EL ESTRÉS PRODUCIDO POR EXÁMENES Y LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA: DETERMINACIÓN DE LA INFLUENCIA DE UN PROGRAMA DE INTERVENCIÓN SOBRE MIEDO A LOS EXÁMENES EN LA REACTIVIDAD CUTÁNEA

V.J. Rubio, J.M. Hernández, F. Cózar y S. Ulla
Departamento de Psicología Biológica y de la Salud
Universidad Autónoma de Madrid

RESUMEN

Este trabajo viene a estudiar la influencia del estrés y las estrategias de afrontamiento en la respuesta inmunitaria. Estudiantes universitarios que demandaban atención por su miedo a los exámenes fueron seleccionados para participar en la investigación. Los estudiantes fueron evaluados en niveles generales de estrés, así como en ansiedad ante los exámenes. Sobre ello fueron apareados y asignados a dos grupos. Uno de ellos recibiría un programa de intervención para eliminar el miedo a los exámenes durante un mes antes de los exámenes finales. El otro no recibió el tratamiento. Se midieron el título de linfocitos y las respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada antes y después del período de tratamiento en los dos grupos. Los resultados muestran diferencias entre los grupos en el título de linfocitos, así como diferencias antes-después en la respuesta de hipersensibilidad retardada.

Palabras clave: Psiconeuroinmunología, Estrés, Estrategias de Afrontamiento, Ansiedad a los Exámenes.

ABSTRACT

This paper attemps to analyze the influence of stress coping strategies on immunological response. A sample of students showing exam anxiety were selected. They were assessed on general stress level and on specific anxiety to examination. Then, they were selected according to an anxiety-stress score and assigned to two matched groups. A training program in coping strategies was applied to the first group, during one month before the final examinations. The other group did not receive any treatment. The lymphocyte percentage and the delayed hypersensitivity response of individuals pre- and post- treatment period in both groups was measured. Significant differences were found across groups on lymphocyte percentage. Pre-post treatment differences on delayed hyper-sensitivity response were found too.
Key words: Psychoneuroimmunology, Stress, Coping, Test Anxiety.

INTRODUCCIÓN

Diversas investigaciones han puesto de manifiesto la incidencia de variables psicológicas en las respuestas inmunitarias, en especial, aquellas que tienen que ver con estados emocionales. Los trabajos muestran cambios en diversos parámetros inmunitarios en respuesta a los acontecimientos vitales estresantes y frente a otros trastornos psicológicos (Kiecolt-Glaser and Glaser, 1991; Schulz et al, 1992; Goodkin et al 1995). Estos hallazgos son congruentes con las observaciones clínicas sobre personas intervenidas quirúrgicamente o que padecen serios trastornos emocionales en sus vidas.

Las dificultades metodológicas para investigar la influencia del estrés y otras variables psicológicas en la función inmunitaria y, más particularmente, en las alteraciones de esta función en seres humanos, son importantes. Estos estudios se vienen abordando desde dos perspectivas; en la primera se seleccionan sujetos que han experimentado acontecimientos estresantes en sus vidas y se buscan posibles correlatos con manifestaciones indirectas de cambios en el sistema inmunitario de los sujetos (enfermedades padecidas, p.e.), mediante una estrategia retrospectiva. En la segunda, la estrategia seguida ha sido prospectiva: a los sujetos seleccionados se les hacía un seguimiento de una serie de meses en los que se determinaba cómo influían en el sistema inmunitario los acontecimientos vitales que les iban ocurriendo --para una revisión de las estrategias de investigación de estos fenómenos, véase Cohen y Williamson (1991)--. Ninguna de ellas, sin embargo, permite superar un abordaje correlacional en el cual las posibles contaminaciones de los resultados por variables no controladas es múltiple.

Un intento para salvar algunas de esas dificultades ha sido el de utilizar situaciones estresantes de bajo perfil o de estrés agudo y limitado en el tiempo. Estas, si

bien no son propiamente manipuladas, sí permiten ejercer sobre ellas un control siquiera del momento de aparición de las mismas. Caso típico de ésas son los exámenes. La investigación intenta determinar las relaciones entre el estrés que acompaña a un examen y los posibles cambios en parámetros inmunitarios de los estudiantes que se tienen que enfrentar a ellos.

La situación de examen se entiende como una situación estresante que sucede dentro de un período de tiempo limitado y que puede influir en las respuestas inmunitarias. Este tipo de estrategia de investigación se ha seguido en diversos estudios en los que se han encontrado bajo situación de exámenes niveles más bajos de transformación linfoblástica y menores cantidades de linfocitos T y B (Dorian et al, 1982), bajos niveles de inmunoglobulina A salivar (Jemmott et al, 1983), nivel significativamente menor en las células NK tanto en su actividad (Kiecolt-Glaser et al, 1984) como en su número (Glaser et al, 1986), altos porcentajes de monocitos, niveles bajos de CD4 y CD8, decremento de IL-2 y disminución en la proliferación de linfocitos T en respuesta a mitógenos y alógenos (Halvorsen y Vassend, 1987), depresión en la proliferación policlonal de los linfocitos T (Workman y La Via, 1987), incremento progresivo de la acumulación de errores en el genoma de las células (Tomei et al, 1990), decremento en la responsividad de los linfocitos T y de la producción de interferón y aumento de IL-1 (Dobbin et al, 1991).

Los estudios mencionados ponen de manifiesto la influencia de las situaciones estresantes naturales en un amplio número de parámetros inmunitarios. Sin embargo, estos estudios adolecen de un problema crucial. Los investigadores no seleccionan sus propios sujetos ni controlan la intensidad de las situaciones estresantes empleadas. No todos los estudiantes encuentran el examen como una situación estresante, ni lo encuentran igualmente estresante. Además, el investigador no puede controlar el tiempo exacto de los acontecimientos de acuerdo con el estudio. Así, otras variables que no pueden ser controladas pueden influir entre el momento de la primera medida y el momento de la segunda.

En última instancia, la mayor parte de esos trabajos consideran el estrés como situación, enfatizando lo externo al individuo. En contraste, nosotros consideramos aspecto fundamental la percepción por parte del sujeto de las exigencias de la situación y de sus capacidades para dar cuenta de ellas (Lazarus y Folkman, 1984).

Precisamente, el trabajo que aquí presentamos viene a diferir de los estudios anteriormente mencionados en la consideración del estrés analizado para dar cuenta de los efectos en el funcionamiento inmunitario. En este caso, los sujetos son seleccionados en virtud de presentar niveles elevados de ansiedad ante los exámenes, homogeneizando, de esta forma, el carácter estresante de la situación. Además, se introduce una estrategia experimental para mejor determinar los efectos de esas condiciones estresantes en el sistema inmunitario. Así, se va a llevar a cabo un programa de intervención con parte de los sujetos para entrenar en afrontar la situa-

ción de examen y reducir la ansiedad que les produce. De esta forma, se abren vías para determinar la eficacia de una intervención de carácter psicológico sobre las alteraciones inmunitarias.

En concreto, se espera encontrar una relación entre la ansiedad ante los exámenes y dos parámetros inmunitarios: la respuesta de hipersensibilidad retardada, determinada por medio de la reacción cutánea a la inyección intradermo de Candida Albicans, y el título de linfocitos. Además, se espera encontrar que los sujetos que reciban el programa de intervención muestren menos alteraciones en esos parámetros inmunitarios.

MÉTODO

Sujetos

Para este estudio se tomó una muestra de 18 estudiantes de la Universidad Autónoma de Madrid (Moda de Edad = 21; rango = 18-33). Estos fueron seleccionados de entre los que solicitaron formar parte del programa de tratamiento para su ansiedad a los exámenes en el Servicio de Psicología Aplicada de la Universidad. La manera de acceder al Servicio se llevó a cabo por los procedimientos habituales: publicación a través de carteles del inicio del programa en cuestión y difusión en el Centro.

Los estudiantes que solicitaron participar fueron evaluados mediante dos instrumentos: el STAI y el ISRA, como se describirá después. Aquéllos cuyos resultados variaban significativamente de la mayoría eran descartados. Dos criterios más servían para proceder a la selección: ajustarse al horario en el que se iban a llevar a cabo las sesiones de evaluación y del programa y aceptar la prueba de reactividad cutánea. Los 18 finalmente seleccionados fueron apareados en cuanto a los niveles de ansiedad que manifestaban, siendo asignado aleatoriamente un miembro de cada par al correspondiente grupo experimental, constituyéndose así dos grupos de 9 sujetos cada uno.

Variables, materiales e instrumentos

Como instrumentos para evaluar los niveles generales de ansiedad que mostraban los individuos que iban a participar en el estudio y proceder a su apareamiento se utilizaron el Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI, Spielberger, et al., 1982) y el Inventario de Respuestas y Situaciones de Ansiedad (ISRA, Miguel Tobal y Cano Vindel, 1988). También se empleó una medida específica de miedo a los exámenes: el Cuestionario de Ansiedad ante los Exámenes (CINTECO,

1988). Asimismo, se controló a través de entrevista el expediente académico que presentaban y la fecha y temas de sus futuros exámenes. El componente fisiológico de la respuesta de ansiedad fue medido a través de la respuesta electrodérmica por medio de un Sistema Modular de Biofeedback y Control Fisiológico BIOPAC M 400.

La Variable Dependiente del estudio, el funcionamiento inmunitario, fue medido de dos formas. Primero se midió la respuesta de hipersensibilidad retardada a una inyección intradermo de Candida Albicans (Candidina). Medimos la reacción dérmica en milímetros con una regla. Segundo, se midió el título de linfocitos (porcentaje de linfocitos por volumen de sangre) para complementar la respuesta de hipersensibilidad y para evitar la mortandad experimental producida por imposibilidad de aplicar la inyección intradérmica (en casos de reacción dérmica anterior muy intensa o por encontrarse bajo medicación antihistamínica).

Procedimiento

Usando los canales ordinarios de la Universidad para informar sobre programas en el Servicio de Psicología Aplicada, el programa de Ansiedad a Exámenes se ofertó a los estudiantes de Psicología. A los que contactaron con el Servicio se les informó acerca del estudio y las condiciones y obligaciones asociadas a él. Se les informó de la necesidad de tomar muestras de sangre y de las diferentes mediciones de sus respuestas cutáneas.

Después, con los sujetos que aceptaron las condiciones se llevó a cabo la primera evaluación para determinar las características específicas de sus manifestaciones ansiógenas y para facilitar el apareamiento. Para aparear a los estudiantes se utilizaron las puntuaciones de la escala E del cuestionario STAI y las puntuaciones del ISRA. El apareamiento propiamente se llevó a cabo mediante un criterio empírico: se obtuvo una puntuación ponderada de ansiedad como resultado de las puntuaciones de los dos tests de cada sujeto; se clasificaron a los individuos usando estas nuevas puntuaciones en una escala de ansiedad: de las más altas a las más bajas; se estandarizó la distribución determinándose los pares por proximidad.

Tras el apareamiento, aleatoriamente uno de los sujetos del par era asignado al grupo que recibiría el programa de tratamiento y el otro sujeto era asignado al grupo de no tratamiento. Estos últimos recibirían el programa de intervención una vez que el estudio hubiese finalizado.

El programa de intervención se inició un mes antes del período de exámenes. Se componía de ocho sesiones, a razón de dos por semana, e incluía los siguientes tres módulos:

1. Entrenamiento en habilidades de estudio (planificación del estudio, diseño de los objetivos del estudio, hacer resúmenes y esquemas, etc.).

2. Desensibilización Sistemática (tras un entrenamiento en relajación) con una jerarquía de estímulos graduados según la proximidad a la situación académica de examen.
3. Técnicas cognitivas como Parada de Pensamiento y Reestructuración Cognitiva.

Antes de comenzar el programa se tomaron datos de la respuesta electrodérmica de los estudiantes mientras llevaban a cabo un test de ejecución con tiempo limitado (Escala 2, Forma-A, Test 1 del Test de Factor g de Cattell, 1974). También, se efectuaron las primeras extracciones de sangre y se les aplicó a los sujetos 0.03 ml de una solución intradérmo de un extracto de Candida Albicans en el antebrazo. Las reacciones cutáneas de los sujetos fueron medidas 24 y 48 horas después de la inyección. Dos observadores entrenados tomaron las medidas en milímetros entre los puntos más distantes de la reacción. La fiabilidad entre los observadores fue de r=0.98.

Después de concluir el programa de intervención se volvieron a medir todas las variables, tanto las inmunitarias como las variables relacionadas con la efectividad del tratamiento. Se extrajeron nuevas muestras de sangre y se aplicaron la inyecciones intradermo de candidina (Candida Albicans), procediéndose a la medición de la reacción cutánea por los mismos observadores. Igualmente, se evaluó en las mismas variables a los sujetos del grupo que no había recibido la intervención. Los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS para PC.

RESULTADOS

El análisis de los datos pretende establecer las diferencias en los parámetros inmunitarios entre los dos grupos, tratamiento y no tratamiento, y en función del momento, antes o después de la aplicación del programa.

Así, en lo que se refiere a la respuesta de hipersensibilidad retardada a la candidina, se llevó a cabo una análisis de varianza multivariado (MANOVA), utilizando como VV.DD. la superficie de eritema cutáneo a las 24 y a las 48 horas. En lo que respecta al título de linfocitos, teniendo en cuenta que carecíamos de un modelo previo que nos predijera el sentido de las posibles relaciones entre la intervención psicológica y el porcentaje de linfocitos en sangre, se calculó el cuadrado de las diferencias en esos porcentajes de linfocitos entre el pre-tratamiento y el post-tratamiento. Sobre esos datos se efectuó un análisis de varianza (ANOVA) entre los dos grupos para esta variable.

Reacción cutánea

Como puede verse en la tabla 1, hay diferencias estadísticamente significativas en la reacción cutánea a las 24 y 48 horas después de la inyección de candidina.

Tabla 1: MANOVA de dos factores (grupo de tratamiento-grupo de no tratamiento y medida pre-medida post) con dos VVDD (reacción cutánea a las 24 y a las 48h)

FUENTE DE VARIACIÓN	Suma de Cuadrados	gl	Media Cuadrática	F	Significación
Constante	44195.67	1	44195.67	51.53	.000
Grupo	189.11	1	189.11	.22	.653
Pre-Post a las 24h	1970.11	1	1970.11	13.30	.008
Pre-Post a las 48h	1053.67	1	1053.67	11.44	.012
G x M24h	.00	1	.00	.00	.998
G x M48h	9.11	1	9.11	.10	.762
M24h x M48h	4.51	1	4.51	.08	.784
G x M24h x M48h	103.51	1	103.51	1.87	.214

La tabla 1 muestra un cambio significativo a través del tiempo pero no entre los grupos. No hay una interacción significativa entre las dos variables independientes: grupo de tratamientos - grupo de no tratamiento y pre-post tratamiento.

Título de linfocitos

La tabla 2 muestra los resultados del ANOVA realizado con una variable independiente: tratamiento o no-tratamiento, y una variable dependiente: el cuadrado de las diferencias entre la medida de linfocitos pre-tratamiento y la medida de linfocitos post-tratamiento.

Tabla 2.- ANOVA de un factor (grupo de tratamiento-grupo de no tratamiento) con una VD (cuadrado de la diferencia pre-post en título de linfocitos)

FUENTE DE VARIACIÓN	Suma de Cuadrados	gl	Media Cuadrática	F	Significación
Grupo	343.153	1	343.153	7.123	.032
Residual	337.247	7	48.178		
Total	680.400	8	85.050		

Los resultados muestran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Aparecen más cambios antes-después en los sujetos que no recibieron el

programa de tratamiento. En otras palabras, el título de linfocitos se manifestaba más constante en el grupo que recibió el programa de intervención.

DISCUSIÓN

Los resultados muestran un confirmación incompleta de nuestras hipótesis. Primero, no encontramos diferencias en la respuesta de hipersensibilidad retardada entre el grupo que recibió el tratamiento y el grupo que no recibió tratamiento. Sin embargo, el programa es efectivo para ayudar a los estudiantes a afrontar la situación de examen reduciendo los niveles de ansiedad y mejorando los resultados académicos (Hernández et al, 1992; Pozo et al, 1994). Ello nos hace concluir que no existe influencia de las estrategias de cambio conductual introducidas por medio de la implantación del programa sobre la respuesta de hipersensibilidad retardada.

Segundo, encontramos que recibir o no el programa de intervención afecta al título de linfocitos. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que éste es un parámetro muy grueso de la función inmunitaria. Sin un aislamiento de los linfocitos B y, por supuesto, de los tipos de linfocitos T, no se puede predecir a partir de estos resultados la dirección que pueden adoptar los cambios si modificamos las variables que controlan la respuesta inmune. Analizando descriptivamente los datos se encuentran cambios tanto en incremento como en disminución en el título de linfocitos entre las mediciones. Además, los resultados muestran que las diferencias entre la medición pre- post son mayores en el grupo de no-tratamiento que en el grupo de tratamiento. Así podemos decir que los sujetos que no recibieron el programa tuvieron incrementos en los niveles linfocitarios a medida que se acercaba la situación estresante mientras que los sujetos que aprendieron estrategias de afrontamiento mantuvieron la estabilidad de este parámetro. Estos resultados, intuitivamente contradictorios con el carácter inmunodepresor de la función inmunitaria como consecuencia de reacciones emocionales ante situaciones estresantes que ha quedado de manifiesto en la bibliografía científica, vienen a señalar, en realidad, la enorme complejidad del SI y la particular interacción que se da entre sus componentes. Así, una depresión en determinados parámetros del SI puede producir incrementos en otros funcionalmente relacionados con éstos (véase Borrás, 1992; Ader y Cohen, 1993).

En cualquier caso, hay que señalar que estos resultados han sido obtenidos con un número muy reducido de sujetos y empleando parámetros inmunitarios que son bastante groseros, por lo que hay que ser cautos en las afirmaciones. Con todo, podemos apuntar una serie de conclusiones.

Primero, la respuesta de hipersensibilidad retardada puede ser un buen indicador de la competencia del sistema inmunitario (de la inmunidad celular), pero no

parece ser un buen indicador para mostrar los cambios debidos al entrenamiento conductual. Además, se pudo observar cómo existe una muy importante variabilidad individual que puede ser responsable de la ausencia de diferencias encontradas entre los grupos.

Segundo, se encuentran diferencias entre los sujetos que recibieron el programa de intervención y los que no lo recibieron en cuanto al cómputo global de linfocitos. No podemos explicar la dirección de dichas diferencias ni tampoco los mecanismos subyacentes a esas influencias, debido a la ya comentada imprecisión de los parámetros inmunitarios utilizados.

No obstante hemos de señalar las siguientes cuestiones; el hecho de que normalmente el estrés haya sido asociado con una depresión en la inmunocompetencia, no implica que esta relación sea lineal ni siquiera que se produzca siempre en la misma dirección (Futterman et al, 1992). Parece existir una relación tal en la que en un primer momento de interacción del sujeto con la situación estresante se produce un aumento en la inmunocompetencia, al igual que se produce una respuesta adaptativa de preparación en los demás sistemas del organismo, y sería más adelante cuando se produciría, tras una sobreactivación mantenida una depresión en algunos parámetros inmunitarios. No obstante la determinación del momento en el cual se pueda producir tal cambio está sujeto a una insoslayable variabilidad intersituacional así como interpersonal.

Por otro lado, podemos intuir que el efecto deseado a través de la dotación de estrategias de afrontamiento a los sujetos, no haya de ser un aumento en el número de células inmunitarias, sino una mejora en la actividad de las distintas subpoblaciones y por tanto un fortalecimiento del Sistema Inmunitario en relación a posibles influencias externas, como sería el hecho de que el sujeto tenga que enfrentarse con situaciones estresantes. Esto se ha observado en algunos estudios (O'Leary, 1990; Dorian et al, 1982.) donde aperecen discrepancias entre las variaciones de los contajes de distintas subpoblaciones de células inmunitarias y la actividad desarrollada por las mismas.

Así, parece poderse apuntar que las estrategias para manejar la ansiedad pueden producir cambios en los parámetros inmunitarios. Ello nos permite augurar la posibilidad de diseñar programas de intervención psicológica para reducir las alteraciones del sistema inmunitario que estén relacionadas con el estrés mediante el entrenamiento en estrategias de afrontamiento que sean efectivas.

REFERENCIAS

Ader R y Cohen N: Psychoneurimmunology: conditioning and stress. *Ann Rev Psychol*, 1993, 44: 53-85.

Borrás FX: Factores psicológicos, sistema inmune y estrés. *Revista de Psicología de la Salud*, 1992, 4: 29-58.

Cattel RB: *Tests de inteligencia de Factor g*. Madrid: TEA, 1974.

CINTECO: *Cuestionario para la evaluación del miedo a los exámenes*. Madrid: Centro de Investigación y Terapia de Conducta, 1988.

Cohen S y Williamson GM: Stress infectious disease in humans. *Psychol Bull*, 1991, 109: 5-24.

Dobbin JP, Harth M, McCain GA, Martin RA y Cousin K: Cytokine production and lymphocyte transformation during stress. *Brain Behav Immun*, 1991, 5: 339-348.

Dorian B, Garfinkel P, Brown A, Gladman D y Keystone E: Aberrations in lymphocyte subpopulations and functions during psychological stress. *Clinical and Experimental Immunology*, 1982, 50: 132-138.

Futterman AD, Kemeny ME, Shapiro D, Polonsky W y Fahey JL: Immunological variability associated with experimentally-induced positive and negative affective states. *Psychol Med*, 1992, 22: 231-238.

Glaser R, Rice J, Speicher CE, Stout JC y Kiecolt-Glaser JK: Stress depresses inferferon production by leukocytes concomitant with a decrease in natural killer cell activity. *Behav Neurosci*, 1986, 5: 675-678.

Goodkin K, Fletcher MA y Cohen N: Clinical Aspects of Psychoneuroimmunology. *The Lancet*, 1995, 345(8943): 183-184.

Halvorsen R y Vassend O: Effects of examination strees on some cellular immnunity functions. *J Psychosom Res*, 1987, 31: 693-701.

Hernández JM, Polo A y Pozo C: Estrategias de afrontamiento a exámenes. Presentación de un programa de intervención. *Actas del I Congreso Iberoamericano de Psicología*. Madrid, Julio 1992.

Jemmott JB, Borysenko JZ, Borysenko M, McClelland DC, Chapman R, Meyer D y Benson H: Academic stress, power motivation, and decrease in salivary secretory immunoglobulin A secretion rate. *The Lancet*, 1983, 1: 1400-1402.

Kiecolt-Glaser JK, Garner W, Speicher C, Penn GM, Holliday J y Glaser R: Psychosocial modifiers of immunocompetence in medical students. *Psychosom Med*, 1984, 46: 7-14.

Kiecolt-Glaser JK y Glaser R: Stress and immune function in humans. En: R Ader, DL Felten y N Cohen, (eds.): *Psychoneuroimmunology. 2nd Ed.* pp. 849-867. New York: Academic Press, 1991.

Lazarus RS y Folkman S: *Stress, appraisal, and coping*. New York: Springer, 1984.

Miguel Tobal JJ y Cano Vindel AR: *Inventario de Situaciones y Respuestas de Ansiedad*. Madrid: TEA, 1988.

O'Leary A: Stress, Emotion and Human Function. *Psychol Bull*, 1990, 108(3): 363-382.

Pozo C, Hernández JM y Polo A: The Behavioral-Cognitive Treatment of Test Anxiety: A Program of Intervention. *24th Annual Congress of the European Association for Behavioral and Cognitive Therapies (EABCT).* Corfú (Grecia), 1994.

Schultz KH y Schultz H: Overview of Psychoneuroimmunological Stress and Intervention Studies in Humans with Emphasis on the Uses of Immunological Parameters. *Psycho-oncology*, 1992, 1: 51-70.

Spielberger CD, Gorsuch RL y Lushene RE: *STAI. Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo*. Madrid: TEA, 1982.

Tomei LD, Kiecolt-Glaser JK, Kennedy S y Glaser R: Psychological stress and phorbol ester inhibition of radiation-induced apoptosis in human peripheral blood leukocytes. *Psychiatry Res*, 1990, 33: 59-71.

Workman EA y La Via MF: T-lymphocyte polyclonal proliferation: Effects of stress and stress response style on medical students taking National Board Examinations. *Clin Immunol Immunopathol*, 1987, 43: 308-313

Agradecimientos

Expresamos desde aquí nuestro agradecimiento a la Dra. Clementina de Buen por su asesoramiento en las cuestiones alergológicas y a las integrantes del Servicio Médico de nuestra Universidad, María Luisa Arias, médico, y Margarita Revuelta, auxiliar técnico de laboratorio, por su colaboración en las extracciones de sangre. Agradecemos también a Celia Marina y Francoise Contreras su participación en la medición de las reacciones cutáneas.