

ESTRÉS, SALUD MENTAL Y CAMBIOS INMUNOLÓGICOS EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS

Leticia Guarino¹, Ismael Gavidia, Mariemma Antor y Henry Caballero
Universidad Simón Bolívar (Venezuela)

Resumen

El presente trabajo tuvo como objetivo evaluar la relación entre el estrés, la salud mental y los cambios inmunológicos en estudiantes universitarios. La muestra estuvo conformada por 20 estudiantes del primer año de la Universidad Simón Bolívar (12 hombres, 8 mujeres, edad media =17,20) quienes fueron evaluados al inicio del período académico y en el período de exámenes (7 semanas más tarde) mediante instrumentos de autoinforme para medir variables psicosociales e inmunofenotipaje para los indicadores inmunológicos. Comparando las puntuaciones, se encontró que los niveles de intensidad del estrés, disfunción social, somatización y del porcentaje de células HLA-DR⁺ aumentaron significativamente durante los exámenes. Paralelamente, se observaron disminuciones significativas en porcentajes y números totales de linfocitos, linfocitos T, células NK, células CD8⁺ y número de células CD4⁺. Los análisis de correlación entre las variables psicosociales e inmunológicas en el período de alta demanda académica mostraron relaciones significativas entre la interleukina-1, algunos porcentajes de células inmunológicas y las variables psicosociales. Estos resultados sugieren cambios inmunológicos asociados a mayores niveles de estrés y deterioro de la salud mental.

PALABRAS CLAVE: *Estrés, salud mental, psiconeuroinmunología.*

Abstract

The purpose of this research was to assess the relationship among stress, mental health and immunological changes in college students. The sample was composed by 20 first year's students from Simon Bolivar University, Venezuela, (12 males, 8 females, mean age =17.20), who were evaluated at the beginning of the term and during the examination period (7 weeks later). Self-reporting questionnaires were used for psychosocial measures, and immunophenotyping was made to obtain their immunological parameters. Comparing the scores, it was found that stress intensity, social dysfunction, somatization and percentage of HLA-DR⁺ cells, increased considerably during the examination period. At the same time, a significant decrease in percentage and total number of lymphocytes, T lymphocytes, NK cells, CD8⁺

¹ *Correspondencia:* Leticia Guarino, Universidad Simón Bolívar, calle Unibolivar, Edificio de Física y Electrónica I, primer piso, Sección de Psicofisiología y Conducta Humana. Valle de Sartenejas, Municipio Baruta, Estado Miranda, Venezuela. 89000. E-mail: lguarino@usb.ve; l.guarino@psych.york.ac.uk

cells and on the number of CD4⁺ cells was found. Significant correlations were also found between psychosocial variables and immune parameters during the period of higher academic demand. These results suggest some immunological changes in association with higher stress and mental health impairment.

KEY WORDS: *Stress, mental health, psychoneuroimmunology.*

Introducción

La psiconeuroinmunología (PNI) ha sido definida como el estudio de las interacciones entre la conducta, el sistema nervioso, el sistema endocrino y el sistema inmune. Esta nueva área se ha venido desarrollando debido al descubrimiento de que los procesos inmunorregulatorios son parte de sistemas mayores integrados (Besedovsky y Del Rey, 1991; Maier, Watkins y Fleshner, 1994). También, ha sido definida como «un punto de encuentro, interacción y síntesis multidisciplinaria» (Bayés, 1989).

La Psiconeuroinmunología también examina los efectos dañinos del estrés crónico sobre el Sistema Nervioso Central (SNC), sobre las defensas del cuerpo contra las infecciones de origen externo y sobre la división celular aberrante. Los datos empíricos sobre PNI son informes reveladores de un modelo integral rápidamente emergente, que implica factores en la etiología y la prevención de varios estados de enfermedad, así como su recuperación (Vollhardt, 1991).

Las evidencias empíricas contemporáneas de esta nueva área comienzan a aparecer en los años setenta con los estudios que demuestran el condicionamiento de la respuesta inmunológica (Ader y Cohen, 1975), lo cual ha sido corroborado por diversos autores (Ader y Cohen, 1991).

Por otro lado, los resultados de las investigaciones realizadas en los últimos años, centradas en el establecimiento de las posibles relaciones entre estados psicológicos alterados y las distintas enfermedades, han permitido determinar que existe una relación entre estrés, ansiedad, depresión y diversos cambios inmunológicos en los seres humanos (Herbert y Cohen, 1993a; 1993b).

En referencia al estrés, se ha encontrado que éste se encuentra asociado con disminuciones en medidas inmunológicas funcionales, tales como la respuesta linfoproliferativa a estimulación mitogénica y la actividad citolítica de las células asesinas naturales (NK). También, se ha relacionado con los números y porcentajes de células blancas circulantes en sangre periférica, a los niveles de inmunoglobulina y al título de anticuerpos al virus latente del herpes (Herbert y Cohen, 1993a). Estos autores resaltan que los eventos estresantes objetivos están relacionados con mayores variaciones inmunológicas que los autoinformes subjetivos de estrés. Asimismo, señalan que las respuestas inmunológicas varían según la duración del estímulo estresante.

Entre otros hallazgos que relacionan el estrés con cambios inmunológicos pueden citarse los de Brosschot *et al.* (1994) quienes encuentran decrementos inducidos por estresores en el número de células T y células NK en sangre periférica. Borrás, Bayés y Casas (1993) evaluaron el impacto del estrés prequirúrgico sobre algunas subpoblaciones de leucocitos y determinaron que el porcentaje y número de

monocitos aumenta el día de la operación si se compara con una medida base 26 días antes, así como que el número y porcentaje de neutrófilos disminuye. Asimismo, en un trabajo realizado por Kiecolt-Glaser, Marucha, Malarkey y Glaser (1995) se ha demostrado que el proceso de cicatrización de aquellas personas que tienen a su cargo el cuidado de pacientes con Alzheimer se veía disminuido (tardaban más tiempo en cicatrizar) por causa del estrés psicológico generado por esta experiencia.

En relación con la depresión, se ha encontrado que la misma está asociada con varios cambios en la inmunidad celular, en la respuesta linfoproliferativa a mitógenos, en la actividad celular de las células NK y con el número de células blancas en sangre (Herbert y Cohen, 1993b, Ravindran, Griffiths, Merali y Anisman, 1995). Estos autores señalan que existe una relación lineal entre la intensidad del afecto depresivo y los indicadores de inmunidad celular. También afirman que las alteraciones inmunológicas son mayores en sujetos hospitalizados y de más avanzada edad.

Por otro lado, se han encontrado cambios inmunológicos vinculados con la depresión que señalan posibles alteraciones relacionadas a la autoinmunidad y a la respuesta de fase aguda (Maes, Scharpé, Meltzer y Cosyns, 1993; Maes *et al.* 1993).

En estudiantes universitarios también se han encontrado relaciones entre variables psicosociales e inmunidad. Por ejemplo: Kiecolt-Glaser y Glaser (1991), en su revisión, describen cómo la actividad citolítica de las células NK y los números de estas células en sangre disminuyen en períodos de alta demanda académica, si se comparan con períodos de baja demanda académica (un mes antes de las evaluaciones). En esa misma revisión también se describe cómo frente a situaciones de estrés por exámenes se producen alteraciones en diversos parámetros inmunológicos tales como cambios en los números de células T, relación CD4/CD8, respuestas mitogénicas, producción de interferón-gamma, habilidad de la respuesta inmune celular para mantener el control sobre los virus latentes y la apoptosis celular.

Otros estudios en el área han observado asociaciones entre el estrés académico debido a exámenes con aumentos en la producción de superóxidos por neutrófilos junto a variaciones en los números de células CD4⁺, células NK y aumentos en la respuesta linfoproliferativa. Además, se han contemplado aumentos en el porcentaje de inmunocitos durante los períodos de exámenes (Kang, Coe y McCarthy, 1996; Schulz *et al.* 1992).

En relación con el estrés y la salud mental son varios los hallazgos obtenidos en estudiantes universitarios, así Brack *et al.* (1992) encuentran que la percepción del estrés prolongado aumenta los niveles de depresión en estudiantes femeninas. Herman y Lester (1994) señalan que los síntomas menores de estrés están asociados con depresión en adolescentes. Feldman *et al.* (1996) observan que hay una relación positiva entre el estrés académico y los síntomas psicopatológicos en estudiantes hispanos. Finalmente, Guarino (1998) plantea que al final del primer año de universidad los estudiantes muestran un incremento significativo en sus niveles de estrés, depresión, angustia, ansiedad y somatización.

Por otra parte, Steptoe *et al.* (1996) plantean que para la época de exámenes se observan, en los estudiantes universitarios, aumentos en el estrés percibido y el distrés emocional junto con una disminución en la actividad física y algunos cambios en el

consumo de alcohol y en el hábito de fumar según el nivel de apoyo social percibido por tales estudiantes. Estos resultados hacen referencia a las relaciones existentes entre algunos hábitos de vida y el fenómeno del estrés.

A partir de los hallazgos descritos en relación con la inmunidad y variables como el estrés, la depresión, la salud mental y algunos hábitos de vida, el presente estudio se propone como objetivos:

- a. Evaluar y comparar los niveles del estrés y salud mental de los estudiantes universitarios en periodos de baja (segunda semana de clases) y alta demanda académica (semana de exámenes).
- b. Evaluar y comparar el perfil inmunológico de los sujetos en estos dos periodos.
- c. Determinar la relación entre el estrés, la salud mental y el perfil inmunológico de los estudiantes en el periodo de alta demanda.
- d. Evaluar algunos hábitos de vida de los estudiantes en ambos periodos académicos.

En relación a los objetivos planteados y lo reportado por la literatura, podrían esperarse incrementos en los niveles de estrés, angustia/ansiedad, depresión, somatización y disfunción social en los estudiantes durante el periodo de alta demanda académica; así como disminuciones en la cuenta celular y aumentos en las citocinas (IL-1 α asociados a estas variaciones en los factores psicosociales.

Método

Muestra

El estudio se realizó con 20 estudiantes de nuevo ingreso (ciclo básico) de la Universidad Simón Bolívar (75 convocados), 40% mujeres y 60% hombres, cuya edad promedio era de 17,20 años. Cuarentaidós estudiantes habían asistido a la primera convocatoria, pero 14 de ellos no regresaron para el segundo periodo de evaluación y otros 8 fueron descartados por no cumplir con los criterios de selección, los cuales se referían a que el estudiante no presentara enfermedades infecciosas, no se encontrara tomando medicamentos que afectaran directamente al sistema inmunológico y no reportara ingerir drogas.

Instrumentos

Cuestionario de Estrés (Crandall, Preisler y Aussprung, 1992), adaptado a la población venezolana por Guarino (1999) $\alpha_{\text{cronbach}}=0,95$. Sus dimensiones son frecuencia e intensidad del estrés.

Cuestionario de Salud General de Goldberg, adaptado por Lobo, Pérez y Artal (1986). El cuestionario está constituido por 28 ítems en una escala de 4 puntos (donde 1= *no, en lo absoluto* / 4= *mucho más que lo habitual*) ante la cual los sujetos deben indicar la frecuencia de ocurrencia de los diversos síntomas. Las dimensiones que constituyen el instrumento son: somatización ($\alpha_{\text{cronbach}}=0,73$), angustia y ansie-

dad ($\alpha_{\text{cronbach}} = 0,90$), disfunción social ($\alpha_{\text{cronbach}} = 0,73$) y depresión ($\alpha_{\text{cronbach}} = 0,91$) (Guarín, 1998).

Cuestionario de Salud y Hábitos de Vida, elaborado *ad hoc* para la investigación. Este cuestionario permite evaluar la percepción de salud, tipo de alimentación, actividad física, hábito de fumar, ingesta de bebidas alcohólicas y horas de sueño.

Ensayos Inmunológicos

Extracción de sangre: Las muestras de sangre fueron recogidas entre las 8:00 y 9:30 de la mañana para evitar alteraciones debidas a los ritmos circadianos (Abo, Kawate, Itoh y Kumagai, 1981), en tubos al vacío *Vacutainer* (Becton Dickinson) de 7 ml con EDTA para la hematología general y el inmunofenotipaje y con tubos sin preservativo para la obtención de suero.

Hematología General: el hematocrito se realizó por el sistema de microhematocrito. El conteo diferencial de leucocitos se obtuvo por frotis extendidos y teñidos con May-Grünwald-Giemsa en los cuales se contó un mínimo de 400 células. Los leucocitos totales fueron contados en hemocitómetro (Hyun, Ashton y Dolan, 1975).

Inmunofenotipaje: en este ensayo se utilizó el kit de reactivos Simultest IMK Plus de Becton Dickinson, el cual es un método de inmunofluorescencia directa a dos colores (isotiocianato de fluoresceína (FITC) y ficoeritrina (PE), para enumerar porcentajes de subpoblaciones de linfocitos humanos maduros en sangre entera: linfocitos T (CD3⁺), linfocitos T activados (CD3⁺ HLA-DR⁺), linfocitos B (CD19⁺), linfocitos T colaboradores/inductores (CD4⁺), linfocitos T supresores/citotóxicos (CD8⁺), y linfocitos agresores naturales (NK) (CD16⁺ o CD 56⁺). Las muestras ya coloreadas y fijadas fueron procesadas en un citómetro de flujo FACScan. Las cantidades totales de las distintas subpoblaciones de células se calcularon sobre la base del conteo diferencial de leucocitos y de los porcentajes obtenidos para cada una de ellas.

Ensayo de Interleukina: en este ensayo se adquirió un kit SIGMA que permite la determinación de interleukina-1 α (IL-1 α) en suero por el método Elisa tipo Sandwich en fase sólida. Las muestras fueron procesadas en un lector Elisa Titertek Multiskan PLUS MKII con un filtro de 450 nm.

Análisis de datos

Se llevaron a cabo análisis descriptivos con medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Los análisis comparativos se realizaron por medio de análisis t emparejados para las variables psicosociales e inmunológicas y por medio de pruebas no paramétricas para los hábitos de vida percibidos. Para determinar la relación entre el estrés, la inmunidad y los parámetros de salud mental se utilizaron análisis de correlación producto-momento de Pearson.

Procedimiento

Los estudiantes fueron invitados a participar voluntariamente en el estudio por medio de cartas anexadas a sus comprobantes de inscripción, las cuales recibían

dos semanas antes de iniciarse el período académico. Se seleccionaron aleatoriamente 75 estudiantes a quienes se les enviaron las invitaciones. En ellas se les citaba para la segunda semana de clases (baja demanda académica) al Servicio Médico de la Universidad en horas de la mañana. Una vez que acudieron al Servicio se les explicó brevemente en qué consistía su participación para así obtener su aprobación. Posteriormente, eran entrevistados con el cuestionario de salud y hábitos de vida para determinar si cumplían con los criterios de selección. A continuación se tomaba la muestra de sangre y se les administraban los cuestionarios de evaluación psicosocial. En la primera convocatoria asistieron 42 estudiantes y sólo 34 fueron admitidos en el estudio. Los 8 estudiantes descartados presentaban problemas de salud.

En el segundo período académico sólo 20 de los 34 estudiantes regresaron a participar en el estudio, siendo el procedimiento de recolección de muestras y administración de cuestionarios idéntico al señalado anteriormente. Las muestras de sangre eran trasladadas al laboratorio de inmunología celular para ser procesadas según los procedimientos antes mencionados. Sin embargo, el proceso de conteo diferencial de células (inmunofenotipaje) fue realizado en un laboratorio independiente, es decir, a ciegas y por un analista con pleno desconocimiento de la investigación.

Resultados

Hábitos de vida

Tal como puede observarse en la Tabla 1, de las diferentes dimensiones evaluadas en el Cuestionario de Hábitos de Vida sólo se observó un cambio significativo referente a la frecuencia de práctica deportiva, habiendo disminuido significativamente entre el período de baja y alta demanda académica.

Variables psicosociales

La Tabla 2 muestra los valores descriptivos de las dimensiones psicosociales evaluadas (estrés y salud mental) en los dos períodos, así como el análisis comparativo. De acuerdo con esto, la intensidad del estrés (grado de malestar percibido a partir de las fuentes estresantes) y la somatización fueron las únicas dimensiones que mostraron aumentos significativos entre las semanas de baja y alta demanda académica, respectivamente.

Las situaciones estresantes informadas con más frecuencia por los estudiantes en el período de baja demanda académica fueron «No poder entender a un profesor» (80%); «llegar tarde a clases» (75%); «alguien se te coló en la fila» (70%) y «necesidad de transporte» (70%), mientras que en el período de alta demanda académica los eventos informados con mayor frecuencia fueron «necesidad de transporte» (70%); «estar sentado en una clase aburrida» (70%); «No entender a un profesor» (70%) y «llegar a tarde a clases» (65%). Si se comparan ambos períodos no se observan mayores diferencias.

Por otro lado, en el período de baja demanda académica las situaciones estresantes señaladas con mayor intensidad por los estudiantes fueron: «No poder

Tabla 1

Análisis comparativos de los hábitos de vida percibidos en períodos de baja y alta demanda académica

Hábito	% Estudiantes		Estadísticos
	Baja demanda	Alta demanda	Prueba de Mc Nemar
Alteraciones de salud en las últimas dos semanas	15	25	n.s.
Contacto con personas enfermas en las últimas dos semanas	10	25	n.s.
Cambio de peso	5	25	n.s.
Consultas médicas	25	30	n.s.
Consultas psicológicas	0	0	n.s.
Hospitalizaciones	0	0	n.s.
Ingesta de medicamentos	10	30	n.s.
Consumo de alcohol	10	0	n.s.
Tipo de alimentación			
c	35	40	
v	5	5	
m	60	55	
Horas de sueño		n.s.	
4-6 horas	30	30	
7-9 horas	70	70	
Práctica de deportes	60	25	0,03 <i>Prueba de Wilcoxon</i>
Percepción del estado de salud			
md			
d		5	z = -1,18
b	20	25	n.s.
mb	60	55	
e	20	15	
Nº. de comidas diarias			
2	25	25	z = -0,31
3	50	45	n.s.
4	25	30	

n = 20.

c= carnívora; v= vegetariana; m= mixta; md= muy deteriorado; d= deteriorado; b= bueno; mb= muy bueno; e= excelente.

entender a un profesor» (30%); «Perder algo» (25%); «Alguien se te coló en la fila» (20%) y «Tener un horario desorganizado» (15%); mientras que en el período de alta demanda académica las situaciones más intensas fueron: «Salir peor de lo esperado en un examen» (40%); «No poder entender a un profesor» (35%); «Necesidad de transporte» (35%) y «Suspender un examen» (25%). Si se comparan ambos períodos se puede notar que en la alta demanda aparecen situaciones

Tabla 2

Comparación de puntuaciones para las variables psicosociales entre los períodos de baja y alta demanda académica

Variable	Baja demanda		Alta demanda		Estadísticos	
	Media	D.T.	Media	D.T.	t	p
Frecuencia de estrés	22,30	19,23	22,35	16,60	-0,03	n.s.
Intensidad de estrés	2,57	0,50	2,86	0,54	-5,26	0,000
Angustia y ansiedad	0,70	1,52	1,45	2,03	-1,96	n.s.
Disfunción social	3,35	2,05	3,90	1,61	-2,07	n.s.
Somatización	1,00	1,29	1,85	1,30	-2,33	0,031
Depresión	0,10	0,30	0,15	0,36	-0,57	n.s.

n = 20

estresantes intensas mucho más referidas a los exámenes que no se citaban al inicio del período académico.

Variables inmunológicas

En las distintas sub-poblaciones de células inmunológicas, como puede verse en la Tabla 3, se encontraron diferencias significativas en algunos porcentajes y cantidades totales entre los dos períodos académicos evaluados. Entre estos cambios se encuentran disminuciones significativas ($p < 0,05$) en los porcentajes y cantidades totales de linfocitos, células CD3⁺, células CD8⁺ y células NK para el período de alta demanda académica. Además, se observó una disminución significativa ($p < 0,05$) en la cantidad de células CD4⁺, y aún cuando el porcentaje tuvo el mismo comportamiento, tal disminución no fue significativa. Por otro lado, se encontró un aumento significativo ($p < 0,05$) en el porcentaje de células HLA-DR⁺, produciéndose la misma tendencia en el número de células sin llegar a ser significativa.

Hay que acotar que todos los valores encontrados en porcentajes y números de células se encuentran dentro de los rangos hematológicos considerados normales o sanos. Sin embargo, en el caso del porcentaje de linfocitos, para el período de alta demanda académica, el promedio obtenido estaba en el límite inferior permitido. Este hallazgo sumado al aumento observado en el porcentaje de linfocitos activados describe un estado parcialmente alterado del sistema inmunológico. Por otra parte, estas variaciones reflejan patrones migratorios que pueden estar relacionados a las vivencias de los estudiantes en el período de alta demanda académica.

Correlaciones

La Tabla 4 muestra la matriz de correlaciones calculadas entre las variables psicosociales y los indicadores inmunológicos en el período de alta demanda académica. De acuerdo con los resultados, la cantidad de eventos estresantes percibida

Tabla 3

Comparación de los indicadores inmunológicos entre los periodos de baja y alta demanda académica

Variable	Baja demanda		Alta demanda		Estadísticos	
	Media	D.T.	Media	D.T.	t	p
Leucocitos totales	7,60	3,10	6,64	2,49	1,21	n.s.
% células CD3 ⁺	73,51	9,06	65,28	6,22	4,06	0,001
CD3 ⁺ totales	1,729	0,588	1,237	0,487	3,45	0,003
% células CD19 ⁺	12,46	5,56	13,56	2,99	-0,83	n.s.
CD19 ⁺ totales	0,319	0,250	0,247	0,082	1,24	n.s.
% células CD4 ⁺	40,39	8,03	36,20	6,76	1,87	n.s.
CD4 ⁺ totales	0,962	0,436	0,686	0,279	2,99	0,008
% células CD8 ⁺	32,49	9,00	26,98	4,46	2,97	0,008
CD8 ⁺ totales	0,749	0,250	0,502	0,187	4,03	0,001
% células HLA-DR ⁺	11,51	4,24	15,56	3,70	-3,66	0,002
HLA-DR ⁺ totales	0,264	0,119	0,289	0,106	-0,63	n.s.
% células NK	14,85	4,74	11,01	4,24	3,80	0,001
NK totales	0,349	0,147	0,202	0,102	5,29	0,000
Radio CD4/CD8	1,32	,44	1,38	0,40	-0,57	n.s.
% linfocitos	28,63	4,42	25,00	4,49	2,54	0,020
linfocitos totales	2,118	0,720	1,625	0,561	2,56	0,019
% monocitos	3,43	1,04	3,72	0,65	-0,93	n.s.
monocitos totales	0,256	0,132	0,247	0,106	0,31	n.s.
% neutrófilos	65,71	4,55	68,68	5,44	-1,69	n.s.
neutrófilos totales	5,034	2,349	4,666	1,891	0,60	n.s.
% eosinófilos	2,09	0,90	2,44	1,68	-0,83	n.s.
eosinófilos totales	0,149	0,067	0,147	0,098	0,09	n.s.
% basófilos	0,09	0,14	0,10	0,28	-0,24	n.s.
basófilos totales	0,0074	0,011	0,0050	0,012	1,01	n.s.
Interleukina-1 α (pg/ml)	31,96	60,23	47,90	70,86	-1,17	n.s.

valores totales x 10³ cel/ μ l; n = 20

estuvo inversamente relacionada a la intensidad del estrés, y considerando los datos descriptivos pareciera que en la semana de mayor exigencia académica no hubo aumento en el número de las situaciones experimentadas pero sí en su intensidad. Por otro lado, la angustia y ansiedad y la somatización se asociaron significativamente, en forma positiva con la frecuencia del estrés; esto refleja la reactividad emocional y somática de los estudiantes en el periodo de alta demanda académica, aún experimentando la misma cantidad de situaciones que en la primera semana de clases.

Con respecto a las correlaciones entre los factores psicosociales y los indicadores inmunes, se observa en la Tabla 4 que una mayor intensidad del estrés estuvo asociada significativamente a una disminución en el porcentaje de monocitos, lo cual refleja una menor responsividad inmunológica asociada a mayores niveles de estrés. Además, tal aumento en el grado de malestar percibido se asoció a un aumento en

Tabla 4
Análisis de correlación en el periodo de alta demanda académica

	Frecuencia	Inten- sidad	Angus. y Ansiedad	Disfun. social	Somati- zación	Depresión
Frecuencia del estrés						
Intensidad del estrés	-0,43*					
Agustia y Ansiedad	0,66**					
Disfunción social						
Somatización	0,46*					
Depresión						
Hematocrito						
Lucocitos totales						
% células CD3 ⁺						
% células CD19 ⁺						
% células CD4 ⁺						
% células HLA-DR ⁺						
% células CD8 ⁺						
% células NK						
% linfocitos						
% monocitos		-0,45*				
% neutrófilos						
% eosinófilos						
% basófilos						0,44*
IL-1 α		0,46*			0,46*	0,55*
células CD3 ⁺ totales						
células CD19 ⁺ totales						
células CD4 ⁺ totales						
células CD8 ⁺ totales						
células HLA-DR ⁺ totales						
células NK totales						
Linfocitos totales						
Monocitos totales						
Neutrófilos totales						
Eosinófilos totales						
Basófilos totales						

* p < 0,05; ** p < 0,001; n = 20

la IL-1 α , sugiriendo una mayor actividad inmunológica de las células. Esta mayor actividad resultó también relacionada significativamente con una mayor manifestación de somatización y depresión en los estudiantes durante la semana de mayor presión académica. Finalmente, se encontró que un mayor porcentaje de basófilos estaba asociado con un mayor grado de depresión. Este resultado es importante porque no todos los estudiantes presentan basófilos. Por ello, se puede pensar que los estados de depresión pueden activar de alguna manera este tipo de células.

Discusión

El aumento en las exigencias y presiones que experimentan los estudiantes una vez que ingresan en la educación superior parece comprometer de alguna forma su estabilidad emocional y física, al observarse un incremento significativo en el informe de síntomas y tensión psicológica general (estrés) entre la primera semana de actividades y el período de evaluaciones y exámenes, coincidiendo tales resultados con los encontrados por Steptoe *et al.* (1996), y Rusiñol, Gómez, De Pablo y Valdés (1993), entre otros. Igualmente parecen aumentar los estados de ansiedad en la semana de alta demanda académica, aunque no se hayan obtenido en este estudio diferencias significativas, posiblemente debido al limitado tamaño de la muestra. Junto a todo esto, los estudiantes sufren algunos cambios en sus hábitos de vida, por ejemplo, al disminuir la frecuencia con que realizan deportes y actividad física, hechos que si llegan a perpetuarse en el tiempo o si no se implementan algunas estrategias apropiadas de afrontamiento, podrían incidir en un deterioro moderado de su salud general. Pudiera incluso pensarse que el aumento registrado en la somatización y la intensidad del estrés de estos estudiantes está asociado parcialmente a la reducción en su actividad física, tal como fue observado por Guarino (1998), Siegenthaler (1997), Tinsley y Tinsley (1986), y Tinsley y Eldredge (1995).

En relación con los indicadores inmunes, los resultados de este estudio muestran que algunas subpoblaciones de linfocitos sufren disminuciones significativas en sus cuentas, así como también los linfocitos activados presentan un aumento cuando se experimentan eventos estresantes. Estas variaciones encontradas en estos parámetros inmunes señalan una mayor actividad del sistema inmunológico, reflejada en el aumento de células activadas (% HLA-DR⁺) y en la migración de las distintas subpoblaciones inmunológicas a los tejidos linfoides. Esto último se ve representado por las disminuciones mencionadas en los números de células y en los valores relativos de las mismas. Cabría preguntarse ahora si estas movilizaciones y redistribuciones de linfocitos entre la sangre periférica y otros compartimientos son parte de un proceso mucho mayor en el que intervienen variables psicosociales como el estrés, tal y como lo sugieren Dhabhar, Miller, McEwen y Spencer (1995) o son consecuencia de los cambios observados en la salud mental y en la tensión psicológica.

De hecho, algunos de los cambios experimentados por los estudiantes en su salud mental y emocional en la semana de mayor demanda académica estuvieron asociados a cambios en el sistema inmune, específicamente en la actividad de las células, lo cual se ve reflejado en el aumento correlativo de la IL-1 α , evidencia obtenida

también por Schulte *et al.* (1994) y Maes *et al.* (1998) quienes describen mayores niveles de IL-1 α en estados de estrés agudo. Resulta interesante observar el patrón de relación establecido entre la IL-1 α y algunas variables psicológicas como la intensidad del estrés, la somatización y la depresión, no habiéndose observado cambios estadísticamente significativos en todas ellas en el análisis descriptivo, probablemente debido al tamaño de la muestra. Sin embargo, parece clara la tendencia al aumento tanto de la depresión como de la IL-1 α coincidiendo esto con lo esperado. Este resultado, además puede interpretarse como una muestra de la activación o estado de alerta parcial del sistema de defensa, respondiendo así a las necesidades de adaptación psicosocial del organismo por ser esta citokina de acción pro-inflamatoria. Se desconoce si tal reacción es puntual y de corta duración, o si más bien es una alteración que se mantiene por más tiempo, dado que no se tienen medidas de seguimiento para esta muestra. Sin embargo, considerando que los estudiantes universitarios están permanentemente sometidos a presiones y exigencias de su entorno académico, o que éstas se presentan de forma regular, pudiera pensarse que las alteraciones inmunológicas se perpetúan y aumentan a corto y mediano plazo con su consecuente efecto de aumento en el riesgo de enfermar. Esto último se fortalece si se toma en cuenta que la disminución del porcentaje de linfocitos se encuentra en el límite inferior considerado como sano. Un estrés sostenido por un mayor período de tiempo pudiera provocar inmunodepresión en los estudiantes al disminuirse los porcentajes o números de algunas poblaciones de células por debajo de los rangos considerados como normales.

Por otro lado, la relación encontrada entre el aumento en la depresión y el aumento del porcentaje de basófilos en la semana de alta demanda académica pudiera estar indicando cierta actividad en los procesos inmunológicos en el que esta clase de células intervienen, como las reacciones de hipersensibilidad en estos estudiantes ante los estados de ánimo depresivos. Alguna relación entre reacciones de hipersensibilidad y depresión ya han sido señaladas anteriormente (Hickie *et al.*, 1995).

Una disminución en el conteo celular de los monocitos, así como aumentos en el porcentaje de basófilos y la cantidad de IL-1 α , tal como se observaron en este estudio, están directamente asociados a aumentos en estados de estrés, somatización y depresión. Estos hallazgos parecen reflejar variaciones inmunológicas relacionadas a procesos psicosociales del individuo. Sin embargo, estos cambios también pudieran ser debidos a la condición intrínseca de haber disminuido la práctica deportiva y la actividad física en las semanas previas a la de alta demanda, lo cual también incide en el sistema inmune (La Perriere *et al.*, 1994; Mackinnon, 1994). De acuerdo con los autores anteriores, al practicar ejercicio se disminuyen los estados afectivos negativos, aumenta la liberación de opioides endógenos, se reduce la activación del eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal y mejora la inmunidad, por lo cual pudiera esperarse un cuadro contrario ante estados de sedentarismo.

Los resultados del presente estudio confirman una vez más los hallazgos obtenidos por otros investigadores en el campo de la psiconeuroinmunología en el sentido de que aumentos en el estrés percibido y en el reporte de síntomas en estudiantes universitarios parecen estar asociados a cambios inmunológicos en éstos; cam-

bios que indican una activación y estado de alerta del sistema que de hacerse crónico o permanente conduciría a una disminución en su capacidad de defensa.

Sin embargo, es necesario sugerir algunas recomendaciones para futuros estudios, como por ejemplo mayor investigación para determinar las rutas etiopatogénicas exactas de vínculo entre los procesos psicológicos y el sistema inmune. Esto tal vez puede resolverse complementando las medidas inmunológicas con mediciones endocrinas que permitan explicar los cambios paralelos y/o secuenciales de los sistemas integrados. Este tipo de estudios también requiere ser desarrollado con muestras mas grandes que garanticen mayor robustez de los resultados. Igualmente, es recomendable realizar estudios en situaciones de estrés experimental que complementen las medidas subjetivas de los participantes y que permitan establecer interpretaciones mas consistentes de la posible relación entre estrés y cambios inmunes.

Agradecimientos: Al Instituto de Inmunología de la Universidad Central de Venezuela por la colaboración prestada en el análisis de citometría de flujo. A los participantes voluntarios. Al Servicio Médico de la Universidad Simón Bolívar.

Referencias

- Abo, T.; Kawate, T., Itoh, K. y Kumagai, K. (1981). Studies on the bioperiodicity of the immune response. *Journal of Immunology*, 126, 1360-1363.
- Ader, R. y Cohen, N. (1975) Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosomatic Medicine*, 37, 333-340.
- Ader, R. y Cohen, N. (1991). The influence of conditioning on immune responses. En: R. Ader, D. Felten y N. Cohen (dirs.), *Psychoneuroimmunology*, (pp. 611-646). San Diego: Academic Express.
- Bayés, R. (1989). La Psiconeuroinmunología como punto de encuentro, interacción y síntesis de disciplinas experimentales. *Si..., entonces...*, 6, 79-89.
- Besedovsky, H. y Del Rey, A. (1991). Physiological implications of the immune-neuro-endocrine network. En R. Ader, D. Felten y N. Cohen (dirs.), *Psychoneuroimmunology*, (pp. 589-608). San Diego: Academic Express.
- Borrás, F., Bayés, R. y Casas, J. (1993). Efectos del estrés prequirúrgico en algunas subpoblaciones de leucocitos. *Medicina Clínica*, 100, 356.
- Brack, *et al.* (1992). The relationship of problem solving and reframing to stress and depression in female college students. *Journal of College Students Development*, 33, 124-131. (ERIC Document Reproduction Service No. EJ 444147).
- Brosschot, J., Benschop, J., Godaert, G. L. R., Olf, M., De Smet, M., Heijnen, C.J. y Ballieux, R.E. (1994). Influence of Life Stress on Immunological Reactivity to Mild Psychological Stress. *Psychosomatic Medicine*, 56, 216-224.
- Crandall, C., Preisler, J., y Ausprung, J. (1992). Measuring life events stress in the lives of colleges students: the undergraduate stress questionnaire (USQ). *Journal of Behavioral Medicine*, 15, 627-662.
- Dhabhar, F. S., Miller, A. H., McEwen, B. S. y Spencer, R. L. (1995). Effects of Stress on Immune Cell Distribution. Dynamics and Hormonal Mechanisms. *The journal of immunology*, 154, 5511-5527.
- Feldman, L. Chacón, G., Bagés, N., DePablo, J., Salas, M. y Barrera, F. (1996). Estrés académico, apoyo social, salud mental y rendimiento académico en estudiantes universitarios. *En preparación*.

- Guarino, L. (1998). *Variables asociadas al estrés académico y a la salud mental en estudiantes de la USB*. Trabajo de ascenso para optar a la categoría de Agregado. USB. Venezuela.
- Guarino, L. (1999). Una aproximación a la medición del estrés y el afrontamiento en población joven e infantil. *En preparación*.
- Herbert, T., y Cohen, S. (1993a). Stress and immunity in humans: a meta-analytic review. *Psychosomatic Medicine*, *55*, 364-379.
- Herbert, T. y Cohen, S. (1993b). Depression and immunity: a meta-analytic review. *Psychological Bulletin*, *113*, 472-486.
- Herman, S. y Lester, D. (1994). Physical symptoms of stress, depression and suicidal ideation in high school students. *Adolescence*, *29*, 639-641. (ERIC Document Reproduction Service No. 492566).
- Hickie, I., Hickie, C., Bennet, B., Wakefield, D., Silove, D., Mitchell, P. y Lloyd, A. (1995). Biochemical correlates of *in vivo* cell-mediated immune dysfunction in patients with depression: a preliminary report. *International Journal of Immunopharmacology*, *17*, 685-690.
- Hyun, B., Ashton, J. y Dolan, K. (1975). *Practical Haematology*. USA: W.B. Saunders Co.
- Kang, D., Coe, C. y McCarthy, D. (1996). Academic examinations significantly impact immune response, but not lung function, in healthy and well-managed asthmatic adolescents. *Brain, Behavior and Immunity*, *10*, 164-181.
- Kiecolt-Glaser, J. y Glaser, R. (1991). Stress and immune function in humans. En R. Ader, D. Felten y N. Cohen (dirs.), *Psychoneuroimmunology*. San Diego: Academic.
- Kiecolt-Glaser, J., Marucha, P., Malarkey, W. y Glaser, R. (1995). Slowing of wound healing by psychological stress. *The Lancet*, *364*, 1194-1196.
- LaPerrière, A., Ironson, G., Antoni, M. H., Schneiderman, N., Klimas, N. y Fletcher, M. A. (1994). Exercise and psychoneuroimmunology. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *26*, 182-190.
- Lobo, A., Pérez, M. y Artal, J. (1986). Validity of the scaled version of the general health questionnaire (GHQ-28) in a spanish population. *Psychological Medicine*, *16*, 135-140.
- Mackinnon, L. T. (1994). Current challenges and future expectations in exercise immunology: back to the future. *Medicine and Science in Sports and exercise*, *26*, 191-194.
- Maes, M., Meltzer, H., Jacobs, J., Suy, E., Calabrese, J., Minner, B. y Raus, J. (1993). Autoimmunity in depression: increased antiphospholipid autoantibodies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *87*, 160-166.
- Maes, M., Scharpé, S., Meltzer, H. Y. y Cosyns, P. (1993). Relationships between increased haptoglobin plasma levels and activation of cell-mediated immunity in depression. *Biological Psychiatry*, *34*, 690-701.
- Maes, M., Song, C., Lin, A., De Jongh, R., Van Gastel, A., Kenis, G., Bosmans, E., De Meester, Y., Benoy, I., Neels, H., Demedts, P., Janca, A., Scharpé, S., Smith, R. (1998). The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine*, *10*, 313-318
- Maier, S., Watkins, L. y Fleshner, M. (1994). Psychoneuroimmunology. The interface between behavior, brain and immunity. *American Psychologist*, *49*, 1004-1017.
- Ravindran, A. V., Griffiths, J., Merali, Z y Anisman, H. (1995). Lymphocyte Subsets Associated With Major Depression and Dysthymia: Modification by Antidepressant Treatment. *Psychosomatic Medicine*, *57*, 555-563.
- Rusiñol, J., Gómez, J., De Pablo, J., y Valdés, M. (1993). Relación entre estrategias de afrontamiento y la ansiedad ante la situación de exámen. *Revista de Psicología General y Aplicada*, *46*, 71-74
- Schulte, H. M., Bamberger, C.M., Elsen, H., Herrman, G., Bamberger, A. M. y Barth, J. (1994). Systemic interleukin-1 α and interleukin-2 secretion in response to acute stress and to corticotropin-releasing hormone in humans. *European Journal of Clinical Investigation*, *24*, 773-777.

- Schulz, K., Schulz, H., Raedler, A., Fittschen, B., Lenz, H., Messmer, A., Zeichner, D. y Kerekjarto, M. (1992). Stress induces an increase in a subpopulation of large peripheral immunocytes. En H. Schmoll, U. Tewes y N. Plotnikoff (dirs.), *Psychoneuroimmunology, interactions between brain, nervous system, behavior, endocrine and immune system*. New York: Hogrefe and Huber Publishers.
- Siegenthaler, K. (1997). Health benefits of leisure. Reserch update. *Parks and Recreation, 1*, 24-31.
- Steptoe, A., Wardle, J., Pollard, T., Canaan, L. y Davies, J. (1996). Stress, Social Support and health-related behavior: a study of smoking, alcohol consumption and physical exercise. *Journal of Psychosomatic Research, 41*, 171-180.
- Tinsley, H., y Eldredge, B. (1995). Psychological benefits of leisure participation: A taxonomy of leisure activities based on their need-gratifying properties. *Journal of Counseling Psychology, 2*, 123-132.
- Tinsley, H., y Tinsley, D. J. (1986). A theory of the attributes, benefits and causes of leisure experience. *Leisure Sciencies, 8*, 1-45.
- Vollhardt, L. T. (1991). Psychoneuroimmunology: a literature review. *American Journal Orthopsychiatry, 61*, 35-47.