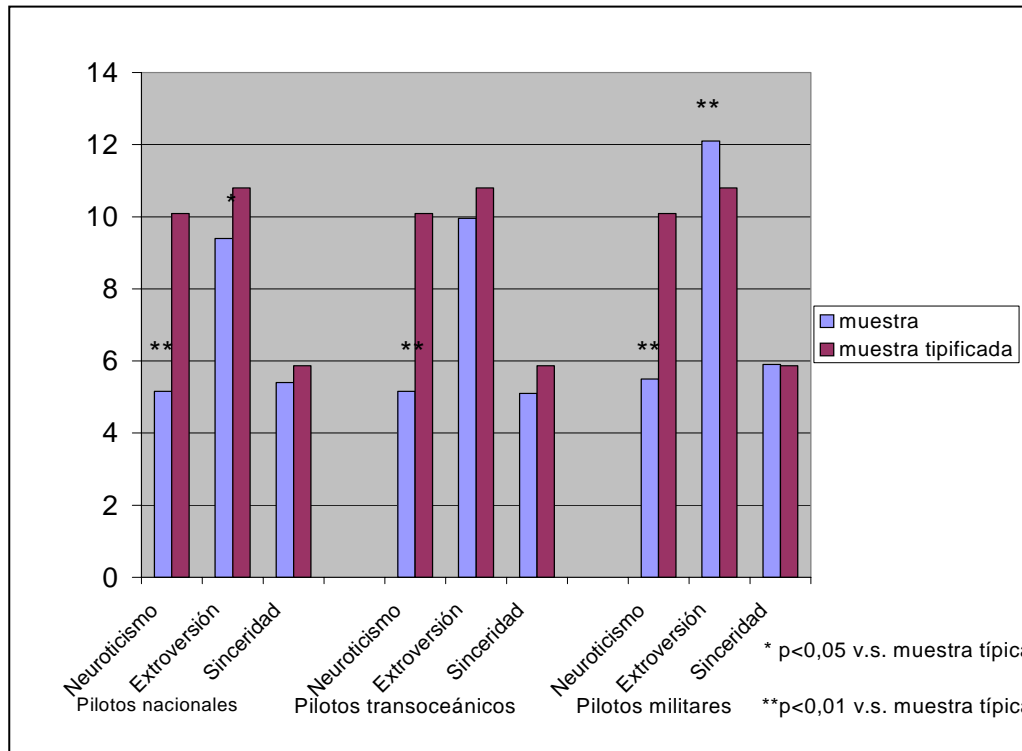


Figura 9: comparación de los resultados del cuestionario de Eysenck (EPI), en los tres grupos del estudio, con los valores obtenidos en la muestra tipificada española, según el manual de dicho cuestionario.

4.1.4.3. Cuestionario sobre rasgo de ansiedad (STAI)

En la figura 10 se reflejan los resultados en la puntuación rasgo de ansiedad, similares en los tres grupos de pilotos, aunque algo mas bajo en militares, pero sin diferencias significativas.

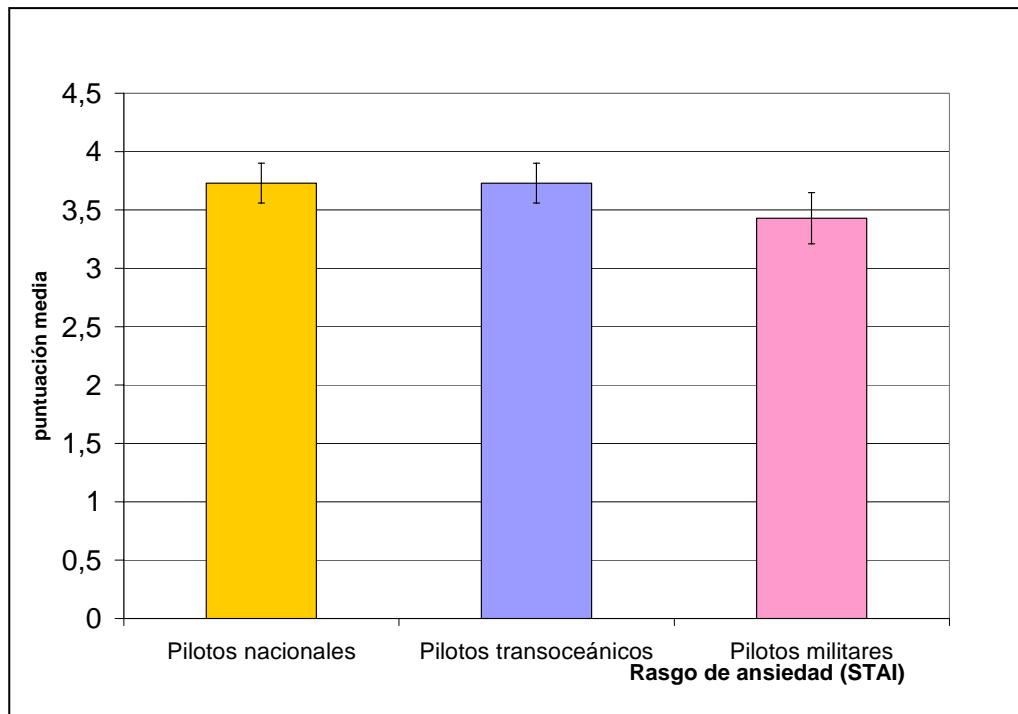


Figura 10: resultados obtenidos en los cuestionarios sobre nivel del rasgo de ansiedad, según el cuestionario STAI.

4.1.5. VARIABLES SOCIALES RELACIONADAS CON LA CUANTIFICACION DEL ESTRÉS Y SU MODULACION.

4.1.5.1. Cuestionario sobre nivel de acontecimientos vitales estresantes de Castellón: sus resultados se muestran en la figura 11, y, como vemos en ella, no se obtuvo diferencias significativas en los tres grupo del estudio.

4.1.5.2. Cuestionario sobre percepción de apoyo social de la Universidad de California: Sus resultados también se muestran en la misma figura 11, sin obtenerse tampoco diferencias entre los tres grupos de pilotos, todos ellos con alta percepción de apoyo social.

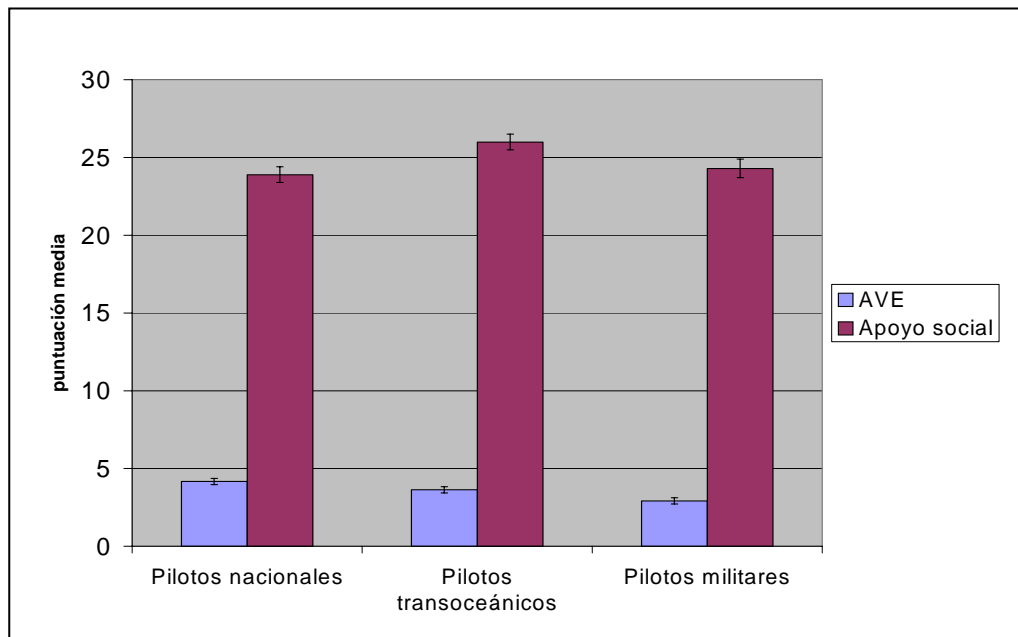


Figura 11: resultados obtenidos en el nivel de factores estresantes (AVE) y percepción de apoyo social.

4.1.6.VARIABLES PSICOPATOLOGICAS: NIVEL DE SINTOMAS DEPRESIVOS

4.1.6.1. Cuestionario CET-DE de Alonso Fernández: nos cuantifica el nivel de síntomas depresivos, y reflejó un rango de puntuación desde cero puntos hasta 19 puntos, siendo los pilotos nacionales los que obtuvieron una media más alta, mientras que en los pilotos transoceánicos y militares fue menor, pero sin haber diferencias significativas entre ellos (figura 12).

Al subdividir la muestra total en tres grupos, según las puntuaciones obtenidas en el nivel de rasgos de ansiedad, según el cuestionario STAI, y comparar el nivel de síntomas depresivos presentes en cada subgrupo, según el cuestionario CET-DE, se comprobó un incremento de los últimos a medida que aumentaba el nivel de ansiedad como rasgo, como vemos en la figura 13.

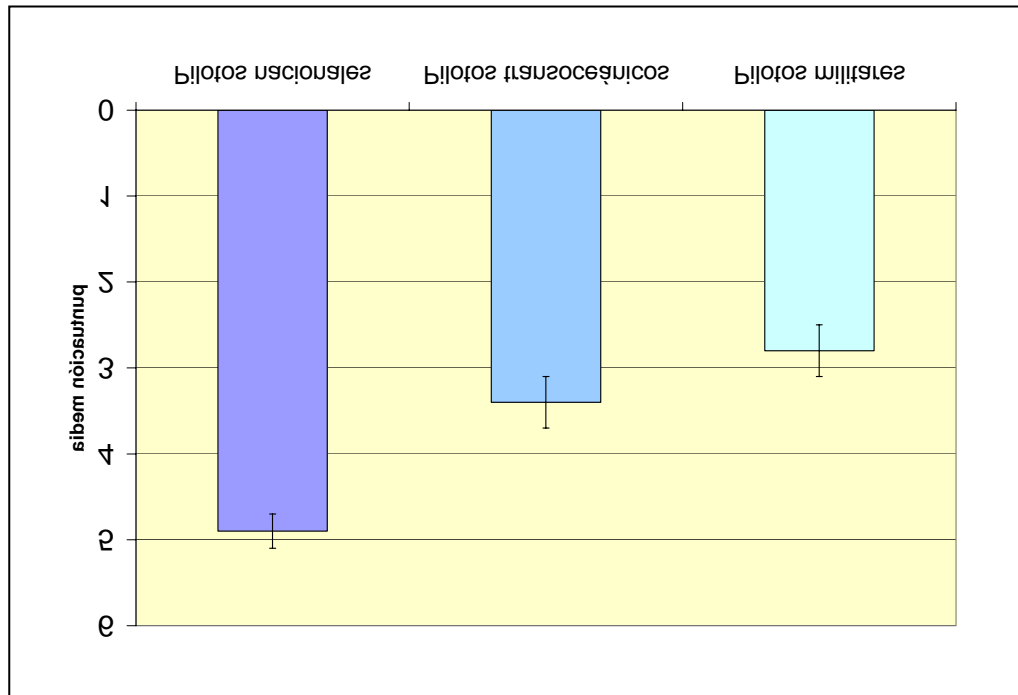


Figura 12: resultados obtenidos con el cuestionario CET-DE

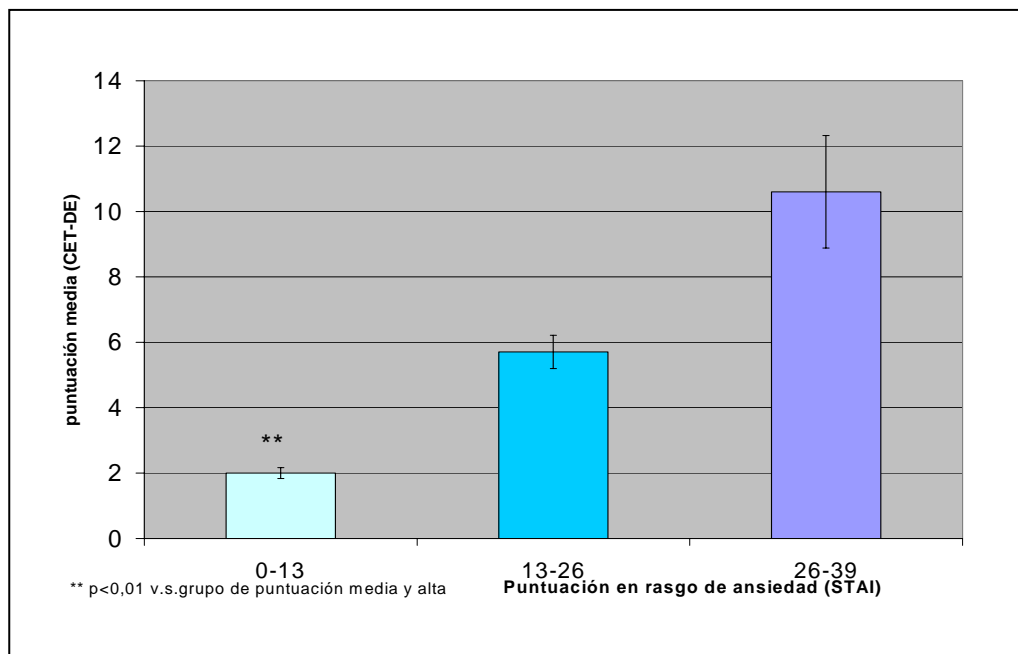


Figura 13: puntuaciones obtenidas con el cuestionario CET-DE, según el nivel de ansiedad valorado con el cuestionario STAI.

4.2. PARAMETROS INMUNOLOGICOS

4.2.1. INMUNIDAD HUMORAL

Los valores séricos obtenidos en los tres tipos de inmunoglobulinas considerados se encuentran en la tabla IV. Las pequeñas diferencias entre los grupos del estudio no son significativas.

Ig, s	Pilotos nacionales		Pilotos transoceánicos		Pilotos militares	
	x	sd	x	sd	x	sd
Ig G	981,123	299,36	965,50	250,06	1175,20	817,02
Ig A	201,66	86,23	225,70	108,17	203,80	92,86
Ig M	154,96	111,33	143,60	81,85	177,80	71,49

Tabla IV: datos obtenidos en los parámetros inmunohumorales en la muestra de pilotos.

Todos los resultados de los niveles de gammaglobulinas entraron dentro del rango de la normalidad, según el laboratorio que lo analizó, como vemos en la tabla V.

Ig, s	Rango normal	x	sd
Ig G	750 - 1700	1225	237,5
Ig A	90 - 380	235	72,5
Ig M	60 - 295	177,5	58,7

Tabla V: valores normales de las inmunoglobulinas según el laboratorio (en mg/dl).

4.2.2. INMUNIDAD CELULAR

Los resultados obtenidos con el inmunocitómetro de flujo son los expresados en las tablas VI y VII.

Resultados

Tipo de célula	Pilotos nacionales		Pilotos transoceánicos		Pilotos militares	
	x	sd	x	sd	x	sd
CD19+	10,33	3,05	11,4	5,63	9,52	3,52
CD3+	70,76	7,57	68,06	6,63	68,78	5,97
CD4+	45,9	7,24	46,73	7,71	43,26	7,48
CD8+	38,16	8,49	37,23	10,09	41,08	9,08
CD3+HLA-DR+	8,43	4,43	9,26	4,09	8,13	3,74
CD3+CD16-56+	6,1	4,55	5,26	4,6	6,08	4,73
NK	21,06	6,9	21,3	8,17	21,91	7,99
CD4/CD8	1,27	0,36	1,37	0,52	1,04	0,33

Tabla VI: porcentaje de la subpoblación linfocitaria.

Tipo de célula	Pilotos nacionales		Pilotos transoceánicos		Pilotos militares	
	x	sd	x	sd	x	sd
CD19+	202	108,9	271	181,6	210	83,2
CD3+	1353,3	441,2	1631	696,7	1513,4	386,6
CD4+	874,3	288,6	1103,3	445,3	940	238,9
CD8+	734,3	294,4	909	478,6	918,2	347,3
CD3+HLA-DR+	160	93	220	123,6	185,2	107,6
CD3+CD16-56+	116,3	102,5	136,6	146,5	142,2	147,2
NK	404,3	185,1	508	278,1	477,8	211,9
CD4/CD8	26	12,2	33	14,4	24,3	10,7

Tabla VII: número de la subpoblación linfocitaria.

El conjunto de la muestra, se dividió en tres grupos según la puntuación obtenida en los cuestionarios, como hemos señalado en el capítulo 3, y se comprobaron las variables inmunes en cada uno de estos subgrupos, así como entre los diferentes tipos de vuelos, y entre los no fumadores y fumadores (moderados o excesivos).

4.2.2.1. Variables inmunológicas según el tipo de vuelo

Las podemos observar en la figura 14, en donde se aprecia un número mayor de células CD4+ en los pilotos transoceánicos con respecto a los pilotos nacionales ($p < 0,05$).

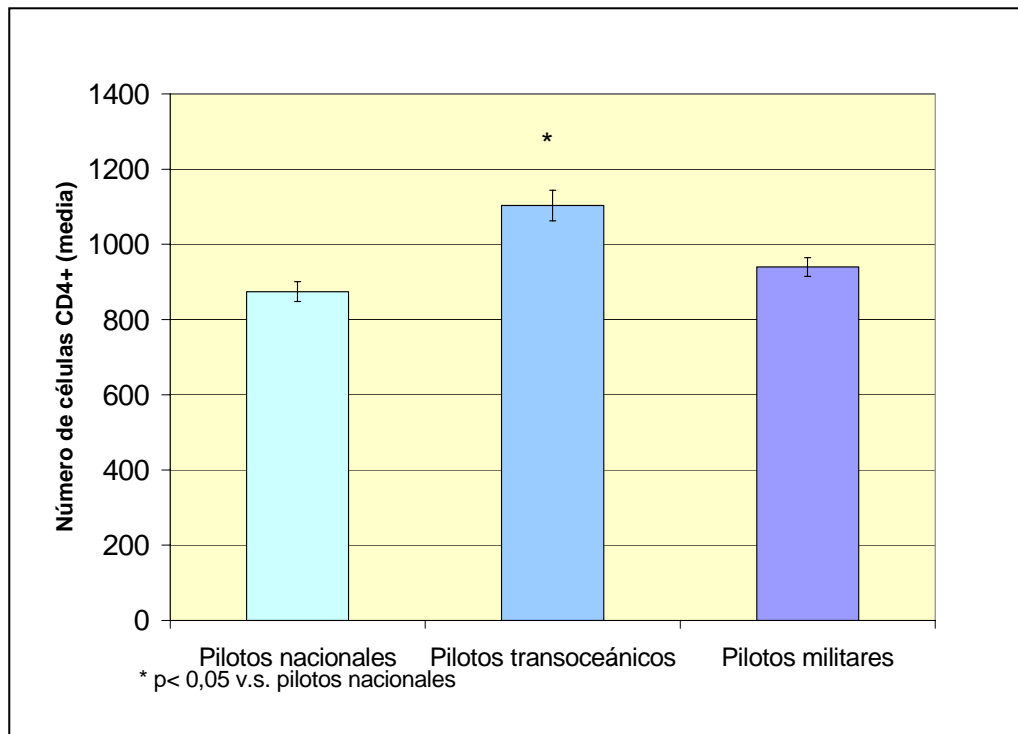


Figura 14: número de células CD4+, según el tipo de vuelo

4.2.2.2. Variables inmunológicas obtenidas según las puntuaciones obtenidas en el cuestionario STAI:

a) Células CD3+ y CD8+: como vemos, en lo que respecta al número de células CD3+ y células CD8+, éstas tuvieron una media mas elevada ($p < 0,01$) en el grupo con mas nivel de ansiedad, con respecto al nivel de ansiedad media, según el cuestionario STAI, como vemos en la figura 15.

b) Células NK: lo mismo que con las células anteriores, estas tuvieron una media mas elevada en el grupo de mayor ansiedad con respecto a un nivel medio de ansiedad, según el cuestionario STAI (figura 16).

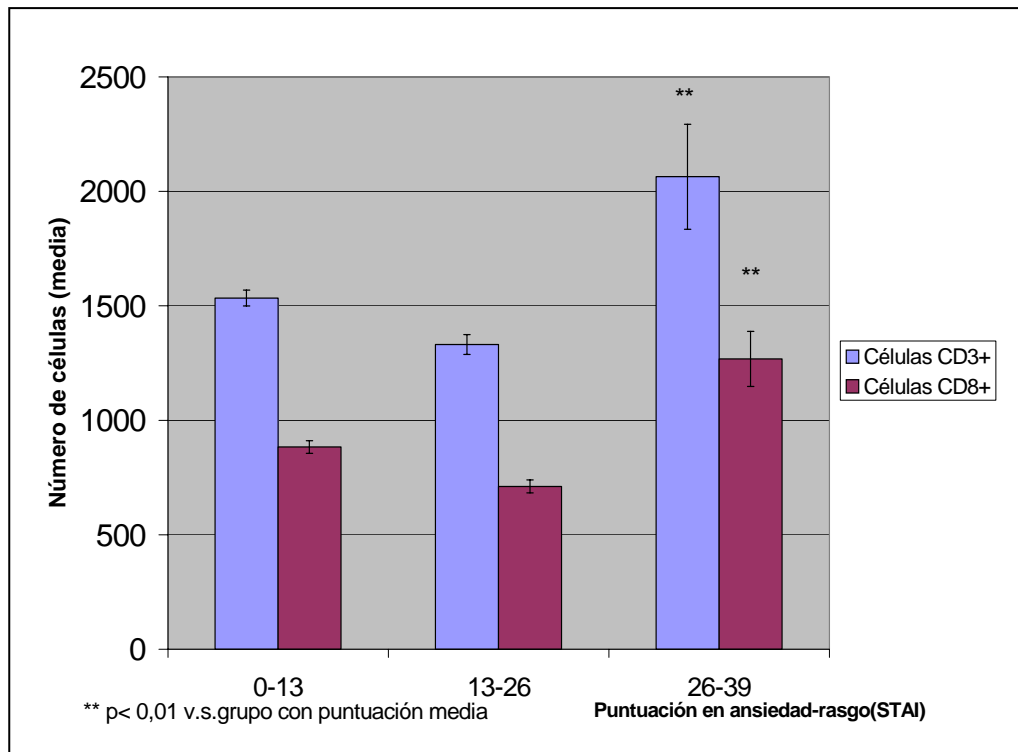


Figura 15: número de células CD3+ CD8+, según nivel del rasgo de ansiedad (STAI)

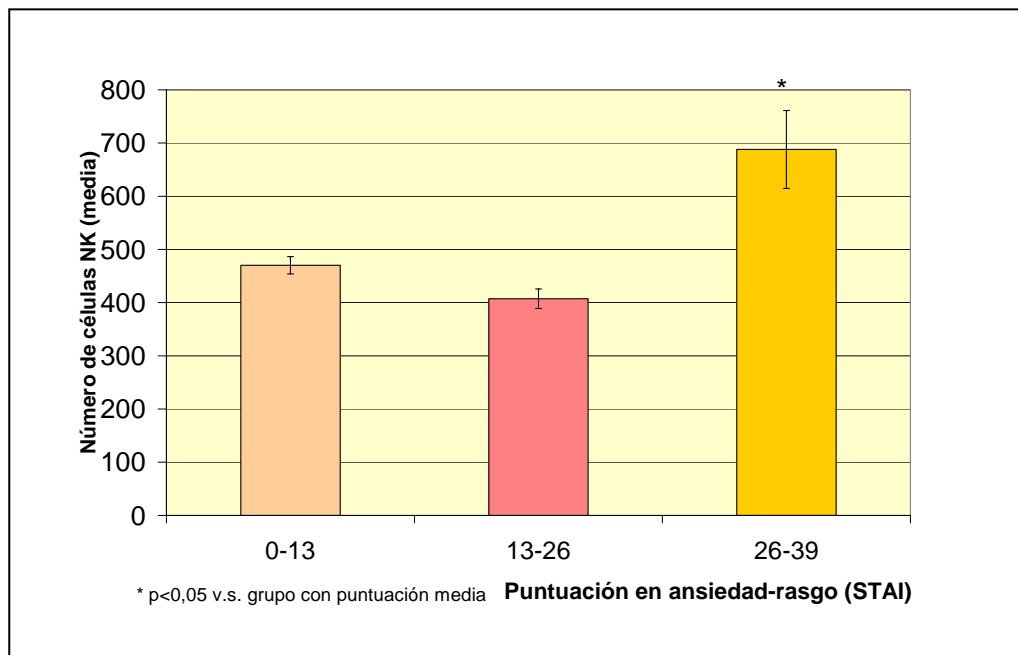


Figura 16: número de células NK según el nivel de ansiedad-rasgo (STAI)

c) Células citotóxicas: con respecto al porcentaje de células citotóxicas, hubo diferencia significativa entre el grupo de mas ansiedad con respecto al de ansiedad media, con mayor porcentaje celular en el primero (figura 17).

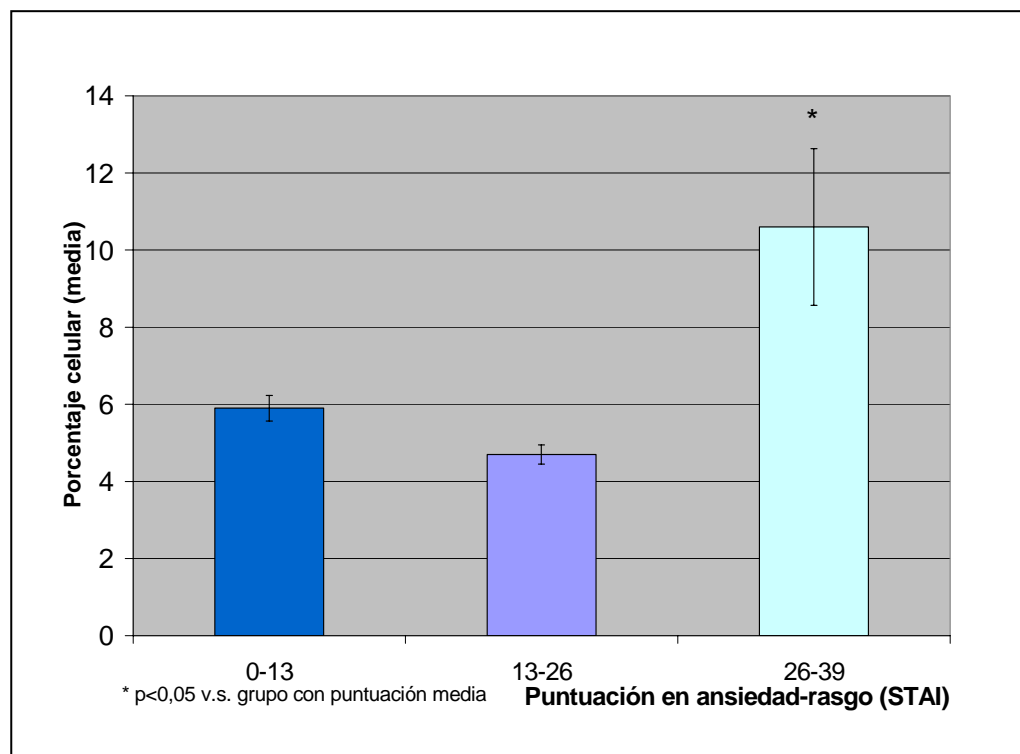


Figura 17: porcentaje de células citotóxicas, según la puntuación en el cuestionario STAI.

Si consideramos el número de células también hubo mayor cantidad de estas en el grupo de ansiedad alta que en los de ansiedad baja y media ($p < 0,05$), como podemos ver en la figura 18.

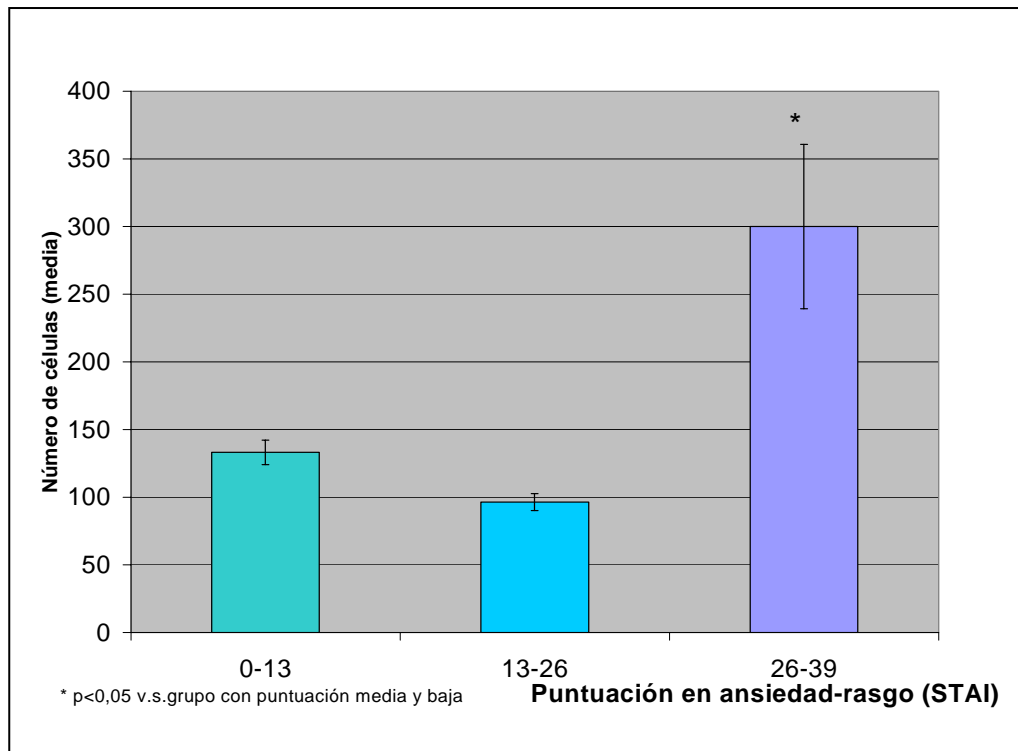


Figura 18: número de células citotóxicas, según puntuación en el cuestionario STAI.

4.2.2.3. Variables inmunológicas y nivel de síntomas depresivos: se observó que los sujetos que manifestaban un nivel de síntomas depresivos más alto, tenían menos porcentaje de células CD4+ que aquellos cuyo nivel de depresión era medio (figura 19).

4.2.2.4. Parámetros inmunológicas según grupos establecidos por cuestionario EPI: aplicando el mismo procedimiento al cuestionario EPI, en lo que al factor neuroticismo se refiere, se observó que aquellos individuos con el nivel de neuroticismo más elevado (entre 9 y 20 puntos), tenían un número de células citotóxicas mayor que aquellos que lo tenían medio (entre 6 y 9) y bajo (entre 0 y 6), como vemos en la figura 20.

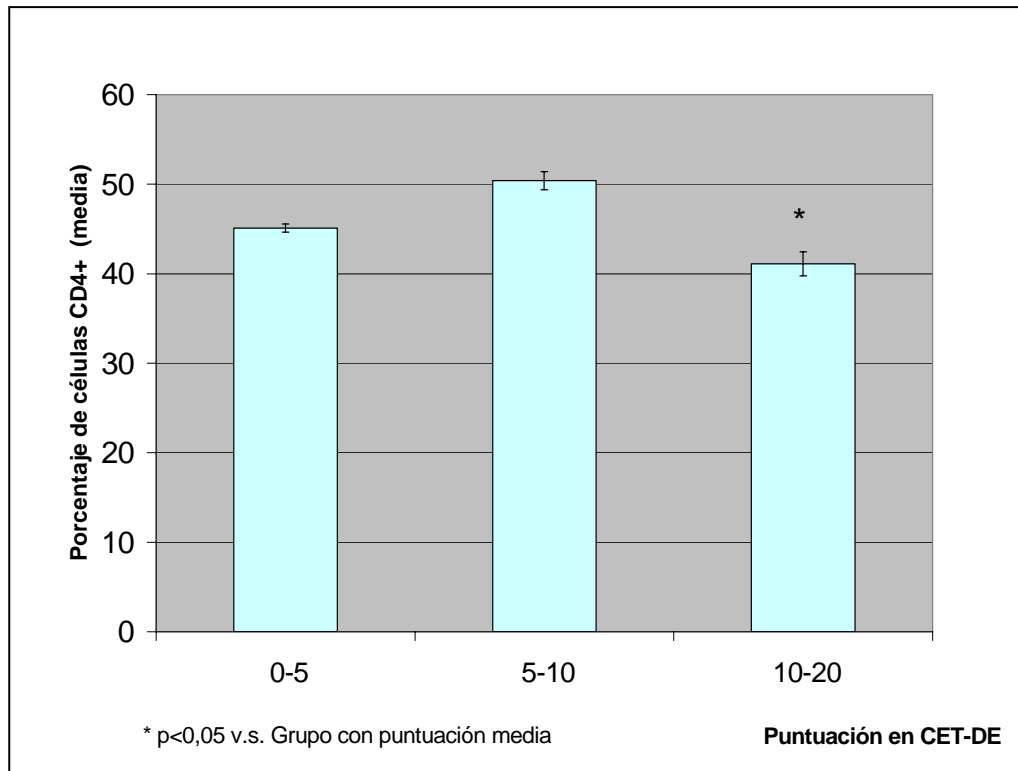


Figura 19: porcentaje de células CD4+, según la puntuación obtenida en el cuestionario CET-DE

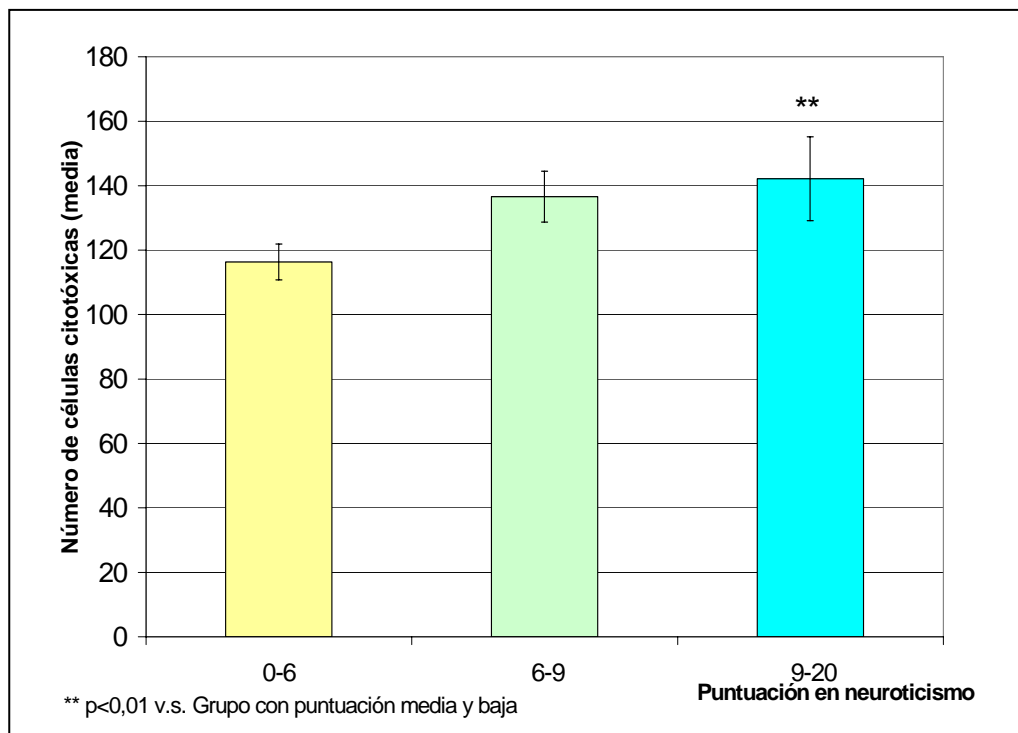


Figura 20: número de células citotóxicas según la puntuación en neuroticismo (EPI).

4.2.2.5. Variables inmunológicas según consumo de tabaco: por último, en lo referente al consumo de tabaco, se dividió a la muestra en tres grupos, según la estimación de su consumo, ya antes referido, observándose los siguientes resultados:

a) Células CD19+: como vemos en la figura 21 y 22, los grandes fumadores tenían una media de células CD19+, tanto en número como en porcentaje, mayor que en los no fumadores, así como también mas alta entre los fumadores moderados con respecto a no fumadores.

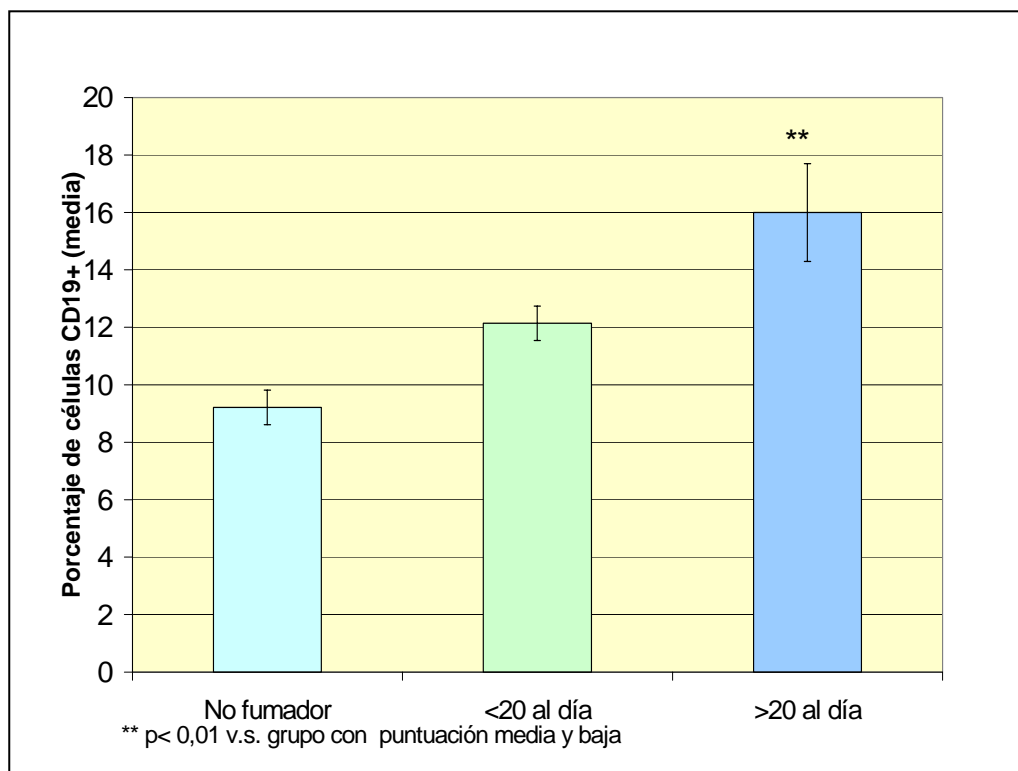


Figura 21: porcentaje de células CD19+, según grupos establecidos por el consumo de tabaco.

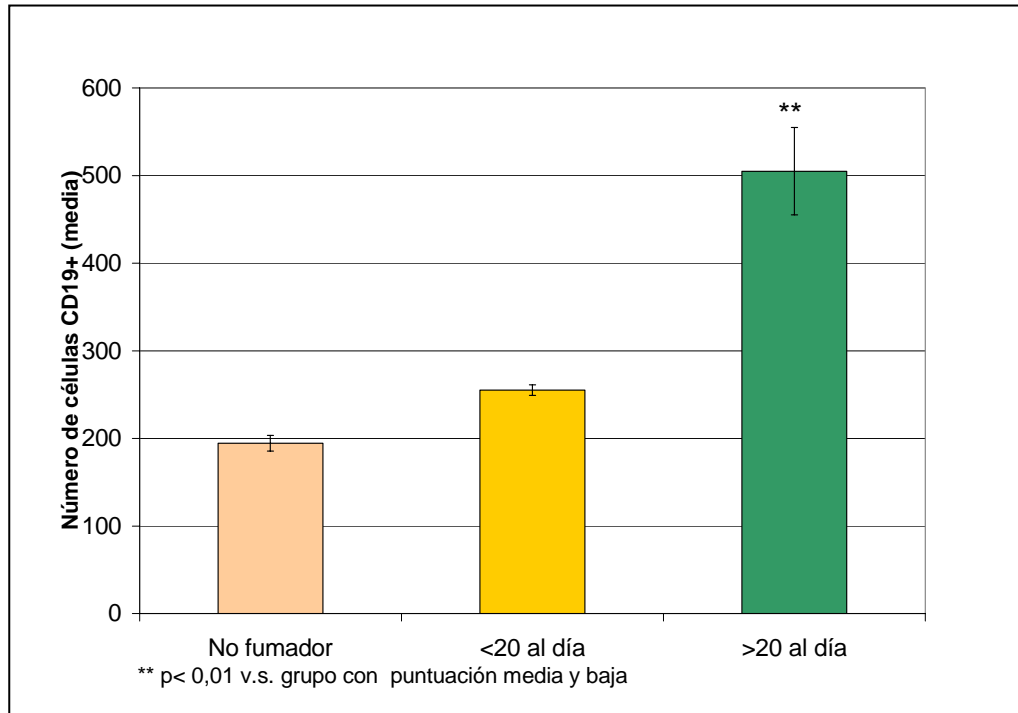


Figura 22: número de células CD19+, según grupos establecidos por el consumo de tabaco.

b) Células CD3+ y CD4+: en lo referente al número de células CD3+ y CD4+, la media fue mayor en entre los grandes fumadores que entre los moderados y no fumadores (figura 23).

En el resto de los cuestionarios utilizados las diferencias encontradas no fueron significativas con este proceder estadístico.

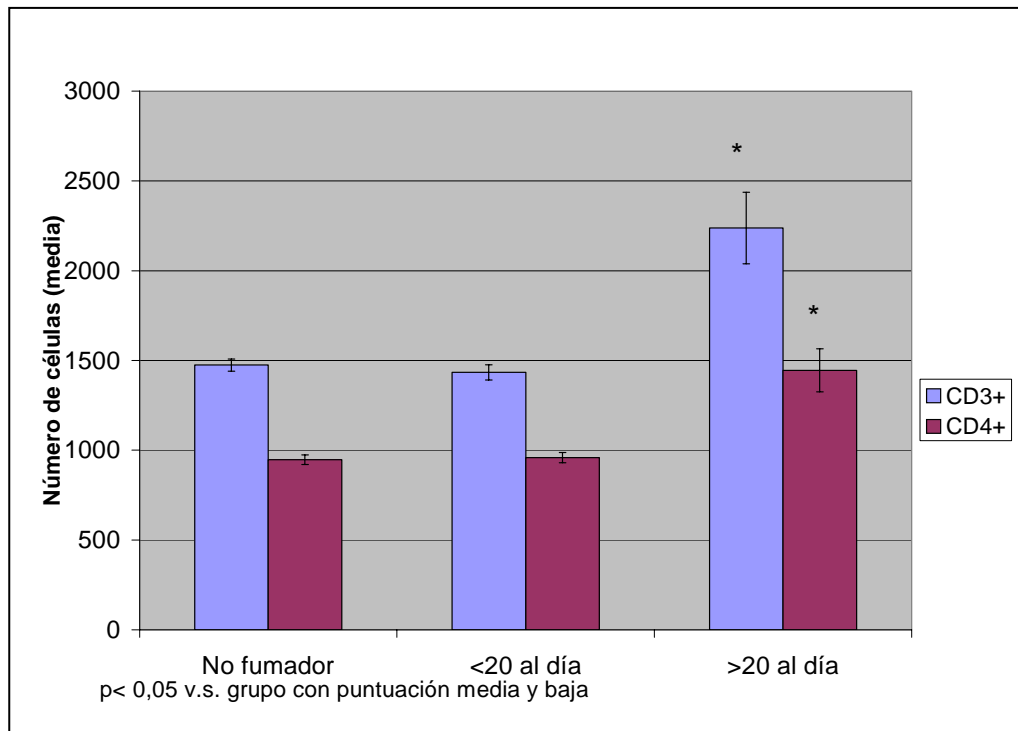


Figura 23: número de células CD3+CD4+, según los grupos establecidos por el consumo de tabaco.

5. DISCUSION

5. DISCUSION

5.1.DISCUSION SOBRE VARIABLES SOCIO-DEMOGRAFICAS, PROFESIONALES, HABITOS TOXICOS, VARIABLES PSICOLOGICAS, SOCIALES Y PSICOPATOLOGICAS

5.1.1.VARIABLES SOCIO-DEMOGRAFICAS

5.1.1.1. Edad

En lo que respecta a estas variables, las diferencias significativas encontradas en la edad de los pilotos civiles con respecto a los pilotos militares, son comprensibles dadas las peculiaridades de la Aviación Militar, cuyos pilotos tienen una relativa corta carrera en esta función, ya que son asignados a otras tareas directivas o administrativas a temprana edad, dadas las altas exigencias psicofísicas que conlleva el pilotaje de estos aviones de caza. Las diferencias, también halladas como significativas, entre los pilotos de aviones transoceánicos y el resto de pilotos civiles, con mayor edad media en los primeros, se atribuye a que son escogidos aquellos con más experiencia y horas de vuelo para llevar a cabo este tipo de vuelos intercontinentales, con aviones más grandes y pesados, y que requiere un curso y habilitación para ello.

La relación entre el proceso de senescencia o envejecimiento y la influencia en el sistema inmune se ha observado en la revisión de la literatura (Fabris, 1992; Scapgnini *et al.*, 1992), siendo esta relación compleja y en la que intervienen numerosos factores. Los resultados son difíciles de evaluar y explicar. En general, los parámetros inmunes suelen ir disminuyendo, con un pico de máxima actividad en la pubertad, que luego van descendiendo debido a la atrofia tímica, aunque también intervienen otros muchos factores como insuficiencia renal, déficit vitamínico (Chandra, 1992), déficit proteínico (Sullivan *et al.*, 1993), actividad física, variaciones del sistema neuroendocrino a edad avanzada, etc.

En nuestro estudio no se observó que hubiera diferencias significativas en lo que respecta a la influencia de la edad sobre los diferentes parámetros inmunológicos, tal vez por la edad media de la muestra y el rango de la misma.

5.1.1.2. Estado civil

El estado civil casado fue el mas frecuente, como lo es en toda la población de pilotos que pasa reconocimiento en este Centro. La razón expuesta anteriormente -menor edad media en pilotos militares- puede ser una de las explicaciones al menor porcentaje de casados y mayor número de solteros en este grupo, al igual que la ausencia de divorciados o viudos, aunque hay otras explicaciones alternativas, como es lógico. No hubo influencia de estas variables en los parámetros inmunológicos.

5.1.1.3. Número de hijos

Las mismas razones expuestas anteriormente en lo que respecta a la edad media de los grupos, pueden justificar también la media del número de hijos de cada grupo estudiado, entre otras explicaciones. Al igual que en los dos apartados anteriores, tampoco hubo influencia en las variables inmunológicas consideradas en este trabajo.

5.1.2.VARIABLES PROFESIONALES

5.1.2.1. Horas de vuelo

Las horas de vuelo, así como los años de servicio, están relacionados con la función que desempeñan. Así, los comandantes de aeronaves, responsables de todo lo que suceda a bordo, y cuyo nivel de estrés se le supone mayor por este motivo -aunque compensado por

mayor experiencia profesional- no se diferenciaron de forma significativa entre ambos grupos de pilotos civiles. En la Aviación militar, la mayor presencia de Capitanes y Tenientes se corresponde con lo que ocurre en las Unidades de Fuerzas Aéreas, siendo los Comandantes y Tenientes Coronales los que, además de volar, asumen las funciones de Jefatura de los Escuadrones y Grupos, respectivamente, estructuras orgánicas de la que se componen estas unidades. Las diferencias en las horas de vuelo observadas no tuvieron repercusión en los parámetros inmunológicos estudiados.

5.1.2.2. Años de servicio

Aunque con años de servicio sin diferencias significativas, puede explicarse el mayor número de horas de vuelo en los pilotos de aviones transoceánicos al hecho de ser escogidos para este tipo de vuelo aquellos de mayor experiencia, por las características de este tipo de aviones y de las rutas aéreas a navegar. En lo que respecta a las diferencias obtenidas entre pilotos militares y civiles, podemos argumentar las mismas razones que las expuestas para la edad. Los años de servicio tampoco influyeron de forma significativa sobre los parámetros inmunológicos considerados.

5.1.3.VARIABLES RELACIONADAS CON LOS HABITOS TOXICOS

El consumo de alcohol declarado no reflejó respuestas significativas, con sólo un sujeto que reconoce consumirlo excesivamente, con todas las reservas que este aspecto de su conducta conlleva. Esta variable no influyó sobre el nivel de células con competencia inmunológica.

5.1.4.VARIABLES PSICOLOGICAS RELACIONADAS CON LA PERSONALIDAD

Las respuestas obtenidas en la sinceridad de la respuesta fué satisfactoria en los tres grupos, sin diferencias significativas al compararlas con las proporcionadas en la muestra del manual, lo que nos hace inferir también una actitud sincera en el resto de los instrumentos empleados.

5.1.4.1. Nivel de control del entorno ("*Locus de Control*") de Rotter (1966)

No encontramos diferencias significativas en sus puntuaciones, aunque la tendencia del grupo de pilotos transoceánicos reveló un "*Locus de Control*" mas interno. El "*Locus de Control*" es un constructo psicológico que nos da una idea de la capacidad del individuo de dominar los eventos del exterior a través de su propia conducta y características personales.

Según Lefcourt (1981) y Gannon *et al.*(1989), las personas con un nivel de control del entorno más externo tienen mayor vulnerabilidad a ciertas enfermedades, conclusión también compartida por Cohen (1985). Este autor considera que la percepción generalizada de control sobre los eventos vitales es la característica más consistente de sus investigaciones sobre la relación entre el estrés y las enfermedades. Además, la percepción de control en una situación como modulador del estrés, es considerado por Dohrenwend *et al.* (1979) más relevante que los rasgos globales de la personalidad. Gannon *et al.*(1989) también señalan que la disminución del control afecta mas a nivel orgánico en el sexo masculino, mientras que en la mujer lo hace mas a nivel psicológico. Estos mismos autores señalan que si la percepción de pérdida de control se evalúa como temporal y con posibilidad de recuperarla -la llamada *controlabilidad* (Hockey *et al.*,1989)- no afectará de forma notable al organismo. Por todo ello es deseable que el "*Locus de Control*" sea lo mas interno posible, sobre todo en la profesión de piloto de avión, para que -considerando el modelo de estrés propuesto en la introducción- éste sea menor y no afecte a la Seguridad

Aérea. Este "*Locus de Control*" más interno se ha comprobado en otros trabajos publicados con pilotos de avión, como el de

Wichman *et al.*(1983), al comparar sus resultados en pilotos e instructores de vuelo con los proporcionados por Rotter.

Pero nuestros resultados al compararlos con los suministrados por Rotter (1966) no mostraron diferencias significativas en los tres grupos del estudio. Sin embargo si las hay con respecto a la población de pilotos estudiada por Wichman *et al.*(1983), que mostraron un "*Locus de Control*" más interno que la obtenida en nuestros pilotos, aspecto a tener en cuenta ya que la población utilizada por Rotter no estaba constituida por pilotos de avión. No obstante sería deseable que fueran más los trabajos publicados en pilotos de avión, que nos aconsejaran sobre el nivel de control del entorno más adecuado en esta población, sobre todo en la selección de los mismos, e incluyan la *controlabilidad* de la situación.

La repercusión inmunológica celular en los grupos establecidos según las puntuaciones en el "*Locus de Control*" no se ha encontrado en nuestro trabajo. A igual conclusión llegaron Weisse *et al.*(1990), en donde la exposición a estrés incontrolable en seres humanos, alteró el estado de ánimo pero no afectó a la inmunidad, a diferencia del estrés controlable que no afectaba al humor pero sí disminuía la proliferación de linfocitos a la Concavanalina A. Sieber *et al.*(1992) también afirmaban que la poca percepción de control -en este caso sobre el ruido- no afectaba la actividad NK a corto plazo (menos de 72 horas), ni tampoco al número de células.

Algunas de las explicaciones a estos hechos son la existencia de una respuesta bifásica inmune tras estrés, en lo que respecta a las células NK (Brahmi *et al.*,1985), o bien la existencia de más impacto emocional en sujetos con buen control (Weisse *et al.*,1990). Nosotros pensamos que, como hemos dicho anteriormente, la existencia de *controlabilidad* de la situación hace que exista menos repercusión biológica al estrés, opinión que también comparten Brosschot *et al.* (1998), al comprobar el efecto inmunomodulador de la *controlabilidad* sobre los factores estresantes.

Resumiendo, la muestra objeto de nuestro estudio no se diferenció en la puntuación del constructo "*Locus de Control*", obteniendo en ella un buen nivel de control del entorno, aunque los pilotos de vuelos transoceánicos tengan tendencia a ser más internos, siendo equiparables a los sujetos objetos de normalización del cuestionario, aunque sería deseable que fueran algo más internos. No obstante, el nivel de control del entorno no influyó en los parámetros inmunitarios, ni en la aparición de enfermedad médica o psiquiátrica, durante el período del estudio.

5.1.4.2. Nivel de neuroticismo y extroversión

Las dimensiones neuroticismo y extroversión fueron diferentes en el grupo de pilotos nacionales y pilotos transmeridionales, obteniéndose menos neuroticismo cuando lo comparamos con el valor tipificado en la muestra utilizada en el manual del cuestionario. Este dato nos informa de un factor de personalidad deseable, ya que esta dimensión neurótica es definida por las conductas de ansiedad, inhibición, escape ante peligros, hipersensibilidad ante las señales de amenaza y emocionalidad, según Eysenck (1982). Junto a ello unos valores de extroversión similares (tanto entre ambos grupos de pilotos civiles, como en comparación con los valores tipificados) nos hacen pensar que los pilotos de nuestro estudio llevaron a cabo una buena modulación de los estresores ambientales, ya que esta dimensión condiciona el grado en que el individuo orienta su conducta hacia el entorno, siendo los extrovertidos más sociables, expresivos y tendentes a la acción. Miller *et al.*(1999), observó que los sujetos que puntuaban bajo en extroversión tenían disminuida la actividad NK. Sin embargo, en el grupo de pilotos militares si hay diferencias en la extroversión, al compararlo con el grupo de pilotos nacionales y con el grupo de pilotos transoceánicos, así como también al compararlo con la muestra tipificada en el manual del cuestionario EPI. Esta mayor extroversión en pilotos militares es un factor beneficioso dadas las peculiaridades, no sólo de este tipo de aviones, si no de las misiones arriesgadas

que estos pilotos llevan a cabo en su actividad aeronáutica. En el caso de los pilotos civiles, Gander *et al.*(1989) señalan que los extravertidos se adaptan mejor a los cambios horarios por atravesar husos horarios en sus

vuelos, debido a que se exponen mas fácilmente a la rutina social, lo cual es un buen sincronizador de los ritmos biológicos desajustados. El neuroticismo, según Eysenck, estaría correlacionado biológicamente con la hipersensibilidad del sistema límbico a la detección de peligro, mientras que la extroversión lo estaría con los sistemas de activación mesencefálicos.

La muestra manifestó un valor de neuroticismo bajo, sin diferencias en los tres grupos de pilotos, así como un nivel de extroversión normal, algo mas elevado en los pilotos militares, aspectos de la personalidad favorables en este tipo de actividad para afrontar su trabajo y manejo adecuado de factores estresantes.

5.1.4.3. Rasgo de ansiedad de Spielberger (STAI)

El rasgo de ansiedad fue cuantificado como bajo en los tres grupos del estudio, con cifras muy similares. Este rasgo de personalidad es considerado como deseable a la hora de manejar el estrés, aunque este instrumento sólo valora situaciones globales interpersonales y no otros contextos situacionales. En este caso nos hemos basado en la supuesta unidimensionalidad del rasgo de ansiedad aceptada en la teoría rasgo-estado (Spielberger), aunque otros autores proponen mejor el modelo interactivo multidimensional, como Endler *et al.*(1990), o Bermúdez (1983). La correlación obtenida en este cuestionario y la registrada por el CET-DE, es coherente con lo observado normalmente en la clínica habitual en donde los síntomas ansiosos están acompañados de los mas típicamente depresivos, y en donde una predisposición constitucional ansiosa puede favorecer la aparición de sintomatología de tipo depresivo, sin observarse la aparición de trastornos

afectivos durante el período del estudio.

5.1.5.VARIABLES SOCIALES RELACIONADAS CON LA CUANTIFICACION DEL ESTRÉS Y SU MODULACION

5.1.5.1. Cambios vitales estresantes

La cuantificación de los factores vitales estresantes con el cuestionario de Castellón reveló un menor nivel de factores estresantes en los pilotos militares, aunque no fue significativo, por lo que podemos afirmar que el nivel de factores estresantes fue similar. Por las frecuentes críticas que estos cuestionarios han tenido, su utilización aislada es de poco interés, ya que hay que considerar la percepción que el sujeto tiene de los acontecimientos a la hora de evaluarlos, el significado que tiene para él (deseables o no), su capacidad para preverlo o controlarlo (*predictibilidad* y control), así como otros aspectos como apoyo social, vulnerabilidad de la personalidad y otros factores, al facilitar la disminución del efecto estresante, según las teorías del estrés ya vistas anteriormente. El uso de modelos mas complejos en forma de entrevista semiestructurada, ya realizada por Brown y Harris (1986), y últimamente mas desarrolladas, aportarán información mas detallada y fiable, aunque exigen mas tiempo y preparación del entrevistador, pudiendo alcanzarse resultados mas esperanzadores (Fernandez A. *et al.*,1996).

Bajo el punto de vista de la repercusión del nivel de factores estresantes sobre el sistema inmunológico parece ser que, según Herbert *et al.*(1993), la alteración inmunológica es mayor cuando los eventos estresantes se valoran objetivamente, mas que cuando se ponderan en cuestionarios autoaplicados, sobre todo en lo que respecta a la actividad de las células NK. En nuestro estudio no se obtuvo, en el conjunto de la muestra, cambios significativos a nivel inmunológico, con la utilización de este instrumento.

5.1.5.2. Percepción de apoyo social

Aunque la percepción de apoyo social es un concepto intuitivo, cuya diversidad de definiciones revela su ambigüedad, éste se ha mostrado, según la literatura científica, como uno de los más prometedores moduladores del estrés y, por tanto, protector contra los efectos orgánicos del mismo (Cohens *et al.*,1985), correlacionándose negativamente con síntomas depresivos, sobre todo en la duración y severidad de los síntomas (Gannon *et al.*,1989).

Para otros, esta acción moduladora y protectora, sobre todo en los modelos que se llaman "*buffering effects*", tiene resultados que son inconsistentes, aunque mejora las estrategias de afrontamiento (Silver y Wortman, 1982), haciendo menos necesario otros mecanismos de defensa. En nuestro estudio, el apoyo social percibido por este instrumento tampoco reveló diferencias significativas entre los tres grupos, que puede calificarse como medio, si seguimos la ponderación que el autor del mismo nos sugiere. No obstante, según Bruhn y Philips (1984), existen muchos datos contradictorios al no incluir aspectos cualitativos y cuantitativos del constructo llamado "*soporte social*", funciones positivas o negativas del mismo constructo y otros aspectos. Además, se ha visto que los estudios retrospectivos restan validez, a diferencia de los prospectivos (Brown,1986; Bolton y Oatley,1987). También conviene considerar que, según Valdés (1985), el efecto protector frente al estrés ocurre cuando el "*Locus de Control*" es interno, no necesitando el apoyo de otros para el afrontamiento. Por ello, al estar relacionado con la personalidad y con los recursos interpersonales y sociales, hace difícil conocer el mecanismo de acción debido a lo complejo de su valoración. Así mismo, debería de precisarse si el apoyo social se utiliza como relación de confianza (Brown y Harris,1978), como actividad o disponibilidad de amigos o familiares (Bell,1982), como apoyo social percibido de forma subjetiva (Schaefer,1981), u otros aspectos. Por ello, algunos investigadores proponen usar otros instrumentos más complejos que usen conceptos multidimensionales, como hace Veiel

(1985).

Se ha descrito que los eventos interpersonales están mas relacionados con mayor alteración inmune que lo no sociales en lo que respecta a la proporción linfocito T CD4+/CD8+ y al porcentaje de células T supresoras-citotóxicas, según el metaanálisis

publicado por Herbert *et al.*(1993). En nuestro estudio el análisis de la varianza para un factor entre los tres grupos establecidos según la puntuación en la escala de apoyo social percibido no demostró diferencias en los parámetros inmunológicos estudiados. No obstante, todo esto se ha de analizar con precaución, porque los resultados en percepción de apoyo social pueden estar solapados con la duración del estrés, y porque probablemente los eventos interpersonales desencadenen afectos depresivos, mas que otra clase de eventos (Bolger *et al.*,1989), siendo los conflictos psicosociales los que alteren los diferentes parámetros inmunológicos (Herbert *et al.*,1993), mas que el apoyo social percibido por estos instrumentos.

Como conclusión, podemos afirmar que el apoyo social fue considerado como medio en el conjunto muestral, así como el rasgo de ansiedad según el cuestionario STAI, lo cual nos lleva a igual conclusión que la expresada anteriormente, es decir, que los pilotos se encuentran con una serie de características consideradas como óptimas para el adecuado afrontamiento del estrés y su menor impacto en funciones como la inmunidad, según el modelo propuesto.

5.1.6. VARIABLES PSICOPATOLOGICAS

5.1.6.1 Nivel de síntomas depresivos

Aunque la puntuación mas alta fue de 19 puntos, no hubo ningún trastorno depresivo por apreciación clínica y la media obtenida de nivel de síntomas depresivos fue aceptable. Las diferencias entre los tres grupos del estudio no fueron significativas, por lo que existe,

pues, un nivel de síntomas depresivos semejante en los tres grupos del estudio. Por ello, la influencia del humor depresivo en la función inmune no se observó. Algunos trabajos relacionan la depresión con la disminución de la respuesta a los mitógenos, disminución de células B y T (Evans *et al.*,1989) y disminución de la actividad NK (Ader y Cohen,1995).

Por último, hay que tener en cuenta que existen áreas en donde nuestro conocimiento es limitado, complicado por la existencia de datos contradictorios, y que conocemos relativamente poco sobre las características específicas de los estresores que son relevantes para la función inmunológica, al no haber una correspondencia entre ellos. Se deberían, pues, de diseñar para ello los trabajos de tal forma que estudien el impacto que produce un estresor específico, con arreglo a un modelo determinado.

5.2. DISCUSION SOBRE LOS PARAMETROS INMUNOLOGICOS OBTENIDOS

5.2.1. PARAMETROS INMUNOLOGICOS HUMORALES

5.2.1.1. Células B (CD19+)

Este tipo celular, produce menos inmunoglobulinas en situaciones estresantes (Ursin *et al.*,1982 y 1984), aunque existen pocos trabajos publicados sobre ello. Esta disminución de la producción de IgG en situaciones de estrés es mas consistente cuando se utilizan antígenos nuevos a los que antes no había estado expuesto el sujeto, como señala Snyder *et al.*(1990); el efecto contrario se produce en situaciones de bienestar y poco estrés.

Herbert *et al.*(1993) encontró también una correlación inversa entre el número de células B circulantes y las situaciones de estrés, en el metaanálisis de la literatura publicada

hasta 1993; en el caso del presente estudio no se observó ninguna diferencia en el número o porcentaje de células B, en los tres grupos de pilotos, salvo en el caso de los pilotos que fumaban tabaco.

5.2.1.2. Inmunoglobulinas

Al no encontrarse diferencias significativas entre los tres grupos de pilotos pensamos que la utilización de otras técnicas como la producción de estas moléculas "*in vitro*" o bien la producción de interleuquinas, que influyen en la proliferación y diferenciación de los linfocitos B, podrían haber reflejado algunas diferencias.

También se conoce poco en lo relativo a las consecuencias sobre la salud de pequeños cambios en el nivel de inmunoglobulinas séricas o de los títulos de anticuerpos. Las cifras de inmunoglobulinas poseen un amplio rango de variación, y deben de bajar mucho para provocar un aumento de la susceptibilidad a infecciones, lo cual no ha ocurrido en nuestros resultados.

5.2.2. PARAMETROS INMUNOCELULARES

5.2.2.1. Según el tipo de vuelo

El número de células CD4+ fue mayor en el grupo de pilotos transoceánicos que en el grupo de pilotos de vuelos nacionales. Los linfocitos T CD4+ son células clave del sistema inmunológico, y su papel es esencial en la coordinación de los otros elementos de este sistema inmunológico, y su fallo se traduce en una mayor susceptibilidad a infecciones y tumores, como claramente se manifiesta en pacientes contagiados con el VIH.

Seguramente los parámetros estudiados en este trabajo no son los mas sensibles para

detectar las alteraciones inmunológicas influidas por las situaciones de estrés, ansiedad, depresión o conflictivas, sin haber un test ideal para determinar la inmunocompetencia. Probablemente sería más exacto medir la función que el número de células, como podría hacerse con la producción de IL, y la respuesta celular a los mitógenos. También hay que tener en cuenta que surgen muchas dificultades al interpretar los resultados de ciertos parámetros inmunológicos ya que muchas veces éstos son inconsistentes. Se han visto resultados menos contradictorios en si se estudia la expresión de IL-2 y el nivel de títulos de anti-EBV (Van Rood *et al.*,1993). Recientemente algunos autores como Hickie y Bennet (1999), señalan que el estudio de la psicoimmunología en el hombre debe de interesarse por el estudio del genotipo, al variar la respuesta inmune como resultado de la interacción entre ambiente y genética.

5.2.2.2. Según puntuación en rasgo de ansiedad (cuestionario STAI)

Como hemos visto, el grupo con más nivel de ansiedad tiene más elevado número de células CD3+,CD8+ y células NK que en un nivel medio de ansiedad. Según esto, la mayor ansiedad podría subir el número de estas células, lo cual concuerda con lo descrito en la literatura para las células NK, que aumentan en las situaciones de estrés. Ambos, estrés y ansiedad, no son lo mismo pero sí están relacionados, o puede uno favorecer la aparición del otro.

Dada la capacidad citotóxica de las células CD8+, en general, y de las células NK, en particular, nos hace pensar en si un aumento de la ansiedad se debería englobar como dentro de una de las respuestas general del organismo de carácter defensivo frente a la agresión o el estrés. Este efecto de la ansiedad sobre las células NK no se debería a la acción de la misma sobre la ACTH y los glucocorticoides, pues ambas hormonas promueven una disminución en la producción de interferón, de la IL-2 y de la actividad citotóxica de las células NK. En cambio, la beta-endorfina -también producida por la hipófisis en respuesta al estrés- aumenta la actividad citotóxica de las células NK por lo que podría estar implicada en esta respuesta. Además, recientemente Lacey *et al.*(2000)

han visto que la afectación de la función inmunitaria ocurrió 6-8 semanas antes de someter a la muestra a una situación de estrés, mientras que la elevación del cortisol plasmático ocurre una hora antes de dicha situación estresante. En nuestro estudio surgió el problema de que el grupo de menor puntuación en ansiedad dio resultados inconsistentes, por lo que se estima debe de haber otros factores involucrados que expliquen la mayor elevación de células CD3+, CD8+ y NK en este grupo.

Herbert *et al.*(1993) señalan que el aumento del nivel de estrés producen una disminución en el número y porcentaje de células T, de células T colaboradores, células T supresoras-citotóxicas, así como de linfocitos granulares (entre los que se encuentra las células NK). Pero son más las publicaciones que afirman que el estrés agudo aumenta la población de células NK, como defienden Van Rood *et al.*(1993). Mills *et al.*(1996), observaron que el estrés agudo junto a ciertas características de personalidad, como la expresión de la hostilidad incrementan las células CD8+ y células NK, relacionando este aumento con la distribución de células en la sangre. A igual conclusión llegaron Naliboff *et al.*(1991), que controlando en el laboratorio la producción de un estrés agudo, observaron un incremento de las células NK, así como de las células CD8+, junto a incremento de otros parámetros como la presión arterial, frecuencia cardíaca y vasoconstricción. Estas modificaciones sugieren una potencial respuesta del organismo ante una posible agresión. Sin embargo el estrés crónico haría bajar las células NK y su actividad, así como la respuesta a mitógenos. El efecto del estrés agudo podría ser producido por la respuesta de secreción de epinefrina y cortisol, tal y como reprodujo Brohee *et al.*(1990), que vio un aumento de las células NK, junto a un descenso de las células CD3+, a partir de los 10 minutos de estrés agudo, y que se iban recuperando a partir de las seis horas. Datos similares se ha observado en otras situaciones de estrés (Klokke *et al.*,1993). Si lo que se valora es la actividad NK, ésta aumenta en sujetos de ansiedad rasgo baja (según el cuestionario STAI), en sujetos con alto control emocional, y disminuye en sujetos con alta ansiedad y bajo control emocional, en situaciones de estrés agudo, como refieren Borella *et al.*(1999), proponiendo ambos constructos en conjunto como moduladores del estrés en sujetos sanos.

La correlación entre exposición a estrés agudo de laboratorio y función NK, puede ser debida a la secreción aguda de hormonas de estrés, como las catecolaminas. Pero en el caso de estresores crónicos, los cambios son más estables, con hormonas de estrés secretadas de forma mas prolongada (cortisol), con mas impacto fisiológico debido, probablemente, a alteración el numero de receptores neurendocrinos, densidad o disponibilidad de los mismos (Chrousos *et al.*,1992). Por tanto, es posible que sobre un estrés crónico que altere la línea basal, puedan incidir estresores agudos que produzcan una fluctuación brusca en la

respuesta inmune, sin que haya habituación al estrés crónico. También hay que considerar que la respuesta al estrés crónico puede variar en función de la respuesta en la conducta del sujeto, como fumar o beber (Ader *et al.*,1991). A igual conclusión llegaron Wolfe *et al.*(1992) en personal militar de la Fuerza Aérea norteamericana.

En lo que respecta a estudios publicados en una población de pilotos sometidos a estrés, se encuentra el estudio de Biselli *et al.*(1993), en el que se observó un descenso en el porcentaje CD4+ y un incremento en las células CD8+, con el consiguiente descenso del cociente CD4/CD8. Según este mismo autor, un incremento numérico en CD8+ es interpretado como un signo de depresión inmune, ya que los linfocitos supresores son incluidos en esta población, aspecto que no compartimos, porque el concepto de linfocito supresor es discutido, ya que una misma célula puede actuar como citotóxica o supresora sobre otra dependiendo de la interleuquina que se produzca.

Los cambios en el número de linfocitos de sangre periférica no siempre están correlacionados con cambios en otros órganos linfoides debido a la redistribución de estas células o a cambios en la hemoconcentración por estrés agudo, que aumenta las células CD8+ y las células NK (Marsland *et al.*,1997), y pueden representar una complicación añadida a lo anterior. Para Cohen *et al.*(1985), la significación o interpretación de dichos cambios también son controvertidos. Es probable, pues, que la alteración en el número de células sea debido, en muchos casos, a la redistribución de células hacia -o procedente- de los órganos linfoides, mas que a la destrucción celular.

El número de células NK está en relación con la actividad NK, según Schelesinger *et al.*(1991), por lo que en nuestro estudio cabe inferir que un aumento de esta actividad NK repercute en beneficio de la función antiinfecciosa, antitumoral y de protección de enfermedades autoinmunes, al conocer que su disminución se ha asociado con la aparición de dichos procesos, por menor capacidad de lisar células diana infectadas por virus o por degeneración cancerosa. Por último, otros autores como Locke *et al.*(1984) y Kiecolt-Glaser *et al.*(1987), señalan que la activación de la capacidad lítica de las células NK está inversamente relacionada con los eventos estresantes. Estos mismos autores afirman que si existe una alta capacidad de afrontamiento de eventos estresantes, aumenta la actividad NK, pudiendo aceptarse la posibilidad de adecuado afrontamiento de la muestra de nuestro estudio, aspecto no estudiado en este trabajo.

Por último, se ha visto que un nivel alto de ansiedad eleva el número y el porcentaje de células T citotóxicas (células CD3+ 16+56+) con respecto a un nivel de ansiedad medio y bajo. Esta población celular, junto a las células NK, son capaces de reconocer los cambios de la superficie celular que se producen en las células infectadas por virus y en ciertas células tumorales, así como también van a tener un papel en el rechazo de injertos o trasplantes de órganos. Este efecto favorable podría estar relacionado, como antes hemos comentado, con una respuesta inicial defensiva frente a la agresión, en una etapa inicial.

5.2.2.3. Nivel síntomas depresivos (cuestionario CET-DE)

El porcentaje de linfocitos T CD4+ es mayor en el grupo de nivel de síntomas depresivos medio con respecto al alto, nos hace preguntarnos si el incremento del nivel del humor depresivo disminuye el número de CD4+. Este hecho es coincidente con lo publicado en la literatura científica (Schleifer *et al.*,1989), pero surge el problema de porque no se obtuvo un resultado significativo con los sujetos que puntuaban bajo en el nivel de síntomas depresivos, o que factores han contribuido a que ello no sea así.

Un reciente metaanálisis sugiere que la distinción entre el número y el porcentaje de células es importante porque la alteración en el número -y no en el porcentaje- de un determinado tipo de linfocitos estaba asociado con el diagnóstico clínico de depresión (Herbert *et al.*, 1993). En nuestro estudio, como hemos visto antes, se descartó el diagnóstico de depresión durante el período de duración del mismo, habiéndose sólo manifestado las citadas variaciones en el número de este tipo celular.

No obstante la necesidad de seguimiento, o estudios de cronicidad, según Lazarus (1984), es necesaria para poder detectar la aparición de enfermedades somáticas o psíquicas, entendiendo como crónico la alta frecuencia de estresores sobre un extenso período de tiempo. Es pues, deseable la necesidad de llevar a cabo mas análisis seguidos de la misma persona a lo largo del tiempo.

5.2.2.4. Según nivel de neuroticismo y extroversión (cuestionario EPI)

a) Nivel de neuroticismo: como vimos anteriormente, los que tienen mas puntuación en neuroticismo tienen mas número de linfocitos T citotóxicos que los que lo tienen medio o bajo. En este caso podríamos decir lo que expusimos en el capítulo de rasgos de ansiedad, ya que dentro de este constructo derivado del análisis factorial la ansiedad forma parte de él.

b) Nivel de extroversión: en lo que respecta a la extroversión, algunos trabajos, como el de Cohen *et al.*(1999), señalan que el optimismo frente al estrés agudo y mantenido es modulador del sistema inmunológico en lo que respecta a su influencia en las células CD4+ y CD8+, así como a la actividad NK. Los trabajos de Miller *et al.*(1999), relacionan esta asociación entre nivel de extroversión y función NK con la epinefrina y norepinefrina, y concluyen con la afirmación de que la personalidad contribuye de forma notable al buen funcionamiento inmunológico, aspecto que hemos tratado en nuestro estudio con el cuestionario EPI de Eysenck.

5.2.2.5. Según consumo de tabaco

El porcentaje y número de las células CD19+ tienen una media más elevada entre los que fuman con respecto a los no fumadores. También se vio de forma significativa más elevación de linfocitos en el grupo de los más fumadores que en los no fumadores o fumadores moderados, al igual que con el número de células CD4+. Estos resultados son concordantes con los expuestos por otros autores como Wolfe *et al.*(1992), que afirman que el uso del tabaco tiende a incrementar el número de casi todas las células, aunque reduce su funcionalidad, si bien hay un efecto diferencial según el tipo celular (Schwartz, 1994).

No obstante, conviene señalar que estas alteraciones no fueron grandes, o por lo menos no son lo suficientemente profundas como para alterar el estado inmunitario de la muestra elegida, o que se observaran mayor número de infecciones ni mayor presentación de tumores durante el período de recogida de los datos, aunque el seguimiento de la muestra durante un período de tiempo mayor hubiera sido necesario. No obstante, la interpretación de los resultados, al modificarse la inmunidad celular, es difícil en lo que respecta a la salud (Herbert *et al.* ,1993; Weisse *et al.*,1992), aunque en el caso de los muy fumadores hay un descenso en la actividad NK que se ha asociado con más frecuencia en la incidencia de neoplasias en el pulmón (Phillips *et al.* 1985), sobre todo si se asocia con sintomatología de tipo depresivo (Jung *et al.* 1999), que en el caso de nuestro estudio no ocurrió.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. La muestra de pilotos del estudio fue valorada como idónea, en sus rasgos de personalidad, para la función laboral que desempeñan, al ser considerados adecuados para el afrontamiento del estrés. No obstante sería deseable que el rasgo "*Locus de Control*" fuera algo más interno, si consideramos los requerimientos profesionales de este colectivo.
2. El nivel medio de síntomas depresivos y de acontecimientos estresantes fue bajo, lo que junto a una percepción de apoyo social moderada, nos indican del buen afrontamiento del estrés.
3. Los pilotos que puntuaron más alto en el nivel de síntomas depresivos tienen menor porcentaje de células CD4+, aspecto inmunológico importante al ser la población inductora de la defensa celular contra infecciones y neoplasias.
4. El consumo de tabaco en los individuos más fumadores aumentó el número de células CD19+, linfocitos y células CD4+, durante el período del estudio.
5. No se aprecia que el control sobre el entorno, la extroversión, el nivel de acontecimientos vitales y la percepción de apoyo social influyera en los parámetros inmunocelulares estudiados.
6. La ansiedad, valorada a través del factor neuroticismo, aumentó las células T citotóxicas, incrementándose su número a medida que aquella aumentaba. La ansiedad, como rasgo de personalidad, también aumenta la población de linfocitos CD8+, así como las células NK. Se estima que este incremento en dicha población celular, como ocurre en el estrés agudo y la ansiedad que lo acompaña, pueda ser una respuesta defensiva.

7. BIBLIOGRAFIA

7. BIBLIOGRAFIA

Abramson LY, Seligman ME, Teasdale JD. 1978. Learned helplessness in humans: critique and reformulation. *Journal of abnormal psychology*. **87(1)**: 49-74.

Ader R, Cohen N. 1975. Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosomatic medicine*. **37(4)**: 333-340.

Ader R, Cohen N, Felten D. 1995. Psychoneuroimmunology: Interactions between the nervous system and the immune system. *The lancet*. **345(8942)**: 99-103.

Ader R, Felten D, Cohen N. 1990. Interactions between the brain and the immune system. *Annual review of pharmacology and toxicology*. **30**: 561-602.

Ader R, Cohen N. 1992. Conditioned immunopharmacologic effects on cell-mediated immunity. *International journal of immunopharmacology*. **14(3)**: 323-327.

Ader R, Felten DL, COHEN N. 1991. *Psychoneuroimmunology*. Second Edition. Academic Press. 849-867.

Alonso Fernandez F. 1986. Cuestionario estructural tetradimensional para la depresión (CET-DE). TEA S.A. Madrid.

Alvarez-Mon M, Kehrl JH, Fauci AS. 1985. A Potencial role for a adrenocorticotropin in regulating human B lymphocyte funtion. *The journal of immunology*. **135(6)**: 3823-3826.

Amat J, Torres AR, Lechin F. 1993. Differential effect on footshock stress on humoral and cellular immune responses of the rat. *Life sciences*. **53(4)**: 315-322.

Andreoli A, Taban CH, Garrone G. 1989. Stress, depression, immunité:nouvelles perspectives de recherche dans le domaine de la Psycho-Immunologie. *Annales medico-*

psychologiques. **147(1)**: 35-46.

Arnetz BB, Wasserman J, Petrini B, Brenner SO, Levi L, Everoth P, Salovaara H, Hjelm R. 1987. Immune function in unemployed women. *Psychosomatic medicine*. **49(1)**: 3-12.

Bachen EA, Manuck SB, Marsland AL, Cohens S, Malkoft SB, Muldoon MF, Rabin BS. 1992. Lymphocyte subset and cellular immune responses to a brief experimental stressor. *Psychosomatic medicine*. **54(6)**: 673-679.

Baker GH. 1987. Psychological factor and immunity. *Journal of psychosomatic research*. **31(1)**: 1-10.

Band PR, Spinelli JJ, Vincent TY, Moody J, Gallaguer RP. 1990. Cancer incidence in a cohort of commercial airline pilots. *Aviation, space and environmental medicine*. **61(4)**: 299-302.

Bandura A, Taylor CB, Williams SL, Mefford M, Barchas JD. 1985. Catecholamine secretion as a function of perceived coping self-efficacy. *Journal of consulting and clinical psychology*. **53(3)**: 406-414.

Barone RP, Caren LD. 1984. The immune system: effects of hipergravity and hypogravity. *Aviation, space and environmental medicine*. **55(11)**: 1063-1068.

Bartrop RW, Luckhurst E, Lazarus L, Kiloh LG, Penny R. 1977. Depressed lymphocyte function after bereavement. *The lancet*. **16: 1(8016)**. 834-836

Batuman OA, Sajewski D, Ottenweller JE, Pitman DL, Natelson BH. 1990. Effects of respected stress on T cell numbers and function in rats. *Brain, behaviour and immunity*. **4(2)**: 105-117.

- Bauer ME, Vedhara K, Perks P, Wilcock GK, Lightman SL, Shanks N. 2000. Chronic stress in caregivers of dementia patients is associate with reduced lymphocyte sensitivity to glucocorticoids. *Journal of neuroimmunology*. **103(1)**: 84-92.
- Bell RA, LeRoy JB, Stepvenson JJ. 1982. Evaluating the mediating effects of social support upon life events and depressive symptoms. *Journal of community psychology*. **10(4)**: 325-340.
- Berczi I. 1998. The stress concept and neuroimmuneregulation in modern biology. *Annals of New York academy of sciences*. **30(851)**: 3-12.
- Bermudez J. 1983. Modelo interactivo de ansiedad: implicaciones y constatación empírica. *Revista de psicología general y aplicada*. **38(6)**: 1003-1030.
- Bernardo Arroyo B, Roca Bennasar R. 1998. Trastornos de la personalidad: evaluación y tratamiento. Masson. 60-61.
- Biselli R, Le Moli S, Matricardi PM, Farrace S, Fattorossi A, Nisini R, D'Amelio R. 1991. The effects of hypobaric hypoxia on specific B cell responses following immunitation in mice and human. *Aviation, space and environmental medicine*. **62(9Pt1)**: 870-874.
- Biselli R, Stefano Farrace, D'Amelio R, Fattorossi A. 1993. Influence of stress on lymphocyte subset distribution. A flow cytometric study in young student pilots. *Aviation, space and environmental medicine*. **64(2)**: 116-120.
- Blalock JE. 1989. A molecular basis for bidirectional Communications between the immune and neuroendocrine system. *Physiological reviews*. **69(1)**: 1-32.
- Bolger N, De Longis A, Kessler RC, Schilling EA. 1989. Effects of daily stress on negative mood. *Journal of personality and social psychology*. **57(5)**: 808-817.

Bolton W, Oatley K. 1987. A longitudinal study of social support and depression in unemployed men. *Psychological medicine*. **17(2)**: 453-460.

Bonneau RH, Sheridan JF, Feng NG, Glaser R. 1991. Stress-induced effects on cell-mediated innate and adaptative memory components of the murine immune response to herpes simplex virus infection. *Brain, behaviour and immunity*. **5(3)**: 274-95.

Bonneau RH, Sheridan JF, Feng NG, Glaser R. 1991. Stress-induced suppression of herpes virus(HSV) specific cytotoxic T lymphocyte and NK cell activity and enhancement of acute pathogenesis following local HSV infection. *Brain, behaviour and immunity*. **5(2)**: 170-192.

Borrella P, Bargellini A, Rovesti S, Pinelli M, Vivoci R, Solfrini V, Vivoli G. 1999. Emotional stability, anxiety and natural killer activity under examination stress. *Psychoneuroendocrinology*. **24(6)**: 613-627.

Braby CD, Muir HC, Don Harris. 1991. The development of working model of flight crew underload. In: Eric Farmer (editor). *Stress and Error in Aviation*. Vol. II. 35-52. Areburg Technical.

Brahmi Z, Thomas JE, Park M, Dowdeswell IR. 1985. The effect of acute exercise on natural killer cell activity of trained and sedentary human subjects. *Journal of clinical immunology*. **5(5)**: 321-328.

Brenner MH. 1979. Mortality and the national economy. *The lancet*. **2(8142)**: 568-573.

Brohee D, Vanhaeverbecek M, Kennes B, Neve P. 1990. Leukocyte and lymphocyte subsets after a short pharmacological stress by intravenous epinephrine and hydrocortisone in healthy humans. *The International journal of neuroscience*. **53(2-4)**: 53-62.

Brosschot JF, Godaert GL, Benschop RJ, Olf M, Ballieux RE, Heijnen CJ. 1998.

Experimental stress and immunological reactivity: a closer look at perceived uncontrollability. *Psychosomatic medicine*. **60(3)**: 359-361.

Brown GM, Harris T. 1978. Social origins of depression: a reply. *Psychological medicine*. **8(4)**: 577-588.

Brown GM, Cleghorn JM, Ettigi PG, Brown P. 1981. Hormonal markers in schizophrenia and depression. In: Urdina PV, Singhad RD (editores). Neuroendocrine regulation and altered behaviour. Croom Helm. London.

Brown GW, Andrews B, Harris T, Adler Z, Bridge L. 1986. Social support, self-esteem and depression. *Psychological medicine*. **16(4)**: 813-831.

Bruhn JG, Philips BU. 1984. Measuring Social Support: A synthesis of current approaches. *Journal of behavioral medicine*. **7(2)**: 151-169.

Cacabelos R. 1991. Función neuroinmune en los trastornos mentales. *Anuario psiquiátrico* **2**: 135-154.

Cacabelos R. 1989. Neuroinmunoendocrinología: neuroregulación peptidérgica de la respuesta inmune y acciones intersistémicas. *Endocrinología*. **36(10)**: 418-425.

Canon WB. 1932. The wisdom of the body. Norton. New York.

Caren LD, Mendel AD, Nunes JA. 1980. Effect of a simulated weightlessness on the immune system in rats. *Aviation, space and environmental medicine*. **51(3)**: 251-256.

Castanon N, Dulluc J, Le Moal M., Mormede P. 1992. Prolactine as a link between behavioral and immune differences between the roman rat lines. *Physiology and behaviour*. **51(6)**: 1235-1241.

Castillón JJ, Campo López C, Linares Fernández JL, Pericay Hosta JM, Tejedor Azpeitia MC. 1984. Eventos vitales y patología: elaboración de un cuestionario de cambios vitales adaptado a la población española. *Actas luso españolas de neurología y psiquiatría*. **12-1**: 55-63

Chandra RK. 1992. Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects. *The lancet*. **340(8828)**: 1124-1127.

Chrousos GP, Gold PW. 1992. The concept of stress and system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *Journal of the american medical association*. **267(9)**: 1244-1252.

Cocke R, Moynihan JA, Cohen N, Grota LJ, Ader R. 1993. Exposure to non specific alarm chemosignals alters immune responses in BAES/mices. *Brain, behaviour and immunology*. **7(1)**: 36-46.

Coe CL. 1993. Psychological factors and immunity in non humans primates: a review. *Psychosomatic medicine*. **55(3)**: 298-308.

Cogoli A, Valluchi M, Mueller M, Briegleb W. 1980. Effects of hypogravity on human lymphocyte activation. *Aviation, space and environmental medicine*. **51(1)**: 29-34.

Cohen S, Willis TA. 1985. Stress, social support and the buffering hypothesis. *Psychological bulletin*. **98(2)**: 310-357.

Cohen F, Kearney KA, Zegans LS, Kemeny ME, Neuhaus JM, Stites DP. 1999. Differential immune system changes with acute and persistent stress for optimistic v.s. pessimists. *Brain, behaviour and immunology*. **13(2)**: 155-174.

Conde V, Franch JI. 1984. Escalas de evaluación comportamental para la cuantificación de

la sintomatología psicopatológica en los trastornos angustiosos y depresivos. Publicación de Upjohn. Madrid.

Connor TJ, Leonard BE. 1998. Depression, stress and immunological activations: the role of cytokines in depressive disorders. *Life sciences*. **62(7)**: 583-606.

Dantzer R. 1997. Stress and immunity: what have we learned from psychoneuroimmunology?. *Acta physiologica scandinavica*. Suppl. **640**: 43-6.

Dantzer R, Keith W. Kelley. 1989. Stress and immunity: an integrated view of relationships between the brain and the immune system. *Life sciences*. **44(26)**: 1995-2008.

Darko Denis F. 1986. A brief tour of Psychoneuroimmunology. *Annals of allergy*. **57(4)**:233-239.

Decker JL, Malome DG, Haraoui B, Wahl S, Schreiber L, Klippel JH, Steinberg AD, Wilder RL. 1984. Rheumatoid arthritis: evolving concepts of pathogenesis and treatment. *Annals of internal medicine*. **101(6)**: 810-824.

Del Rey A, Besedovsky H, Sorkin E, Dinarello CA. 1987. Interleukin-1 and glucocorticoid hormones integrate an immunoregulatory feedback circuit. *Annals of New York academy of sciences*. **496**: 85-90.

Dhabhar FS. 1998. Stress induced enhancement of cell mediated immunity. *Annals of New York academy of sciences*. May 1, **840**: 359-372.

Dohrenwend BS, Martin JL. 1979. Personal versus situational determination of anticipation and control of the occurrence of stressful live events. *American journal of community psychology*. **7(4)**: 453-468.

Dorian B, Garfinkel P, Brow G, Shore A, Gladman D, Keystone E. 1982. Aberrations in

lymphocyte subpopulations and function during psychological stress. *Clinical and experimental immunology*. **50(1)**: 132-138.

Dubos R. 1965. Social determinants of medical knowledge. *Journal of the American medical association*. **194(13)**: 1371-1373.

Dunn Adrian J. 1989. Psychoneuroimmunology for the Psychoneuroendocrinologists: a review of animal studies of nervous system-immune system interactions. *Psychoneuroendocrinology*. **14(4)**: 251-274.

Durnova GN, Kaplansky AS, Portugalov VV. 1976. Effect of a 22 days spaceflight on lymphoid organs of rats. *Aviation, space and environmental medicine*. **47(6)**: 588-591.

Easterbrook JA. 1959. The effect of emotion on cue utilization and organization of behaviour. *Psychological review*. **66**: 183-201.

Eglezos A, Andrews PV, Boyd RL, Helme RD. 1991. Modulation of the immune response by tachykinins. *Immunology and cell biology*. **69(Pt4)**: 285-294.

Endler NS, Parker JD. 1990. Stress and anxiety: conceptual and assessment issues. *Stress medicine*. **6**: 243-248.

Evans P, Bristow M, Huckle Bridge F, Clow A, Walters N. 1993. The relationships between secretory immunity, mood and life-events. *The British journal of clinical psychology*. **32(Pt2)**: 227-236.

Evans DL, Leserman J, Pedersen CA, Golden RN, Lewis MH, Folds JA, Howard Ozer. 1989. Immune correlates of stress and depression. *Psychopharmacology bulletin*. **25(3)**: 319-324.

Eysenck HJ. 1982. A model for personality. Oxford University Press.

Eysenck HJ, Eysenck SB. 1990. Cuestionario de personalidad EPI. Ediciones TEA S.A. Madrid.

Eysenck HJ. 1970. Fundamentos biológicos de la personalidad. Editorial Fontanella. Barcelona.

Fabris N. 1992. Biomarkers of aging in the neuroendocrine immune domain. Time for a new theory of aging. *Annals of New York academy of sciences*. **21(663-P)**: 335-348.

Farrar WL, Hill JM, Harel-Bellan A, Vinocour M. 1987. The immune logical brain. *Immunological review*. **100**: 361-378.

Felten DL, Felten SY, Bellinger DL, Carlson SL, Ackerman KD, Madden KS, Olschowki JA, Shmuel Livna. 1987. Noradrenergic sympathetic neural interactions with the immune system: structure and function. *Immunological review*. **100**: 225-260.

Fernández A, González MA, Lasa A. 1996. Valoración de acontecimientos vitales: revisión de escalas para uso clínico e investigación. *Psiquis*. **17(5)**: 238-244.

Fischer CL, Daniels JC, Levin SL, Kimzey SL, Cobb EK, Ritzman WE. 1972. Effects of spaceflight environment on man's immune system: lymphocyte counts and reactivity. *Aerospace medicine*. **43(10)**: 1122-1125.

Flannery RB, Dow Wieman. 1989. Social support, life stress and psychological distress: an empirical assessment. *Journal of clinical psychology*. **45(6)**: 867-872.

Fox BH. 1981. Psychosocial factors in human cancer. In: Ader R (Editor). *Psychoimmunology*. Academic Press. New York.

Fuchs BA, Albright JW, Albright JF. 1988. Beta-adrenergic receptors on murine

lymphocytes: density varies with cell maturity and lymphocyte subtype and is decreased after antigen administration. *Cellular immunology*. **114(2)**: 231-245.

Fuchs BB, Medvedev AE. 1993. Countermeasures for ameliorating in-flight immune dysfunction. *Journal of leukocyte biology*. **54(3)**: 245-252.

Furnham A. 1984. Extraversion, sensation seeking, stimulus screening and type A behavior pattern. The relationship between various measures of arousal. *Personality and individual differences*. **5(2)**: 133-140.

Gander PH, Grete Mynre, Curtis Graeber R, Andersen HT, Lauber JK. 1989. Adjustment of sleep and the circadian temperature rhythm after flights across nine time zones. *Aviation, space and environmental medicine*. **60(8)**: 733-743.

Gannon L, Lynn Pardie. 1989. The importance of chronicity and controllability of stress in the context of stress illness relationships. *Journal of behavioral medicine*. **12(4)**: 357-372.

Gatti G, Cavallo R, Sartori ML, Del Ponte D, Masera R, Salvadori A, Carignola R, Angeli A. 1987. Inhibition by cortisol of human natural killer activity. *Journal of steroid biochemistry*. **26(5)**: 49-51.

Gilman SC, Schwarz JM, Milner RJ, Bloom FF, Felman JD. 1982. Beta-endorphin enhances lymphocyte proliferative responses. *Proceedings of national academy of sciences of USA*. **79(13)**: 4226-4230.

Glaser R, Kiecolt-Glaser J, Sieicher CE, Holliday JE. 1985. Stress, loneliness and changes in herpes virus latency. *Journal of behavioral medicine*. **8(3)**: 249-260.

Glaser R, Pearson GR, Jones JF, Hillhouse J, Kennedy S., Mao HY, Kiecolt-Glaser JK. 1991. Stress-related activation of Epstein-Barr virus. *Brain, behaviour and immunology*. **5(2)**: 219-32.

Gmünder FK, Konstantinova I, Cogoli A, Lesnyak A, Bogomolov W, Grachov AW. 1994. Cellular Immunity in cosmonauts during long duration spaceflight on board the orbital MIR Station. *Aviation, space and enviromental medicine*. **65(5)**: 419-423.

González de Rivera JL. 1993. Estrés y ansiedad. *Focus on psychiatry*. **2**: 28-33.

González de Rivera JL, Morera A. 1983. La valoración de sucesos vitales. Adaptación española de la escala de Rahe y Holmes. *Psiquis*. **1**: 20-25.

Goodkin K, Fuchs I, Feaster D, Leeka J, Rishel DD. 1992. Life stressors and coping style associated with immune measures in HIV-1 infection:a preliminary repport. *International journal of psychiatry in medicine*. **22(2)**: 155-72.

Gould CL, Lyte M, Williams A, Mandel AD, Sonnenfeld G. 1987. Inhibited interfero-gamma but normal interleukin-3 production from rats on the space Shuttle. *Aviation, space and environmental medicine*. **58(10)**: 983-986

Gray AB, Smart YC, Telford RD, Weidemann MJ, Robert TK. 1992. Anaerobic exercise causes transient changes in leukocyte subsets and IL-2 expression. *Medicine and science in sports*. **24(12)**: 1332-1338.

Green RG. 1985. Stress and accidents. *Aviation, space and environmental medicine*. **56(7)**: 638-641.

Hazum E, Chanf KJ, Cuatrecasas P. 1979. Specific non-opiate receptor for beta-endorphin. *Science*. **205(4410)**: 1033-1035.

Heijnen CJ, Crioet G, Zijlstra J, Ballieux RE. 1985. Modulation of lymphocyte funtion by endorphins. *Annals of New York academy of sciences*. **496**: 162-165.

Hellstrand K, Svante Hermodsson, Örjan Strannegård. 1985. Evidence for a beta-adrenoreceptor mediated regulation of human natural killer cells. *The journal of immunology*. **134(6)**: 4095-4099.

Herbert TB, Cohen S. 1993. Stress and immunity in humans: a meta-analytic review. *Psychosomatic medicine*. **55(4)**: 364-379.

Herbert TB, Cohen S. 1993. Depression and immunity: a meta-analytic review. *Psychological bulletin*. **113(3)**: 472-486.

Hickie I, Bennet B, Lloyd A., Martin N. 1999. Complex genetic and environmental relationships between psychological distress, fatigue and immune functioning: a twin study. *Psychological medicine*. **29(2)**: 269-277.

Hockey GR, Briner RB, Tattersall AJ, Wiethoff M. 1989. Assessing the impact of computer workload on operator stress: the role of system controllability. *Ergonomics*. **32(11)**: 1401-1418.

Holmes T, Rahe R. 1967. The social readjustment rating scale. *Journal of psychosomatic research*. **11(2)**: 213-218.

Hurst MW, Jenkins CD, Rose RM. 1978. The assessment of life change stress: a comparative and methodological inquiry. *Psychosomatic medicine*. **40(2)**: 126-141.

Inostroza I, Teschemacher HJ, Mueller-Eckhardt C. 1987. Receptores opioides y sistema inmunitario. *Immunología*. **6(3)**: 11-16.

Irwin MR, Hauger. 1988. Adaptation to chronic stress: temporal pattern of immune and neuroendocrine correlates. *Neuropsychopharmacology*. **1(3)**: 239-243.

Irwin M. 1993. Brain corticotropin releasing hormone and interleukin-1-beta induced suppression of specific antibody production. *Endocrinology*. **133(3)**: 1352-1360.

Irwin M, Patterson T, Smith TL, Caldwell C, Brown SA, Gillin JC, Grant I. 1990. Reduction of immune function in life stress and depression. *Biological psychiatry*. **27(1)**: 22-30.

Irwin M, Daniels M, Bloom ET, Smith TC, Weiner H. 1987. Life events depressive symptoms and immune function. *American journal of psychiatry*. **144(4)**:437-441.

Jefferies WM. 1991. Cortisol and Immunity. *Medical hypotheses*. **34(3)**: 198—208.

Johnson EO, Kamilaris TC, Chrousos GP, Gold PW. 1992. Mechanisms of stress:dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis. *Neuroscience and biobehavioral reviews* **16(2)**: 115-130.

Jung W, Irwin M. 1999. Reduction of natural killer cytotoxic activity in major depression: interaction between expression and cigarette smoking. *Psychosomatic medicine*. **61(3)**: 263-270.

Kaplan HI, Sadock BJ. 1995. Comprehensive textbook of Psychiatry. Vol.2. Williams and Wilkins. 1545-1559.

Kaufmann SH. 1990. Heat shock proteins and the immune response. *Immunology today*. **11(4)**: 129-36.

Kiecolt-Glaser JK, Garner W, Speicher CE, Penn G, Glaser R. 1984. Psychosocial modifiers of immunocompetence in medical students. *Psychosomatic medicine*. **46(1)**:7-14.

Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Shuttleworth EC, Dyer CS, Ogrocki P, Speicher CE. 1987. Chronic stress and immunity in family caregivers of Alzheimer's disease victims. *Psychosomatic medicine*. **49(5)**: 523-535.

Kiecolt-Glaser JK, Cacioppo JT, Walarkey WB, Glaser R. 1992. Acute psychological stressors and short term immune changes: what, why, for whom and to what extent? *Psychosomatic medicine*. **54(6)**: 680-685.

Kimzey SL, Johnson PC, Ritzman SE, Mengel CE. 1976. Hematology and immunology studies: the second manned skylab mission. *Aviation, space and environmental medicine*. **47(4)**: 383-390.

Klein F, Lemaire V., Sandi C, Vitiello S, Jos Van Der Logt, Laurent PE, Neveu P, Le Moal M, Mormede P. 1992. Prolonged increase of corticosterone secretion by chronic social stress does not necessarily impair immune functions. *Life sciences*. **50(10)**: 723-731.

Klokke M, Secher NH, Matzen S, Pedersen BK. 1993. Natural Killer cell activity during head-up tilt induced central hypovolemia in humans. *Aviation, space and environmental medicine*. **64(12)**: 1128-1132.

Kronfol Z, Silva J, Gardner R, Dembinsky S, Carroll BJ. 1983. Impaired lymphocyte function in depressive illness. *Life sciences*. **33(3)**: 241-247.

Kusnecov AW, Rabin BS. 1993. Inescapable footshock exposure differentially alters antigen and mitogen stimulated spleen cell proliferation in rats. *Journal of neuroimmunology*. **44(1)**: 33-42.

Lacey K, Zaharia MD, Griffiths J, Ravindran AV, Merali Z, Anisman H. 2000. A prospective study of neuroendocrine and immune alterations associated with the stress of an oral academic examination among graduate students. *Psychoneuroendocrinology*. **25(4)**: 339-356.

- Lader MH. 1971. Society, stress and disease. In: Levi L(editor). Oxford University Press.
- Landay AL, Jessop C, Lennette ET, Levy JA. 1991. Chronic fatigue syndrome: clinical condition associated with immune activation. *The Lancet*. **338(8769)**: 707-712
- Landmann RM, Muller FB, Perini C, Wesp M, Erne P, Buhler FR. 1984. Changes of immunoregulatory cells induced by psychological and physical stress: relationship to plasma catecholamines. *Clinical and experimental immunology*. **58(1)**: 127-135.
- Lazarus RS. 1984. Puzzles in the study of daily hassles. *Journal of behavioral medicine*. **7(4)**: 375-389.
- Lazarus RS. 1966. Psychological stress and the coping process. Mac Graw-Hill. New York.
- Lazarus RS, Folkman S. 1984. Stress, appraisal and coping. Springer-Verlag Publishing. New York.
- Lee DJ, Meehan RT, Robinson C, Mabry TR, Smith ML. 1992. Immune responsiveness and risk of illness in U.S. Air Force Academy Cadets during basic cadet training. *Aviation, space and environmental medicine*. **63(6)**: 517-523.
- Lefcourt HM. 1981. Research with the Locus of Control construct. Assessment methods. Academic Press. Vol.I. New York.
- Levi L. 1971. Society, Stress and Disease. Oxford University Press.
- Levy SM, Fernstrom J, Herberman RB, Whiteside T, Lee J, Ward M, Massoudi M. 1991. Persistently low natural killer cell activity and circulating levels of plasma beta-endorphin risk factors for infectious disease. *Life sciences*. **48(2)**: 107-116.

- Locke SE, Kraus L, Leserman J, Hurst MW, Heisel JS, Williams RM. 1984. Life change stress, psychiatric symptoms and natural killer cell activity. *Psychosomatic medicine*. **46(5)**: 441-453.
- Lu ZW, Ravindraw AV, Meraci Z, Anisman H. 1998. Influence of a psychogenic and neurogenic stressors on several indices of immune functioning in different strain of mice. *Brain, behaviour and immunology*. **12(1)**: 7-22.
- Luczak H. 1991. Work under extreme conditions. *Ergonomics*. **34(6)**: 687-720.
- Lumpkin MD. 1987. The regulation of ACTH secretion by IL-1. *Science*. **238(4826)**: 452-454.
- Lyte M, Nelson SG, Thompson ML. 1990. Innate and adaptive responses in a social conflict paradigm. *Clinical immunology and immunopathology*. **57(1)**: 137-147.
- Maes M, Van Bockstaele DR, Gastel A, Song C, Schotte C, Neel H, De Meester I, Scharpe S, Janca A. 1999. The effects of psychological stress on leukocyte subset distribution in humans: evidence of immune activation. *Neuropsychobiology*. **39(1)**: 1-9.
- Maddison D, Viola A. 1968. The health of widows in the year following bereavement. *Journal of psychosomatic research*. **12**: 297-306.
- Maes M, Bosmans E, Suy E, Vandervorst C, Jonckheere C., Raus J. 1990. Immune disturbances during major depression: upregulated expression on interleukin-2 receptors. *Neuropsychobiology*. **24(3)**: 115-120.
- Manie S, Konstantinova I, Breittmayer JP, Ferrva B, Schaffar L. 1991. Effects of long duration spaceflight on human T lymphocyte and monocyte activity. *Aviation, space and environmental medicine*. **62(12)**: 1153-1158.

Mann JJ, Brown RP, Halper JP, Sweeney JA, Kocsi JH, Stokes PE, Bilezikian JP. 1985. Reduced sensitivity of lymphocyte beta-adrenergic receptors in patients with endogenous depression and psychomotor retardation. *New england journal of medicine*. **313(12)**: 715-720.

Marsland AL, Herbert TB, Muldoon MF, Bachen EA, Patterson S, Cohen S., Rabin B, Manuck SB. 1997. Lymphocyte subset redistribution during acute laboratory stress in young adults: mediating effects of hemoconcentration. *Health psychology*. **16(4)**: 341-348.

Mason JW. 1968. A review of psychoendocrine research on the pituitary-adrenal cortical system. *Psychosomatic medicine*. **30(5)**:Suppl: 576-607.

McCain HW, Lamster IB, Bozzone JM, Garbic JT. 1982. Beta-endorphins modulates human immune activity via non-opiate receptor mechanism. *Life sciences*. **31(15)**: 1619-1624

Mathews PM, Froelich CJ, Sibbitt WL, Bankhurt AD. 1983. Enhancement of natural cytotoxicity by beta-endorphin. *Journal of immunology*. **130(4)**: 1658-1662.

Meenhan R, Duncan U, Neale L, Taylor G, Muchmore H, Scott N, Ransey K, Smith E, Rock P, Goldblum R. 1988. Alterations in immune system at high altitudes. *Journal of clinical immunology*. **8(5)**: 397-405.

Miller GE, Cohen S, Rabin BS, Skoner DP, Doyle WJ. 1999. Personality and tonic cardiovascular, neuroendocrine and immune parameters. *Brain, behaviour and immunity*. **13(2)**: 109-123.

Mills PJ, Dimsdale JE, Nelesen RA, Dillon E. 1996. Psychologic characteristics associated with acute stressor-induced leukocyte subset redistribution. *Journal of psychosomatic research*. **40(4)**: 417-423.

Motulsky HJ, Insel PA. 1982. Adrenergic receptors in man. *New england journal of*

medicine. **307(1)**: 18-29.

Naliboff BD, Donna Benton, Solomon GF, Morley JE, Fahey JL, Bloom ET, Makinodan T, Gilmore SL. 1991. Immunological changes in young and old adults during brief laboratory stress. *Psychosomatic medicine*. **53(2)**: 121-132.

Ohkoshi H, Asukata I, Maoko Tajima, Kanhachiro Yamamoto, Mitsuo Sasaki, Masaoni Hokari, Toshio Sakai. 1991. The influence of transmeridian flights on human circulating lymphocytes. *Aviation, space and environmental medicine*. **62(1)**: 14-18.

O'Leary Ann. 1990. Stress, emotion and human immune function. *Psychological bulletin*. **108(3)**: 363-382.

Ottaway CA, Husbana AJ. 1992. Central Nervous System influences on lymphocyte migration. *Brain, behaviour and immunity*. **6(2)**: 97-116.

Palmblad J, Petrini B, Wasserman J, Akersted T. 1979. Lymphocyte and granulocyte reactions during sleep deprivation. *Psychosom medicine*. **41(4)**. 273-278.

Pawlikowski M, Zelazowski P, Dohler K, Stephien H. 1988. Effects of two neuropeptides, somatoliberin and corticoliberin on human lymphocyte natural killer activity. *Brain, behaviour and immunity*. **2(1)**: 50-56.

Paykel ES, Prusoff BA, Unlenhuth EH. 1971. Scaling of life events. *Archives of general psychiatry*. **25(4)**: 340-347.

Phillips B, Marshall ME, Brown S, Thompson JS. 1985. Effect of smoking on human natural killer cell activity. *Cancer*. **56(2)**: 2789-2792.

Picano JJ. 1990. Empirical assesment of stress-coping styles in military pilots. *Aviation, space and environmental medicine*. **61(4)**: 356-360.

Rahe RH, Holmes TH. 1968. Life change patterns surrounding illness experience. *Journal of psychosomatic research*. **11(4)**:341.

Reznick AZ. 1989. The cycle of stress. A circular model for the psychobiological response to strain and stress. *Medical hypotheses*. **30(3)**: 217-222.

Riley V. 1981. Psychoneuroendocrine influences on immunocompetence and neoplasia. *Science*. **212(4499)**: 1100-1109.

Rotter JB. 1966. Generalized expectancies for internal versus external control of reinforcement. *Psychological monographs*. **80(1)**: 1-28.

Rowley DA, Kelley WA, Manders JH. 1993. Flow cytometric analysis of lymphocyte surface markers following a 1-6y dose of gamma radiation. *Aviation, space and environmental medicine*. **64(6)**: 528-533.

Russell D, Peplau LA, Cutrona CE. 1980. The revised UCLA loneliness scale: concurrent and discriminant validity evidence. *Journal of personality and social psychology*. **39(3)**: 472-480.

Sandi C, Castro Alamancos MA, Cambroner JC, Bailon C, Guaza C, Borrel J. 1989. Interacciones entre el sistema inmunitario y el sistema neuroendocrino: implicaciones del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. *Archivos de neurobiología*. **52(6)**: 277-286.

Sandi C, Borrell J, Guaza C. 1992. Behavioral factors in stress-induced immunomodulation. *Behavioral brain research*. **48(1)**: 95-98.

Sapolsky RM, Romero LM, Hunck AU. 2000. How do glucocorticoids influence stress response: integrating permissive, suppressive, stimulatory and preparative actions. *Endocrinology review*. **21(1)**: 55-89.

Sapolsky RM, Rivier C, Yamamoto G, Plotsky P, Wylie Vale 1987. Interleukin-1

stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science*. **238(4826)**: 522-524.

Sarason IG, Johnson JH, Siegel JM. 1978. Assessing the impact of life changes. Development of the life experiences survey. *Journal of consulting and clinical psychology*. **46(5)**: 932-946.

Scapgnini V. 1992. Psychoneuroendocrinology: the basis for a novel therapeutic approach in aging. *Psychoneuroendocrinology*. **17(4)**. 411-420.

Schachter S, Singer J. 1962. Cognitive, social and psychological determinants of emotional state. *Psychological review*. **69**: 379-399.

Schaefer H. 1981. Stress and illness. *Fortschritte der medizin*. **99(5)**. 121-122.

Schedlowsky M, Jacobs R, Stratmann G, Richter S, Hadicke A, Tewes G, Wagner TO, Schmidt RE. 1993. Changes of natural killer cells during acute psychological stress. *Journal of clinical immunology*. **13(2)**: 119-126.

Schleifer SJ, Keller SE, Bond RW, Cohen J, Stein M. 1989. Major depressive disorder and immunity. Role of age, sex, severity and hospitalization. *Archives of general psychiatry*. **46(1)**: 81-87.

Schleifer SJ, Keller SE, Meyerson AT, Raskin MJ, Davis KL, Stein M. 1984. Lymphocyte function in major depressive disorder. *Archives of general psychiatry*. **41(5)**: 484-486.

Schleifer SJ, Keller SE, Bond RW, Cohen J, Stein M. 1989. Mayor depressive disorder and immunity. Role of age, sex, severity and hospitalization. *Archives of general psychiatry*. **46(1)**. 81-87.

Schlesinger M, Yodfat Y. 1991. The impact of stressful life events on natural killer cells. *Stress medicine*. **7**: 53-60.

Schmidt DD, Priscilla M. Schmidt, Crabtree BF, Hyun J, Anderson P, Smith C. 1991. The temporal relationship of psychosocial stress to cellular immunity and herpes labialis recurrences. *Family medicine*. **23(8)**: 594-599.

Schwartz J, Weiss ST. 1994. Cigarette smoking and peripheral blood leukocyte differentials. *Annals of epidemiology*. **4(3)**: 236-242.

Seligman ME. 1975. La indefensión. Editorial Debate. 1981

Seligman ME, Abramson LV, Semmel A, Von Baeyer C. 1979. Depressive attributional style. *Journal of abnormal psychology*. **88(3)**: 242-247.

Selye H. 1956. The stress of life. McGraw-Hill. New York.

Shafran SD. 1991. The Chronic fatigue syndrome. *American journal of medicine*. **90(6)**: 730-739.

Sheridan JF, Cathleen Dobbs, Brown D, Zwilling B. 1994. Psychoneuroimmunology: stress effects on pathogenesis and immunity during infection. *Clinical microbiology review* **7(2)**: 200-212.

Sheridan JF, Feng NG, Bonneau RH, Allen CM, Huneycutt BS, Glaser R. 1991. Restraint stress differentially affects anti-viral cellular and humoral immune responses in mice. *Journal of neuroimmunology*. **31(3)**: 245-255.

Shimizu T, Kawamura T, Miyaji C, Oya H, Bannai M, Yamamoto S, Weerasinghe A, Halder RC, Watanabe H, Hatakeyama K. 2000. Resistance of extratimic T cells to stress and the role of endogenous glucocorticoids in stress associated immunosuppression. *Scandianavian journal of immunology*. **5(3)**: 285-292.

- Shu J, Stevenson JR, Znou X. 1993. Modulation of cellular immune responses by cold water swim stress in the rat. *Developmental and comparative immunology*. **17(4)**: 357-71.
- Sieber WJ, Rodin J, Larson L, Ortega S, Cummings N, Levy S, Whiteside T, Herbermann R. 1992. Modulation of human natural killer cell activity by exposure to uncontrollable stress. *Brain, behaviour and immunology*. **6(2)**: 141-156.
- Silver RC, Wortman CB, Klos PS. 1982. Cognitions, affect and behaviour following uncontrollable outcomes: a response to current human helplessness research. *Journal of personality*. **50(4)**. 480-514.
- Simmel EC, Cerkovnik M, McCarthy JE. 1989. Sources of stress affecting pilot judgment. *Aviation, space and environmental medicine*. **60(1)**: 53-55.
- Sloan SJ, Cooper CL. 1985. The impact of live events on pilots: an extension of Alkov's approach. *Aviation, space and environmental medicine*. **56(10)**. 1000-1003.
- Snyder BK, Klaus J, Roghmann, Sigal LH. 1990. Effects of stress and other biological and psychosocial factors on primary antibody response. *Journal of adolescent health care*. **11(6)**: 472-479.
- Solomon FG. 1969. Emotion, stress, the central nervous system and immunity. Second conference on psychophysiological aspects of cancer. In: Bahnson CB (editor). *Annals of New York academy of sciences*. **164(2)**: 335-343.
- Solomon Z, Mikulincer M, Habershaim N. 1990. Life events, coping strategies, social resources and somatic complaints among combat stress reaction casualties. *British journal of medical psychology*. **63(Pt2)**: 137-148.
- Song C, Leonard BE. 2000. *Fundamentals of Psychoneuroimmunology*. Willey and Sons LTD. England.

Sonnenfeld G., Mandel Adrian D, Konstantinova IV, Taylor GR, Perry WD, Wellhausen SR, Lesnyart AT, Fuchs BB. 1990. Effects of spaceflight on levels and activity of immune cells. *Aviation, space and enviromental medicine*. **61(7)**: 648-653.

Spielberger CD, Gorsulh RL, Lushene RE. 1988. Cuestionario de ansiedad estado-rasgo(STAI). Ediciones TEA S.A. Madrid.

Stephen J. Sloan, Cary L. Cooper. 1985. The impact of life events on pilots:an extension of Alkov´s approach. *Aviation, space and enviromental medicine*. **56(10)**: 1000-1003.

Strausbaugh H, Irwin M. 1992. Central corticotropin releasing hormone reduces cellular immunity. *Brain, behaviour and immunity*. **6(1)**: 11-7.

Sullivan DA, Vaerman JP, Soo C. 1993. Influence of severe protein malnutricion on rat lacrimal, salivary and gastrointestinal immune expression during development adulthood and ageing. *Immunology*. **78(2)**. 308-317.

Taylor GR, Dardano JR. 1983. Human cellular reponsiveness following spaceflight. *Aviation, space and enviromental medicine*. **54:(12 Pt2)**. S55-S59.

Taylor GR, Neale LS, Dardano JR. 1986. Immunologic analysis of U.S. space Shuttle crewmembers. *Aviation, space and environmental medicine*. **57(3)**: 213-217.

Thackray RI. 1981. The stress of boredom and monotony. A consideration of the evidence. *Psychosomatic medicine*. **43(2)**. 165-176.

Ursin H. 1982. The search of stress markers. *Scandinavian journal of psychology*. Suppl.1. 165-169.

Ursin H, Mykletun R, Tonder O, Vaernes R, Relling G, Isaksen E, Hurison R. 1984. Psychological stress factor and concentrations of immunoglobulins and complement

components in humans. *Scandinavian journal of psychology*. **25(4)**: 340-347.

Valdés M, Tomás de Flores. 1985. Psicobiología del estrés. Editorial Martínez Roca. Barcelona.

Van Rood YR, Bogaars M, Goulmy E., Van Houwelingen HC. 1993. The Effects of stress and relaxation on the “in vitro” immune response in man: a meta-analytic study. *Journal of behavioral medicine*. **16(2)**: 163-181.

Veiel HO. 1987. Buffer effects and threshold effects: an alternative interpretation of non linearities in the relationship between social support, stress and depression. *American Journal of community psychology*. **15(6)**. 717-740.

Veiel HO. 1985. Dimensions of social support: a conceptual framework for research. *Social psychiatry*. **20(4)**. 156-162.

Vieta E, Martínez de Osaba MJ, Nieto E, Gastó C. 1993. Papel del factor liberador de la corticotropina en la regulación de mecanismos psicofisiológicos y en la fisiopatología de los trastornos afectivos. *Focus on psychiatry*. **3**: 59-64.

Wagner BM. 1990. Major and daily stress and psychopathology: on the adequacy of the definitions and methods. *Stress medicine*. **6**: 217-226.

Weigent DA, Blalock JE. 1987. Interactions between the neuroendocrine and immune system: common hormones and receptors. *Immunological review*. **100**: 79-108.

Weiss JM, Syamk Sundar, Becker KJ, Cierpiac MA. 1989. Behavioral and neural influences on cellular immune responses: effects of stress and interleukin-1. *Journal of clinical psychiatry*. **50(5)**: Suppl. 43-53.

Weisse CS, Pato CN, McAllister CG, Littman R, Breier A, Steven M Paul, Andrew Baum.

1990. Differential effects of controllable and uncontrollable acute stress on lymphocyte proliferation and leukocyte parameters in humans. *Brain, behaviour and immunity*. **4(4)**: 339-351.

Weisse CS. 1992. Depression and immunocompetence: a review of the literature. *Psychological bulletin*. **111(3)**: 475-489.

Westermann J, Pabst R. 1990. Lymphocyte subsets in the blood: a diagnostic window on the lymphoid system. *Immunology today*. **11(11)**: 406-410.

Wichman H, Ball J. 1983. Locus of Control, self-serving biases and attitudes towards safety in General Aviation pilots. *Aviation, space and environmental medicine*. **54(6)**. 507-510.

Wiedenfeld SA, O'Leary A, Bandura A, Brown S, Levine S, Raska K. 1990. Impact of perceived self-efficacy in coping with stressors on components of the immune system. *Journal of personality and social psychology*. **59(5)**. 1082-1094.

Wolfe WH, Judson C Miner, Michalek JE. 1992 Immunological parameters in current and former U.S. Air Force Personnel. AGARD Conference Proceedings 518 (NATO). 12-1 - 12-5.

Wood PS, Karol MH, Kusnecov AN, Rabin BS. 1993. Enhancement of antigen specific humoral and cell-mediated immunity by electrical footshock stress in rats. *Brain, behaviour and immunity*. **7(2)**: 121-134.

Wybran J. 1985. Enkephalins and endorphins modifiers the immune system: present and future. *Federation proceedings*. **44(1Pt 1)**: 92-94.

Zakowsky SG, McAllister CG, Deal M, Baum A. 1992. Stress, reactivity and immune function in healthy men. *Health psychology*. **11(4)**: 223-232.

Zuckerman M. 1984. Sensation seeking: a comparative approach to a human trait. *Behavioral and brain sciences*. **7**: 413-471.

8. ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

ANOVA-1: análisis de la varianza de un factor

AVE: acontecimientos vitales estresante

CD: marcador linfocitario (“*cluster designation*”)

CET-DE: cuestionario tetradimensional para la depresión

CIMA: Centro de Instrucción de Medicina Aeroespacial

CMV: citomegalovirus

Con A: concanavalina A

CRH: hormona estimulante de la corticotropina

E: extroversión

EBV: virus de Epstein-Barr

EPI: inventario de personalidad de Eysenk

FITC: isotiocianato de floreceína

GH: hormona del crecimiento

HSV: herpes virus

Ig: inmunoglobulina

IL: interleuquina

LES: escala de experiencias vitales (“*life experiences survey*”)

N: neuroticismo

NK: células asesinas (“*natural killer*”)

N.S.: no significativo

PE: ficoeritrina

PHA: fitohemaglutinina A

PUP: cuestionario de eventos vitales estresantes de Paykel

ROLE: cuestionario de eventos vitales (“*review of life experiences*”)

S: sinceridad

s.d.: desviación típica

SER: escala de experiencias vitales recientes (“*schedule of recient experiences*”)

SRRS: escala de ajuste social (“*social readjustment scale*”)

STAI: cuestionario de ansiedad estado-rasgo de Spielberger

TNF: factor necrótico tumoral

TSH: hormona estimulante del tiroides

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

x: media