

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Toxicología y Legislación Sanitaria



**FACTORES GENÉTICOS Y DE PERSONALIDAD DE
VULNERABILIDAD-PROTECCIÓN AL ESTRÉS EN
UNA MUESTRA DE MÉDICOS INTERNOS
RESIDENTES : APLICACIÓN DESDE LA
PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES**

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

Carmen Muñoz Ruiperez

Bajo la dirección de los doctores

**César Borobia Fernández,
Gabriel Rubio Valladolid**

Madrid, 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE TOXICOLOGÍA Y LEGISLACIÓN SANITARIA



FACTORES GENÉTICOS Y DE PERSONALIDAD DE
VULNERABILIDAD/PROTECCIÓN AL ESTRÉS
EN UNA MUESTRA DE MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES.
APLICACIÓN DESDE LA PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES

TESIS DOCTORAL

Carmen Muñoz Ruiperez

MADRID, 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE TOXICOLOGÍA Y LEGISLACIÓN SANITARIA



**FACTORES GENÉTICOS Y DE PERSONALIDAD DE
VULNERABILIDAD/PROTECCIÓN AL ESTRÉS
EN UNA MUESTRA DE MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES.
APLICACIÓN DESDE LA PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES**

TESIS DOCTORAL

Autor: Carmen Muñoz Ruiperez

Director: Prof. Dr. D. César Borobia Fernández

Codirector: Prof. Dr. D. Gabriel Rubio Valladolid

MADRID, 2013

AGRADECIMIENTOS

- A Cesar Borobia Fernández,** Por la dirección de esta Tesis y su apoyo desde los
inicios de mi residencia
- A Gabriel Rubio Gómez,** Codirector, por sus ánimos y aliento en el
seguimiento del proyecto.
- A Guillermo Ponce Alfaro,** Cómplice en el trabajo genético y entusiasta
investigador.
- A Agustín Gómez de la Cámara,** Por su paciente colaboración en el método estadístico
del estudio.
- Al Servicio de Psiquiatría del
Hospital Universitario 12 de
Octubre** Por la ayuda y colaboración prestada, sin los que no
hubiera sido posible llevar a cabo este proyecto.

Dedicatoria

*A mi madre, maravillosa mujer entregada incondicionalmente a sus hijos,
a mi padre ejemplo de trabajo y esfuerzo,
a mi marido por el apoyo, amor y comprensión infinita en todo momento y,
al resto de familiares, amigos y compañeros que han respetado con paciencia mis
prolongadas ausencias durante este largo proyecto.*

Parte de este trabajo ha sido subvencionado

**por la Fundación Investigación Médica Mutua Madrileña en convenio con la
Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario 12 Octubre
para fomentar la colaboración en actividades de investigación**

Nº de Proyecto 2006-138, en la que la IP fue la presente doctoranda

ABREVIATURAS

A1	Alelo que consiste en una Timina
A2	Alelo que consiste en una Citosina
A1+	Genotipos que contienen el alelo A1 del SNP <i>TaqIA</i>
A1-	Genotipo homocigotos para el alelo A2 del SNP <i>TaqIA</i>
ABL	Amígdala basolateral
ANKK1	Gen de la proteína ANKK1
BDI	Inventario de Depresión de Beck (Beck, 1961)
BDNF	El factor neurotrófico derivado del cerebro
BFQ	Cuestionario basado en los cinco grandes factores de personalidad
C	Citosina
CC	Genotipo homocigoto del alelo C para el SNP C957T
COMT	Catecol-o-metil transferasa
COMT Met/Met o AA	Variante de baja actividad del gen COMT (Met/Met o AA)
COMT Val108/158 Met	Polimorfismo del gen COMT en el codón 108 o 158
C957T	Polimorfismo del gen DRD2
CPF	Corteza Prefrontal
CRF	factor liberador de corticotropina
CT/TT	Genotipo del polimorfismo C957T que contiene el alelo T
DHEA	Dehidroepiandrosterona
D1	Receptor dopaminérgico 1
D2	Receptor dopaminérgico 2
DA	Dopamina
<i>DRD2</i>	Gen que codifica para el receptor dopaminérgico 2
EAC	Estrés Agudo Controlable
EANC	Estrés Agudo No controlable
EC	Estímulo condicionado
ECNC	Estrés Crónico No Controlable
EB	Estrés Breve
fMRI	Resonancia magnética funcional
HPA	Eje Hipotálamo - Pituitario - Adrenal
5-HTTLPR	Promotor del gen transportador de serotonina humana
IA	Incidencia Acumulada
MACH IV	Escala de Maquiavelismo
NAc	Núcleo accumbens
NCA	Núcleo central amigdalino
NPY	El neuropéptido Y
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase chain reaction (Reacción en cadena de la polimerasa)
QLESQ	Cuestionario sobre calidad de vida: satisfacción y placer
RFLPs	Polimorfismos en la longitud de los fragmentos obtenidos por restricción enzimática
SNP	Polimorfismo de un solo nucleótido
STAI E-R	Inventario de Ansiedad Estado - Rasgo (Spielberg, 1970).
T	Timina
<i>TaqIA</i>	polimorfismo del gen ANKK1
TCI	El Inventario de Temperamento y Carácter de Cloninger
TDT	Test de desequilibrio de ligamiento
TEPT	Trastorno de estrés postraumático
VNTRs	Repeticiones en tándem de número variable
WRSI	Inventario de estrés relacionado con el trabajo

TÍTULO: “FACTORES GENÉTICOS Y DE PERSONALIDAD DE VULNERABILIDAD/ PROTECCIÓN AL ESTRÉS EN UNA MUESTRA DE MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES. APLICACIÓN DESDE LA PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES”.

Palabras clave: *Estrés laboral, Médicos Internos Residentes, personalidad, neuroticismo, extraversión, factores genéticos, polimorfismo COMT Val158Met, polimorfismo C957T, prevención de riesgos laborales, salud laboral.*

RESUMEN

Introducción

El estrés de forma directa o indirecta, es una de las causas más importantes de malestar psicológico y de bajas laborales en los países desarrollados. El estrés se convierte en un riesgo para la seguridad y la salud cuando es prolongado ya que puede desembocar en enfermedades físicas y psicológicas y se ha propuesto como una de las nuevas enfermedades de nuestro tiempo.

Muchos estudios relacionan el inicio de la formación médica especializada del Médico Interno Residente (MIR) con el desarrollo de estrés ya que supone, entre otros, mayor responsabilidad, cambio de medio laboral, nuevos compañeros y jefes, contacto con pacientes y familiares, necesidad de nuevo aprendizaje, cambios en los tiempos y ritmo de trabajo, cambios en el estatus económico, en las expectativas y, en algunos casos emancipación de familia de origen, cambio de ciudad, etc. Todo ello conlleva un considerable cambio en su estilo de vida.

Estos cambios y según cómo sean afrontados, determinarán la respuesta individual al estrés, bien siendo adaptativa (aprendizaje y satisfacción) “eutrés” o desadaptativa (desgaste e insatisfacción) con el desarrollo de “distrés”. A mayor fortaleza de sus mecanismos de “resiliencia”, el estrés generado será menor.

Objetivo principal

Establecer un modelo predictivo de vulnerabilidad/protección frente al estrés laboral que relacione variables de personalidad y variables genéticas con el desarrollo del estrés laboral en los médicos que inician la formación médica especializada.

Diseño del estudio

Para dar respuesta al objetivo principal, se diseñó un estudio de “Casos-Controles anidado en una Cohorte” (nested case control study). La cohorte es seleccionada a la firma del contrato del primer año de residencia médica especializada en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, España (Hospital de tercer nivel de complejidad).

Se contó con 136 residentes que se siguieron hasta los seis meses, momento en el que se identificaron los casos (sujetos que desarrollaron estrés laboral) que resultaron ser 15, frente a los controles (sujetos que no lo desarrollaron) que fueron 121 y desde este punto se comparan las variables independientes para observar las diferencias y se analiza la *Odds Ratio*.

En función de las variables significativas en el análisis bivariante, se construyen los modelos predictivos para hombres y mujeres con un análisis multivariante de regresión logística.

La variable dependiente en nuestro caso fue el estrés laboral medido a los seis meses de la firma del contrato con el Inventario de Estrés en el Trabajo (WRSI) validado por Revicki, May y Whitley (1991) para personal sanitario.

Las variables independientes fueron por un lado la personalidad, medida con el Cuestionario de los “5 grandes” factores BFQ-Personalidad, con el Inventario de Temperamento y Carácter de Cloninger (TCI), con la escala de maquiavelismo de Mach IV y con la Escala de Impulsividad de Barratt (BIS-10) y; por otro la genética.

Para el estudio genético se analizaron los polimorfismos relativos al TaqIA1 del ANKK1 para sus alelos CC(A2A2) y A1+ (CT o TT), al polimorfismo del gen COMT Val108/158 Met para sus alelos VM, VV y MM y al polimorfismo C957T del gen DRD2 para sus alelos CT, TT y CC, todos ellos del sistema dopaminérgico.

Para estudiar el estrés se midió la Ansiedad con el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI E-R), la Depresión con el Inventario de Depresión de Beck (BDI) y la Calidad de vida con el Cuestionario de Calidad de Vida, de satisfacción y placer Q-LES-Q. Las variables de afectividad se midieron a la firma del contrato y a los seis meses de iniciar la formación médica especializada.

Resultados

En la muestra se pudo identificar el estrés laboral en los médicos que inician su formación médica especializada con una Incidencia Acumulada del once por ciento a los seis meses de la firma del contrato.

El estrés se pudo correlacionar con las variables afectivas de depresión (a mayor estrés mayor depresión) con el estado de ansiedad (a mayor estrés mayor estado de ansiedad), y con el rasgo de ansiedad (a mayor estrés mayor rasgo de ansiedad).

El estrés correlaciona de forma inversa con todas las variables de la calidad de vida, podemos decir que a mayor estrés peor calidad de vida. Así, el estrés predice de mayor a menor: el bajo estado de ánimo, la baja calidad en las actividades generales, la baja satisfacción con las tareas del hogar, la baja satisfacción con la salud física, la baja satisfacción en el trabajo, la baja satisfacción con las relaciones sociales, la baja satisfacción general y la baja satisfacción con el tiempo libre.

Se pudo identificar que el perfil de personalidad de los residentes que presentan estrés laboral a los seis meses de inicio de la residencia (casos) *es diferente* al perfil de personalidad de los residentes que no lo presentan (controles).

Se encontró que según los resultados de los “5 grandes factores” los casos tienen niveles más altos de neuroticismo y menores de extraversión que los controles y muestran mayores niveles de pesimismo y menor apoyo social en la dimensión de “evitación del daño” del TCI de Cloninger.

A su vez, encontramos diferencias entre los hombres y mujeres, por lo que se presentaron los resultados en dos modelos (uno para hombre y otro para mujer).

En los hombres que desarrollaron estrés se encontró como característica principal mayor nivel de neuroticismo y en las mujeres mayor nivel de neuroticismo, menor nivel de cordialidad, menor nivel de extraversión y menor nivel de tesón.

Con respecto a la genética, en la que se tuvo en cuenta la nacionalidad, en el caso de los hombres que presentaron estrés laboral se encontró como característica principal la mayor frecuencia de la variante de baja actividad del gen COMT (Met/Met) del polimorfismo Val158Met con respecto a los que no presentaron estrés laboral.

En las mujeres que presentaron estrés laboral se encontró como característica principal la mayor frecuencia del genotipo CC para el polimorfismo C957T del gen DRD2 con respecto a las que no presentaron estrés laboral.

En este estudio, no se ha podido relacionar el estrés laboral con el polimorfismo del alelo TaqI-A1 del gen ANKK1.

Con respecto a los modelos predictivos, en los hombres, no se pudo establecer un modelo predictivo de vulnerabilidad/protección que relacionara variables de personalidad y variables genéticas con el desarrollo del estrés laboral, sin embargo si se pudo construir un modelo para personalidad; con alto neuroticismo, otro modelo con genética; variante de baja actividad del gen COMT (Met/Met) del polimorfismo Val158Met y otro, que asociaba el mayor *estado de ansiedad* a la firma del contrato con la variante de baja actividad del gen COMT (Met/Met) del polimorfismo Val158Met a los seis meses de iniciada la formación, este último con una calibración y una validez de criterio muy alta.

Tesis Doctoral: “Factores genéticos y de personalidad de vulnerabilidad/protección al estrés en una muestra de médicos internos residentes. Aplicación desde la prevención de riesgos laborales”

En el caso de las mujeres, resultó factible construir un modelo predictivo con variables de personalidad y variables genéticas, con alto neuroticismo, baja extraversión, bajo tesón y la variante CC para el polimorfismo C957T del gen DRD2, con una calibración y una validez de criterio muy alta.

Los resultados de este estudio demuestran que aunque el resultado final sea el mismo (estrés laboral) el funcionamiento interno de los hombres y mujeres es diferente en cuanto a algunas variables de personalidad y especialmente en cuanto a la genética estudiada en este proyecto, referidas ambas al estrés laboral en la muestra de residentes que inician su formación especializada en el Hospital Universitario 12 de Octubre.

Por una parte en los hombres, en los que no fue posible establecer un modelo predictivo que relacionara variables de personalidad con genética, pudiera ser que en el desarrollo del estrés actúe predominantemente la “interacción gen - medio ambiente” mientras en las mujeres sea la “interacción gen - gen” la que medie en el desarrollo del estrés laboral; estos resultados merecen que en estudios futuros sobre el estrés se incluyan factores ambientales como variables de estudio y los resultados se analicen separando los géneros.

Por otro lado se abren líneas de investigación no exploradas hasta el momento, debido a los resultados obtenidos con el polimorfismo C957T del gen DRD2, ya que por un lado no se había relacionado con el estrés laboral y por otro no se habían observado diferencias en el comportamiento del mismo con respecto al género.

TITLE: "GENETIC AND PERSONALITY FACTORS OF VULNERABILITY/ PROTECTION AGAINST WORK-RELATED STRESS IN A SAMPLE OF MEDICAL RESIDENTS. APPLICATION IN OCCUPATIONAL HEALTH"

Key Words: *work-related stress, medical residents, personality, neuroticism, extraversion, genetic factors, polymorphism COMT Val158Met, polymorphism C957T, occupational risks prevention, occupational health.*

ABSTRACT

Introduction

Direct or indirect stress is one of the greatest causes of psychological discomfort and absence from work in developed countries. Stress becomes a health and safety risk when it is prolonged, since it can lead to physical and psychological illnesses and it has been put forward as one of the new illnesses of our era.

Many studies relate starting the specialized medical training programme with stress development since amongst other things it involves greater responsibility, a change of work environment, new colleagues and bosses, contact with patients and their relatives, having to undergo new training, changes in hours and pace of work, changes in financial status, expectations and in some cases living apart from one's family of origin, changing city etc. All of this entails a considerable change of lifestyle.

These changes and the way they are faced will determine the individual stress response, which will either be adaptive (learning and satisfaction) "eustress" or maladaptive (exhaustion and dissatisfaction) with the development of "distress". The stronger the person's "*resilience*" mechanisms are, the less stress will be generated.

Main objective

Establish a predictive model of vulnerability/protection against work-related stress linking genetic profile and personality profile in medical residents starting specialized medical training.

Study Design

To obtain an answer to the main objective, a *nested case control study* was designed. The cohort was chosen when the contracts for the first year of specialized medical residency in the 12th October University Hospital in Madrid, Spain (highly complex hospital) were signed.

It included 136 residents who were monitored for six months, at which point the cases (subjects who had developed occupational stress) were identified, of which there were 15, as opposed to the controls (subjects who had not developed it), of which there were 121 and from this point the independent variables were compared to observe the differences and the *Odds Ratio* was analysed.

Based on the significant variables in the bivariate analysis, the predictive models for men and women were created with a multivariate logistic regression analysis.

The dependent variable in our case was occupational stress, measured six months after the date of the signing of the contracts using the Work-Related Strain Inventory validated by Revicki, May y Whitley (1991) for health personnel.

The independent variables were on the one hand, personality, measured by the “Big Five” Personality Questionnaire (BFQ), Cloninger’s Temperament and Character Inventory (TCI), the MACH IV Machiavellianism Test and the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-10) and on the other hand, genetics.

To genetic study were analyzed the polymorphisms concerning the ANKK1 gene TaqIA1 were studied for its alleles CC(A2A2) y A1+ (CT o TT), the COMT polymorphism Val108/158Met for its VM, VV and MM alleles and DRD2 polymorphism C957T for its CT, TT and CC alleles, all of them related to the functioning of the dopaminergic system.

In order to study distress, Anxiety was measured using the State-Trait Anxiety Inventory (STAI E-R), Depression using the Beck Depression Inventory (BDI) and Quality of Life using the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q). Affective variables were measured when the contracts were signed and then six months after the commencement of the specialized medical training.

Results

In the sample, it was able to identify occupational stress in physicians who had begun their specialized medical training with a cumulative incidence (CI) of eleven percent six months after the date of the signing of the contracts.

This stress could be correlated with the affective variables of depression (the greater the stress, the greater the depression), state of anxiety (the greater the stress the greater the anxiety) and trait anxiety (the greater the stress, the greater trait).

Stress correlated inversely with all the *Quality of Life* variables, the greater the stress, the lower the quality of life. In this way, stress predicts in descending order: low morale, unfulfilling experiences in general activities, low satisfaction with housework, physical health, work, social relationships, overall low satisfaction and low satisfaction with free time.

It was possible to indentify that the personality profile of the residents that presented occupational stress six months after beginning their residency (cases) *was different* from the personality profile of residents who did not present it (controls).

It was found that according to the “Big Five” results, the cases had higher levels of neuroticism and lower levels of extraversion than the controls and exhibited higher levels of pessimism and isolation in the “harm avoidance” dimension of Cloninger’s TCI.

At the same time, we found differences between men and women as a result of which the results were stratified into two models (one for men and another for women). In the men who developed stress, the main characteristic found was a higher level of neuroticism and in women, a higher level of neuroticism and lower levels of friendliness, extraversion and perseverance.

Regarding genetics, in respect of which nationality was taken into account, the main characteristic found in the case of men who presented occupational stress was a higher prevalence of the low activity variant of the COMT gene, the Met/Met genotype of the Val158Met polymorphism, in comparison to those who did not present occupational stress.

In women who presented occupational stress, the main characteristic found was a higher prevalence of the CC genotype for the DRD2 gene polymorphism C957T in comparison to those who did not present occupational stress.

In this study failed to relate the polymorphism of TaqI-A1 allele of the ANKK1 gene with work stress.

In men, it was not possible to establish a predictive vulnerability/protection model that related personality and genetic variables to the development of occupational stress, nonetheless it was possible to construct one model for personality, with a high degree of neuroticism, and another model for genetics; with the low activity variant of the COMT gene, the Met/Met genotype of the polymorphism Val158Met and a model was constructed that associates a greater *state of anxiety* at the time of signing the contract to the low activity variant of the COMT gene, the Met/Met genotype of the polymorphism Val158Met six months after beginning training, the latter with a very high calibration and criterion validity statistical.

Ph.D. Thesis: “Genetic and personality factors of vulnerability/protection against work-related stress in a sample of medical residents. Application in occupational health”

In the case of women, it was possible to construct a predictive model with personality and genetic variables, with a high degree of neuroticism, low extroversion, low perseverance and the CC variant for the DRD2 gene polymorphism C957T, with a very high calibration and criterion validity statistical.

The results of this study show that although the final outcome is the same (occupational stress), the internal functioning of men and women is different in relation to some personality variables and particularly with regard to genetics, concerning occupational stress, in medical residents starting specialized medical training, in the 12th October University Hospital.

On one side in men, that it was not possible to establish a predictive model that related personality and genetic variables to the development of occupational stress, may be possible that "gene - environment" interaction plays a major role in the development of occupational stress and in women, that was possible to construct it, may be the "gene - gene" interaction be more important. This results worth is including environmental factors as independent variables in future stress studies and taking gender.

Furthermore, other lines of investigation have opened up that have not been previously explored, due to the results obtained with the DRD2 gene polymorphism C957T, since on the one hand, it had not been associated with occupational stress and on the other, gender-related differences in its functioning had not been observed.

ÍNDICE

	“Pag.”
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	29
1.1. APROXIMACIÓN AL ESTRÉS	29
1.1.1. Concepto de estrés	29
1.1.2. Concepto de estrés laboral	43
1.2. EPIDEMIOLOGÍA ESTRÉS LABORAL	47
1.3. FACTORES INVOLUCRADOS EN EL ESTRÉS	55
1.3.1. Factores ambientales	55
1.3.2. Factores de personalidad	57
1.3.3. Factores biológicos	63
1.3.4. Factores genéticos	73
1.4. VULNERABILIDAD/RESISTENCIA AL ESTRÉS.	83
RESILIENCIA	
1.4.1. Factores de personalidad y resiliencia	83
1.4.2. Factores psicobiológicos y resiliencia	87
1.4.3. Factores genéticos y resiliencia	94
1.4.4. Factores de resiliencia en médicos residentes	110
CAPÍTULO 2: JUSTIFICACIÓN HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	115
2.1. JUSTIFICACIÓN	115
2.2. HIPÓTESIS	117
2.3. OBJETIVOS	118
CAPÍTULO 3: MATERIAL Y MÉTODOS	119
3.1. Diseño de la investigación	119
3.2. Muestra	120
3.3. Criterios en la selección de los casos y controles	122
3.4. Beneficios del estudio	122
3.5. Limitaciones del estudio	123
3.6. Material	123
3.7. Método	143
3.8. Consideraciones éticas y consentimiento informado	145
3.9. Método estadístico	146

CAPÍTULO 4: RESULTADOS	149
4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA GENERAL COINCIDENTE CON LA FIRMA DEL CONTRATO	149
4.1.1. Variables socio-demográficas	149
4.1.2. Variables profesionales	150
4.1.3. Variables antecedentes médicos personales	151
4.1.4. Variables afectivas	151
4.1.5. Variables de personalidad	156
4.1.6. Variables genéticas	158
4.1.7. Variable estrés laboral	160
4.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y COMPARATIVO A LOS 6 MESES. CASOS Y CONTROLES	161
4.2.1. Variable estrés laboral	161
4.2.2. Variables Socio-demográficas	162
4.2.3. Variables Profesionales	164
4.2.4. Variables Antecedentes Médicos Personales	166
4.2.5. Variables afectivas	167
4.2.6. Variables de personalidad	176
4.2.7. Variables genéticas	179
4.3. COMPARACIÓN ANTES-DESPUÉS DE LAS VARIABLES AFECTIVAS	181
4.4. CORRELACIÓN VARIABLES AFECTIVAS CON ESTRÉS LABORAL A LOS SEIS MESES	181
4.5. ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ESTRATIFICADO POR SEXO ENTRE LOS CASOS Y CONTROLES	186

4.5.1.	ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN Y RIESGO EN HOMBRES CASOS Y CONTROLES. MODELO 1: HOMBRE	186
4.5.1.1.	Análisis de Asociación de las variables socio-demográficas en los casos y en los controles	186
4.5.1.2.	Análisis de Asociación de las variables profesionales en los casos y en los controles	187
4.5.1.3.	Análisis de Asociación de las variables de antecedentes médicos personales en los casos y en los controles	187
4.5.1.4.	Análisis de Asociación de las variables afectivas en los casos y en los controles	188
4.5.1.5.	Análisis de Asociación de las variables de personalidad en los casos y en los controles	189
4.5.1.6.	Análisis de Asociación de las variables genéticas en los casos y en los controles	193
4.5.2.	ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN Y RIESGO EN HOMBRES CASOS Y CONTROLES. MODELO 2: MUJER	194
4.5.2.1.	Análisis de Asociación de las variables socio-demográficas en los casos y en los controles.	194
4.5.2.2.	Análisis de Asociación de las variables profesionales en los casos y en los controles.	194
4.5.2.3.	Análisis de Asociación de las variables de antecedentes médicos personales en los casos y en los controles.	195
4.5.2.4.	Análisis de Asociación de las variables afectivas en los casos y en los controles	195
4.5.2.5.	Análisis de Asociación de las variables de personalidad en los casos y en los controles	197
4.5.2.6.	Análisis de Asociación de las variables genéticas en los casos y en los controles	203

4.6.	ANÁLISIS MULTIVARIANTE EN LOS MODELOS HOMBRE Y MUJER	204
4.6.1.	RESULTADOS MODELO PREDICTIVO 1: HOMBRE	205
4.6.2.	RESULTADOS MODELO PREDICTIVO 2: MUJER	208
CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN		211
CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES		225
<i>Bibliografía</i>		229
<i>Índice de Tablas, Gráficos y Figuras</i>		245
<i>Anexos</i>		249

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1. APROXIMACIÓN AL ESTRÉS

1.1.1. CONCEPTO DE ESTRÉS

El estrés supone un hecho habitual de la vida del ser humano, ya que cualquier individuo, con mayor o menor frecuencia, lo ha experimentado en algún momento de su existencia. El más mínimo cambio al que se expone una persona es susceptible de provocárselo. Tener estrés es estar sometido a una gran presión, sentirse frustrado, aburrido, encontrarse en situaciones en las que no es fácil el control de las mismas, tener problemas conyugales, etc. El origen del término estrés se encuentra en el vocablo *distrés*, que significa en inglés antiguo "pena o aflicción"; con el uso frecuente se ha perdido la primera sílaba.

El vocablo ya era usado en física por Selye, aludiendo a la fuerza que actúa sobre un objeto, produciendo la destrucción del mismo al superar una determinada magnitud; para este autor, el estrés es una respuesta inespecífica del organismo ante una diversidad de exigencias. Se trata de un proceso adaptativo y de emergencia, siendo imprescindible para la supervivencia de la persona; éste no se considera una emoción en sí mismo, sino que es el agente generador de las emociones.

Según la revisión conceptual sobre estrés de Sierra y col. (Sierra, et al., 2003), en todo caso, el estrés es una relación entre la persona y el ambiente, en la que el sujeto percibe en qué medida las demandas ambientales constituyen un peligro para su bienestar, si exceden o igualan sus recursos para enfrentarse a ellas. Por ejemplo, cuando los individuos imaginan cómo puede ser un hecho estresante, la primera asociación que establecen es negativa, es decir, resulta más común pensar en algo que cause daño, en la muerte reciente de algún ser querido, en la pérdida de trabajo, en la enfermedad, en una mala experiencia.

No obstante, una situación o hecho positivo igualmente causa estrés como, por ejemplo el cambiar de casa o lugar de residencia, el ascender en el trabajo y tener más responsabilidades, o enamorarse, que puede llegar a provocar el mismo estrés que cuando un individuo rompe una larga relación de valor afectivo para él.

Bajo esta perspectiva, los autores barajan diversos datos, unos se relacionan más con la rama de la fisiología y otros, en cambio, con la Psicología, siendo esta última la que engloba un mayor número de manifestaciones en el sujeto, dado que los individuos responden a cualquier demanda del entorno, incluyendo las de naturaleza psicosocial.

Si el sentimiento de carácter negativo aparece de forma constante en el sujeto y no es tratado adecuadamente, puede conducir a un bajo rendimiento en la vida cotidiana, debilitando la salud.

Casi todas las personas han oído hablar del estrés, pues es éste un término que utilizan por igual profesionales de la salud y profanos en la materia. En general, cuando los individuos hablan de él se refieren a la tensión que se experimenta en la sociedad actual.

La Psicología, la Psicopatología y la medicina psicosomática han empleado el término de estrés, en ocasiones, con excesiva libertad y falta de rigor científico. No se trata de la dificultad que puede suponer su traducción a otros idiomas, ya que para los anglosajones no está muy claro aún el significado del concepto en sí; para unos es sinónimo de sobresalto, para otros hace referencia a malestar y, para la mayoría, un generador de tensión para el sujeto.

No obstante, en todos estos casos, el estrés es entendido como algo negativo, perjudicial o nocivo para el ser humano, ya que produce dolores de cabeza, indigestión, resfriados frecuentes, dolor de cuello y espalda e infelicidad en las relaciones personales más cercanas; además, el estrés puede incapacitar al individuo en el ámbito laboral, provocar crisis nerviosas recurrentes, depresión, ansiedad o incluso dar lugar a la muerte por un ataque al corazón. En cambio, otras personas lo perciben como algo positivo para sus vidas, describiéndolo como una experiencia placentera, divertida y estimulante, sintiéndose más capaces de hacer frente a las demandas del entorno de forma libre, exponiéndose a situaciones de riesgo con la confianza de superarlas con éxito.

La vivencia del estrés como positivo o negativo va a depender de la valoración que realiza el individuo de las demandas de la situación y de sus propias capacidades para hacer frente a las mismas.

Según esto, el ser humano se enfrenta continuamente a las modificaciones que va sufriendo el ambiente, percibiendo y reinterpretando las mismas con objeto de poner en marcha conductas en función de dicha interpretación. Hay ocasiones en las que la demanda del ambiente es excesiva para el individuo, por lo que su repertorio conductual para hacer frente a la situación generadora de estrés es insuficiente, al igual que cuando se enfrenta a una situación nueva para él.

El estrés puede provocar distintos problemas de salud, entre ellos están el asma, el infarto de miocardio y las alteraciones gastrointestinales e inmunológicas. Así, la descripción de la conexión entre el estrés y la enfermedad se basa en el concepto de alostasis, que se refiere a la posibilidad de que se produzcan cambios fisiológicos relevantes con el fin de mantener la homeostasis frente a la demanda de aumento de la actividad; este sistema alostático se pone en marcha por la acumulación de distintos acontecimientos aversivos que dan lugar al desgaste de los tejidos y órganos, provocando, a largo plazo, la enfermedad.

Por último, las experiencias estresantes proceden de tres fuentes básicas: el cuerpo, el entorno y los pensamientos; la primera fuente de estrés es de carácter fisiológico, existiendo innumerables circunstancias en la vida que afectan al organismo como por ejemplo, las restricciones en la dieta, los malos hábitos y los cambios de horario en nuestro tiempo diario de sueño, las nuevas enfermedades, los accidentes, las problemáticas y dificultades de la adolescencia, el envejecimiento, etc.

Las amenazas procedentes del ambiente producen en el cuerpo cambios, concretamente, las que se refieren a la adaptación, ya que con ellas el ser humano se ve obligado a mantener horarios rígidos en su vida diaria, a aguantar las exigencias de las relaciones sociales, a soportar el ruido, la contaminación y las aglomeraciones de la gran ciudad, influyendo negativamente en su seguridad y su autoestima. A continuación, los autores de la revisión realizan un recorrido histórico, reflejando la evolución y las modificaciones que ha sufrido el concepto de estrés hasta nuestros días.

Evolución histórica del concepto

El interés por el estudio del estrés es ya antiguo, pudiendo encontrarse sus raíces en distintas etapas de la historia. La utilización del término para referirse a los problemas y adversidades se remonta al siglo XIV. Posteriormente, la formulación más clara del concepto tuvo lugar en el siglo XVII a través del trabajo del físico Robert Hooke.

Éste concibe el estrés como la relación entre la "carga" externa ejercida sobre un objeto y la deformación experimentada por el mismo, dependiendo el resultado de las propiedades estructurales del objeto y de las características de la fuerza externa; este planteamiento realizado desde la Física manifiesta el carácter interactivo del concepto.

La palabra estrés se aplica a los seres humanos en el siglo XVIII para aludir al estado de resistencia ofrecido frente a las influencias extrañas, mientras que el término *stress* se ha utilizado en la lengua inglesa primero en un contexto social y después, en la Física y en la industria metalúrgica, refiriéndose a un apremio o fuerza ejercida sobre algún objeto provocando una tensión.

En 1936, Hans Selye introdujo el término estrés como un síndrome específico constituido por cambios inespecíficos del organismo inducidos por las demandas que se le hacen; inicialmente, el estrés se desarrolla a partir de los trabajos de Selye (1936, 1960, 1974) como un término novedoso y relevante en la Medicina.

Este autor consideró la respuesta de estrés como un conjunto de respuestas fisiológicas de carácter hormonal que tienen lugar por la activación del eje hipotálamo-hipófiso-córticosuprarrenal, con la correspondiente elevación de la secreción de corticoides y del eje simpático-médulo-suprarrenal, así como la reacción a estímulos inespecíficos.

El agente desencadenante del estrés es un elemento que atenta contra el equilibrio del organismo, incrementando la necesidad de reequilibrarse. Según Selye, "el estrés es una respuesta no específica del organismo ante cualquier demanda que se le imponga"; dicha respuesta puede ser de tipo psicológico (mental) o fisiológico (física/orgánica).

Sin embargo, según la literatura científica, el estrés implica cualquier factor que actúe interna o externamente, al cual se hace difícil adaptarse y que produce un aumento en el esfuerzo por parte de la persona con el fin de mantener un estado de equilibrio dentro de sí mismo y con su ambiente externo.

Los investigadores no han conseguido crear aún una definición que satisfaga a todos; de hecho, el estrés se puede conceptualizar desde tres claras y grandes perspectivas teóricas; existen definiciones en las que se considera como un estímulo, otras que están centradas en la respuesta producida en el organismo y, en tercer lugar, las definiciones de tipo interactivo o transaccional. Miller (1997) define el estrés como cualquier estimulación vigorosa, extrema o inusual que, ante la presencia de una amenaza, causa algún cambio significativo en la conducta; asimismo, Basowitz, Persky, Korchin y Grinker (1955) conceptualizan el mismo como aquellos estímulos con mayor probabilidad de producir trastornos.

A modo de ejemplo, se mencionan las condiciones generadas dentro del organismo como el hambre o la apetencia sexual, convertidos en estados hormonales y estímulos que son originados a partir de características neurológicas determinadas. Por lo tanto, se entiende el estrés como estímulo cuando un suceso da lugar a una alteración en los procesos homeostáticos.

Appley y Trumbull (1977) hacen uso del término para describir aquellas situaciones novedosas, de carácter cambiante, intensas, inesperadas o repentinas, incluyendo aquellas que superan los límites de la tolerabilidad, así como el déficit estimular, la ausencia de estimulación o la fatiga producida por ambientes aburridos; sin embargo, McGrath (1970) considera que este punto de vista no explica las diferencias individuales que se presentan ante una misma situación. Además, se mantiene una concepción del ser humano como mero sufridor pasivo de las condiciones ambientales.

Por otra parte, la aparición de determinadas respuestas evidencia que el organismo ha sufrido un estado de tensión recientemente, por lo tanto, el estrés es una conducta que aparece cuando las demandas del entorno superan la capacidad del individuo para afrontarlas. Este planteamiento dio lugar a que se conceptualizara el estrés como aquella respuesta no específica del organismo ante cualquier demanda.

A raíz de ello, las definiciones basadas en la situación predominan en las investigaciones sociológicas, mientras que otras disciplinas asumen definiciones de corte biológico. Se ha señalado que esta segunda visión no ha conseguido asentarse dado que aquellas situaciones que causan un patrón determinado de respuestas como, por ejemplo, taquicardia, aumento de la presión sanguínea y otras, serían las situaciones que generarían estrés, pero existe una variabilidad enorme de situaciones que no están vinculadas al estrés y sin embargo provocan el mismo patrón fisiológico de respuesta, como por ejemplo hacer ejercicio físico o la pasión amorosa.

Con objeto de superar la controversia establecida a raíz de los dos planteamientos anteriores, surge el estrés como interacción entre el organismo y el ambiente que lo rodea; ésta perspectiva transaccional permite controlar una serie de variables intermedias entre sujeto y entorno, siendo defendida por varios autores.

Folkman (1984) dice que el estrés no pertenece a la persona o al entorno, ni tampoco es un estímulo o una respuesta, más bien se trata de una relación dinámica, particular y bidireccional entre el sujeto y el entorno, actuando uno sobre el otro. Por su parte Lazarus (1981) afirma que los seres humanos no son víctimas del estrés, sino que su forma de apreciar los acontecimientos estresantes (interpretación primaria) y sus propios recursos y posibilidades de afrontamiento (interpretación secundaria) determinan la naturaleza del mismo; el afrontamiento se concibe como un esfuerzo conductual y cognitivo dirigido a reducir las exigencias internas y/o externas causadas por las transacciones estresantes (Lazarus y Folkman, 1984).

Así, Turcotte (1986) afirma que el estrés es el resultado de las transacciones entre la persona y su entorno, considerando que el origen del estrés puede ser positivo (oportunidad) o negativo (obligación), el resultado es la ruptura de la homeostasis psicológica o fisiológica, desencadenando emociones y movilizandando las energías del organismo.

Por todo ello, un estímulo se considera estresante cuando tiene la capacidad de poner en marcha una respuesta fisiológica de estrés en el individuo, mientras que una respuesta recibe el apelativo de estrés cuando es producida por una demanda del ambiente, un daño determinado o una amenaza; esto implica estímulos, respuestas y los procesos psicológicos que median entre ellos.

El estrés psicológico es aquel que establece una relación entre el individuo y el ambiente; por lo tanto, la Psicología se centra en el estudio de las causas que provocan este estado en diferentes sujetos a través del análisis del afrontamiento individual y la evaluación cognitiva que conlleva.

El afrontamiento le sirve al sujeto para controlar las demandas que evalúa como estresantes y todas las emociones que generan, mientras que la evaluación cognitiva determina hasta que punto una relación individuo-ambiente es estresante.

Por su parte, las demandas que recibe el individuo pueden proceder del ambiente físico que le rodea como, por ejemplo, el frío y el calor extremos, pero mayormente procederán del ambiente social en el que está más inmerso, denominándose estrés psicosocial del individuo. Las demandas que, por su particular intensidad, novedad e indeseabilidad, requieren una respuesta esforzada o de afrontamiento son las que realmente se consideran estresantes. Entonces, el estrés es una fuerza que induce malestar o tensión tanto sobre la salud física como sobre la emocional.

Por último, es necesario resaltar que en numerosos estudios experimentales se ha mostrado que los efectos fisiológicos, psicológicos y conductuales de los estresores dependen, en gran medida, de procesos cognitivos, apareciendo inmediatamente cambios orgánicos generalizados, lo que hace que se aumente el nivel de activación fisiológica. Además, la persistencia de esta reacción más allá de los recursos de afrontamiento del sujeto provoca una serie de respuestas desadaptativas en los sistemas orgánicos y psíquicos (Martínez-Sánchez y García, 1993).

Por ello, en la actualidad el término se utiliza para describir un proceso psicológico originado ante una exigencia al organismo, frente a la cuál éste no tiene información para proporcionarle una respuesta adecuada, activando un mecanismo de emergencia consistente en una activación psico-fisiológica que recoge más y mejor información, procesándola e interpretándola más rápida y eficientemente, lo que permite al organismo mostrar una respuesta adecuada a la demanda (Fernández-Abascal, 1995).

Recientemente, el estrés se aborda desde una perspectiva psicosocial, considerando que las condiciones sociales (apoyo social, aspecto socioeconómico, estatus marital, rol laboral, etc.) pueden estar implicadas en el origen de las experiencias estresantes, ya que las situaciones sociales son capaces de causar altos niveles de estrés, repercutiendo negativamente en la salud, calidad de vida y longevidad (Cockerham, 2001); desde esta perspectiva, la experiencia del estrés es entendida como una consecuencia inevitable de la organización social, y no tanto como antecedentes anormales de un trastorno, según se ha mantenido en la Psicología y la Medicina (Sandín, 2003).

Éste autor realiza un estudio sobre la naturaleza y el origen de los estresores a partir de un análisis basado en el papel de los factores sociales, poniendo de manifiesto tres formas de estrés (estrés vital, estrés de rol y estrés provocado por contrariedades cotidianas), pudiendo contribuir todas ellas a predecir las perturbaciones de salud asociadas al estrés; según esto, el estrés experimentado por el individuo es el producto de la interrelación entre tales categorías de estresores, dependiendo en gran medida de los recursos personales y sociales (estrategias y recursos de afrontamiento y apoyo social) que poseen las personas para hacer frente a los efectos del estrés.

Hoy en día el término estrés hace referencia a una sobrecarga emocional que experimenta el individuo, vinculada a una exigencia desproporcionada del ambiente, y que se manifiesta en un estado de nerviosismo porque requiere un sobreesfuerzo por parte del individuo, poniéndole en riesgo de enfermar. En definitiva, el estrés es la respuesta fisiológica y psicológica del cuerpo ante un estímulo (estresor), que puede ser un evento, objeto o persona.

Aproximaciones teóricas

En el contexto popular se utiliza la palabra estrés con un sentido diferente al que se le da en un contexto profesional, por lo tanto, es importante establecer cómo se debe interpretar dicho concepto; el estrés es un fenómeno complejo que se aplica de forma diferente según el sesgo científico, por lo que se plantean tres orientaciones: por un lado, el enfoque fisiológico, que considera el estrés en términos de respuesta (Selye, 1956); por otro, la orientación psicológica y a su vez la psicosocial, que enfatizan la situación estimular (Holmes y Rache, 1967), asumiendo el estrés como algo externo y focalizado en el estímulo; finalmente, la interacción entre los dos planteamientos anteriores (Lazarus, 1966), que será la que marque el desarrollo de la teoría general del estrés y de su aplicación a la psicopatología.

Enfoque físico

El estrés procede del campo de la Física, las fuerzas aplicadas a un objeto pueden llevarlo hasta un punto de rotura o desintegración por la presión ejercida. Así, cuando se coloca un peso sobre cualquier cuerpo, éste ejerce una presión sobre el mismo.

Más tarde, Lader (1971) señala que el concepto de estrés es más filosófico que científico o físico por implicar valores, modelos de vida dirigidos por la cultura y evaluaciones circunstanciales. La Filosofía afirma que el concepto de salud ha sido siempre competencia suya o, como mucho, de la Estadística, pero que la Medicina ha tratado de conceptualizarlo para plantear sus objetivos y modelos a raíz de ello.

Enfoque médico

Cuando inicialmente la Medicina consideró hacerse cargo del término estrés, partió de la idea de que el organismo es un sistema encargado de mantener el equilibrio interno u homeostasis, mediante mecanismos de *feedback* (Cannon, 1932); este modelo implica estabilidad, retroalimentación negativa e imposibilidad de transformación. No obstante, el hecho de ver el estrés como alarma del organismo a través de la actividad simpático-adrenal, ha puesto de manifiesto una relación causal entre enfermedad y ruptura homeostática.

Alexander (1962) considera que el concepto de enfermedad constituye una función relacionada con multitud de variables, tales como una constitución hereditaria, enfermedades orgánicas y experiencias primordiales de la infancia referentes al cuidado, al sueño, al clima afectivo y a los rasgos específicos de los padres y del entorno. Según esto, la agresión procedente del medio externo desencadena en el sujeto una reacción de tensión. Así, ciertas enfermedades en su origen, como la diabetes por ejemplo, se han producido debido a una emoción-choque primeramente en el individuo, siendo la violencia que recibe el mismo del entorno lo que potencia el desarrollo de determinadas enfermedades.

No hay que olvidar que cada individuo tiene su historia previa y que, por lo tanto, el significado de un acontecimiento va a ser muy particular, dependiendo de la persona en cuestión. Aquellas situaciones que llevan a la enfermedad están relacionadas con la significación afectiva del individuo por la relación problemática no resuelta, teniendo un papel muy estresante para el propio individuo. Además, la tensión crónica puede provocar trastornos funcionales crónicos, dando lugar a la lesión orgánica.

Enfoque fisiológico

El científico canadiense Hans Selye fue quien otorgó categoría médica al término estrés en 1936 en el curso del estudio del eje hipofisario-suprarrenal, describiéndolo como el "síndrome de estrés biológico" o "síndrome general de adaptación"; este autor afirma que no es lo mismo hablar de estrés en el ámbito de la Física que hacerlo en el ámbito de la Psicología, pues, a diferencia que en esta última, en la Física la presión que se ejerce es sobre un cuerpo sin vida. Selye (1956) detalla los ejes biológicos a través de los que se produce la transformación, considerando la posibilidad de su implicación en trastornos tales como la úlcera péptica.

La agresión que el organismo recibe y su reacción conduce a Selye a revelar que la secuencia de respuestas que se presenta hace que el organismo supere o no esa estimulación perturbadora del equilibrio interno llamada estrés, por lo que la secuencia se divide en tres fases con sus correspondientes implicaciones biológicas: reacción de alarma o periodo de choque, caracterizado por una alteración fisiológica (taquicardia, insomnio, etc.), seguido de una fase de resistencia y, por último, una fase de agotamiento, que da lugar a las llamadas enfermedades de adaptación.

Siguiendo a dicho autor, se constata que el término referido alude al estado del organismo, es decir, a su respuesta biológica, mientras que lo que él llama "agente estresor" sería el agente agresivo exterior, siendo éste la causa.

Según esta perspectiva, se puede hablar de adaptación pasiva en el sujeto, ya que no siempre es necesaria su participación, de manera que cuando el sujeto ignora las agresiones somáticas con poder estresante, como puede ser el inicio de una infección, entonces se estaría refiriendo a esta adaptación pasiva. Más tarde, en 1949, los participantes en la conferencia de estrés y trastornos cardiacos reconocen la contribución del estrés en la etiología y cronificación de dichos trastornos.

Enfoque biológico

El estrés implica una sobreactivación biológica provocada por la acción funcional del sistema reticular (Ursin, 1979); esto es una consecuencia del bombardeo de estímulos tanto de carácter interno como externo que influyen en el mismo. El sistema reticular mantiene una serie de relaciones funcionales con los lóbulos cerebrales, especialmente con el lóbulo frontal, que es el encargado de evaluar, planificar y regular las estrategias conductuales del ser humano. Por ello, los procesos cognitivos, la evaluación de los recursos propios y el establecimiento de determinados planes de acción son lo que marca la actividad del sistema reticular.

Si el estrés se expresa biológicamente a través de un estado de activación general, se plantea el dilema de si se considera como factor de riesgo para sufrir una enfermedad a la hora de conceptualizar el término.

La secuencia cronológica del estrés y su estrecha interacción funcional pueden dar lugar a hechos indetectables desde una perspectiva fragmentaria. Cuando el organismo reacciona ante el estrés se activa su sistema nervioso autónomo, liberándose catecolaminas y produciéndose una estimulación del sistema neuroendocrino, siendo ACTH y cortisol en su liberación las dos hormonas por excelencia del estrés.

Enfoque cognitivista

Posteriormente, en el contexto de la Psicología, se añade un enfoque cognitivista a la concepción hormonal y periférica existente, considerando el papel de los factores psicológicos en la producción de la respuesta endocrina y en la posibilidad de manifestaciones psicopatológicas en el individuo como consecuencia de estos factores mencionados. Mason piensa que el mediador principal en las numerosas experimentaciones fisiológicas de Selye podría tener como soporte el sistema nervioso central, en tanto interviene en una excitación emocional.

Por ello, el concepto de no especificidad, piedra angular de la teoría de Selye, se replantearía, ya que ante distintos estímulos, si la respuesta hormonal es similar, puede ser debido a que la respuesta es a un solo estímulo o a una gran variedad de situaciones, siendo el componente común la emoción en sí.

Esta simplificación del estrés ha causado grandes controversias, incluso algunos autores la han tachado de injustificable, concluyendo que se puede admitir cuando el factor de estrés es intenso y de corta duración, lo que hace pensar que es poco probable su participación en aquellas condiciones de estrés de carácter crónico o repetitivo.

Uno de los modelos más reconocidos en el campo de la Psicología fue el propuesto por Lazarus en 1966, el cual pone énfasis en los factores psicológicos del estrés mediante diversas variables que tienen lugar en el proceso (las demandas y exigencias del medio externo e interno, los recursos del propio sujeto y el grado de satisfacción que experimenta).

Cuando en esta época el estrés se conceptualizó como un desequilibrio sustancial entre las demandas ambientales y la capacidad de respuesta del organismo, éste se considera como una respuesta negativa e intrínseca, ignorando su carácter adaptativo capaz de aportarle recursos al sujeto (McGrath, 1970).

Enfoque bio-psico-social

Finalmente, hay que decir que el estrés integra tres componentes: el psíquico, el social y el biológico, y es a raíz de esto cuando el concepto queda entendido con una magnitud bio-psico-social. Existe una multitud de estudios que han puesto de manifiesto como la falta de recursos del individuo para controlar las demandas sociales y psicológicas puede dar lugar al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, hipertensión, asma, jaquecas, úlcera péptica, dolores musculares, depresión y otros problemas de salud, así como la presencia de conductas de enfermedad (Cockerham, 2001; Mechanic, 1976; Siegrist, Siegrist y Weber, 1986; Turner, Wheaton y Lloyd, 1995).

La personalidad está cada vez más implicada en el estrés, imponiéndose, hoy día, el modelo de estrés entendido como una transacción entre el individuo y el ambiente.

Dicho enfoque define el estrés como una relación entre la persona y el entorno, el cual es percibido por el individuo como algo impuesto que excede sus recursos, poniendo en peligro su bienestar. Los individuos perciben de forma distinta la amenaza que representan las situaciones estresantes, haciendo uso de varias habilidades, recursos y capacidades, tanto personales como sociales, a fin de controlar esas situaciones potencialmente estresantes.

Dentro del modelo transaccional el término es visto como un producto, siendo el resultado de la interacción entre diferentes factores que, presuntamente, juegan un papel causal. Esta definición conduce, por tanto, a afirmar que determinados factores individuales como las características predisposicionales, las motivaciones, las actitudes y la propia experiencia, son claves para determinar la percepción y la valoración que hacen los sujetos de las demandas de distintas situaciones; esto acarrea los distintos estilos de afrontamiento de cada individuo.

Tanto las demandas del entorno como las apreciaciones cognitivas, los esfuerzos de afrontamiento y las respuestas emocionales, están interrelacionadas de forma recíproca, de manera que cada una ellas afecta a las otras. Por lo tanto, a corto plazo se influye en la respuesta emocional y, a largo plazo, en la propia salud del individuo.

Hoy en día, el estudio del estrés cobra un enorme interés desde el marco social y el enfoque de los sucesos vitales, posibilitando el estudio epidemiológico de grupos sociales y niveles de riesgo y estableciendo estrategias de afrontamiento y prevención selectiva, lo cual supone una orientación social de la salud distinta a la antigua concepción médica (Sandín, 1999).

Existe un tipo de estrés social crónico, en el que los estresores están asociados a los principales roles sociales, como las dificultades en el trabajo, problemas de pareja o desajustes en las relaciones padres-hijos. Pearlin (1989) distingue los siguientes tipos de estresores crónicos: estresores por sobrecarga de roles, conflictos interpersonales en conjuntos de roles, conflictos entre roles, cautividad de rol, por reestructuración de rol (evolución del propio rol); a estos se añaden otras condiciones como la de ser pobre, residir en zonas con elevada delincuencia, padecer enfermedades crónicas graves, entre otras.

En esta línea, la literatura científica ofrece una gama amplia de estudios que ponen en evidencia los efectos negativos del estrés crónico sobre la salud, considerando al mismo como la forma de estrés psicosocial más perjudicial para la salud de las personas (Cockerham, 2001; Fernández-Montalvo y Piñol, 2000; Matud, García y Matud, 2002; Oviedo-Joekes y Vargas, 2001).

Otro tipo de estrés que ha sido investigado recientemente es el estrés diario (Sandín, 1999; Santed, Sandín, Chorot y Olmedo, 2000, 2001), encontrándose éste en un camino intermedio entre el estrés reciente (estrés por sucesos vitales) y el estrés crónico; el estrés diario se refiere a las contrariedades o sucesos menores que están determinados situacionalmente o son repetitivos, debido a la permanencia en el mismo contexto con demandas consistentes o porque las estrategias de afrontamiento son ineficaces.

1.1.2. CONCEPTO DE ESTRÉS LABORAL

El “estrés laboral” es entendido actualmente como un fenómeno multidimensional que resulta del desequilibrio sustancial, percibido, entre las demandas del entorno y la capacidad de respuesta del individuo, bajo condiciones en las que el fracaso ante esa demanda posee importantes consecuencias, percibidas, (McGrath, 1976).

Esta definición hace referencia a un proceso homeostático que es resultado del balance entre las demandas de la realidad y la capacidad de respuesta del individuo, siendo modulado este balance por la percepción que el sujeto tiene de sí mismo y del mundo.

Otros autores incluyen en sus definiciones el balance producido entre lo que el individuo necesita, espera o a lo que aspira y lo que la realidad (en este caso, laboral) oferta para satisfacer esas necesidades, expectativas o aspiraciones.

Cuando hablamos del estrés nos referimos a un fenómeno con dimensiones fisiológicas y psicológicas. Algunos autores distinguen entre estrés fisiológico o biológico (movilización general del organismo frente a un agente de estrés) y estrés psíquico (movilización psíquica ante un agente de estrés). Sin embargo, con esta distinción se oculta una de las claves necesarias para la comprensión del estrés: la continuidad existente entre el ámbito físico y psíquico.

De hecho, se pueden establecer unas determinadas reacciones, consecuencias o estímulos de naturaleza fisiológica y otros de naturaleza psicológica. Estos aspectos son fácilmente diferenciables; no así otros aspectos más dinámicos o de más difícil aprehensión, como son los procesos y relaciones que se establecen entre estímulos - reacciones - consecuencias y que no permiten separar y distinguir tan claramente el ámbito fisiológico del psicológico.

Además, en la realidad humana, los aspectos físicos y psíquicos no siguen procesos paralelos ni aislados sino que aparecen interrelacionados e interactuantes (INSHT, NTP 318).

Los términos "estímulo" o "agente de estrés", se refieren a cualquier aspecto que constituya un factor de desequilibrio en el individuo. Estos aspectos de los que hablamos pueden ser tanto relativos a las características de su trabajo como ciertas características de las personas y los denominamos "estresores" por ser susceptibles de provocar o facilitar el estado de estrés. La actuación de estos estresores en la generación del estrés es debido a su intensidad o magnitud, a la acumulación de varios de ellos o a su prolongación en el tiempo.

1.1.3. Proceso de apreciación.

"El estrés y la tensión surgen de las interacciones que se dan entre unas percepciones del individuo sobre el entorno, la personalidad, la amenaza experimentada y la conducta como respuesta a la amenaza" (Fineman, 1979).

En varios estudios se ha constatado la extraordinaria importancia que adquieren los mecanismos de recopilación cognitiva (percepción, interpretación, evaluación) en la generación del estrés. Estos mecanismos de apreciación favorecen un determinado tipo de razonamiento que lleva asociada la correspondiente alteración emocional.

La percepción es una compleja función psíquica que elabora los datos sensoriales llegados a la conciencia por medio de los sentidos. Sin embargo, aquí cuando hablamos de percepción lo hacemos en un sentido más amplio. No solamente hace referencia a la percepción que el sujeto tiene del medio a partir de datos sensoriales, sino también la percepción que tiene el sujeto de sí mismo (de sus capacidades, deseos).

En cualquier caso, la percepción está influenciada por una serie de factores ligados a la historia personal del sujeto (experiencia, formación, sensibilidad o las características de personalidad). Estos aspectos de carácter emocional afectan al contenido percibido que asimilamos. De la fidelidad que uno tenga en sus percepciones depende en gran medida su adaptación a la realidad.

La interpretación y la evaluación son funciones mediante las que, a partir de la observación de las circunstancias o el contexto que rodean a una situación, se busca o intenta explicar la importancia o el significado de esa situación; esto nos permite obtener un juicio acerca del carácter de esa situación.

La apreciación que tenemos de una situación depende de ciertos aspectos actuales que la contextualizan en el momento presente. Por otra parte, existen ciertos factores ligados a la historia personal del sujeto (experiencia, formación, sensibilidad, características de personalidad) que conformarán una peculiar forma de percibir e interpretar la realidad; son los estilos cognitivos.

Éstos arraigan en el sujeto de forma muy consistente y a partir de ellos se explica en gran medida las diferencias en la forma de apreciar la realidad entre sujetos que están en una misma situación.

Existe además una forma de apreciación anticipatoria o prospectiva sobre las posibles consecuencias de nuestras conductas y en general sobre nuestro porvenir, que también va a influir en la forma en la que el sujeto va a apreciar la realidad actual.

El proceso de apreciación a partir de la información obtenida de la relación que se establece entre demandas-ofertas del entorno y características-demandas de la persona ofrece una valoración positiva (situación motivadora, eutrés, ajuste, equilibrio) o una valoración negativa (emoción dolorosa, distrés, desequilibrio) de esa situación y orienta al individuo en la elaboración de las respuestas específicas para enfrentarse a esa situación.

1.1.4. Proceso de respuesta.

En general, ante un cambio de situación que afecte al individuo (PRESIÓN) se desencadena una reacción orgánica (TENSIÓN). Así, cuando cualquier estímulo suponga un factor de desequilibrio que trastorne la estabilidad de nuestro medio interno se produce un estado de alerta, de movilización, de preparación para controlar este cambio de situación.

En este sentido, esta activación no tiene en sí misma un carácter negativo (distrés) sino que dependiendo de la percepción puede ser positivo (eutrés).

1.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL ESTRÉS LABORAL

Según la Agencia Europea para la Seguridad y Salud en el Trabajo (OSHA), el estrés es la segunda causa de baja laboral en la Unión Europea, afecta anualmente a cuarenta millones de trabajadores. En el año 2002 supuso un coste para sus países miembros de 20.000 millones de euros en gastos sanitarios, sin contar la pérdida de productividad, y en Estados Unidos ha llegado hasta los 200.000 millones de dólares anuales. En España se estima que el estrés cuesta a las empresas 750 millones de euros al año, excluyendo su impacto en la productividad. Una cifra nada despreciable. Otros países incluso sufren mucho más por estas causas.

Los estudios sugieren que entre el 50% y el 60% de la totalidad de días de trabajo perdidos están relacionados con el estrés. Según la Agencia Europea, es probable que aumente la cantidad de personas que lo padecen.

El estrés se convierte en un riesgo para la seguridad y la salud cuando es prolongado y puede desembocar en enfermedades físicas y psicológicas (OSHA, 2009).

El informe “Mental Health in the Work Place: Introduction”, preparado por la Organización Internacional del Trabajo (Phyllis, et al., 2000) , señala que aunque los índices de inestabilidad mental son complejos y se dan grandes diferencias entre los países en cuanto a las prácticas laborales, ingresos y condiciones de trabajo, parece que hay elementos comunes que vinculan la alta incidencia de estrés laboral a los cambios que se producen en el mercado de trabajo, debido a la globalización económica. Los problemas de salud mental en Estados Unidos, Finlandia, Polonia y Reino Unido han aumentado hasta el punto que 1 de cada 10 trabajadores sufre depresión, ansiedad, estrés o cansancio.

Según la Fundación Europea para las Mejora de las Condiciones de Vida y Trabajo (1999) un 28% de los trabajadores europeos padece algún tipo de estrés laboral.

En una encuesta patrocinada por la Comisión Europea entre casi 16.000 trabajadores de los 15 países miembros de entonces en la Unión Europea el 42% indicaba que su ritmo de trabajo es demasiado alto.

También se ha afirmado que el 22% de los trabajadores de la Unión Europea padece estrés, que éste provoca el 55% del absentismo laboral, y que tiene su origen en las precarias formas de contratación, en la inseguridad, en el desarrollo intenso de la actividad, en una excesiva exigencia emocional, en la violencia que genera el trabajo y en el desequilibrio entre la vida profesional y personal (Agencia Europea para la Seguridad y la Salud en el Trabajo, 2007).

Los sectores de actividad más afectados fueron los de Industria, Servicios, y de la Construcción, y las ramas de actividad más afectadas resultaron ser las de la Administración/Banca, Servicios Sociales y otros servicios (Martínez Plaza, 2007).

Según la VII Encuesta Nacional de Condiciones de Trabajo (VII_ENCT, 2011), más de siete de cada diez trabajadores tiene algún problema de salud. Para la mayoría de ellos, sus problemas de salud están relacionados (originados o agravados) por el trabajo que realizan, en particular quienes presentan algún trastorno musculoesquelético, pero también los que manifiestan sufrir cansancio y agotamiento, y estrés (Gráfico 1).



Base: Total de trabajadores
Pregunta de respuesta múltiple

Gráfico 1. Problemas de salud percibidos por la población trabajadora española. VII ENCT

“Factores genéticos y de personalidad de vulnerabilidad/protección al estrés en una muestra de médicos internos residentes. Aplicación desde la prevención de riesgos laborales”

Las exigencias “emocionales” del trabajo cuando el trabajador debe tratar con clientes, pacientes, alumnos, pasajeros, etc. es un aspecto que debe tenerse en cuenta desde un punto de vista preventivo. En esta situación el trabajador debe dominar y, a menudo, reprimir sus emociones al tiempo que intentar controlar las emociones de las personas a las que está dando servicio, lo cual puede ser vivido como una fuente de conflictos emocionales muy estresante.

Los trabajadores del sector Servicios (73,4%) les atañe más este aspecto que al resto de los sectores; y, dentro de este sector, a ocupaciones como Personal docente (91,3%), Personal sanitario (87,3%) o Trabajadores del comercio (89,4%).

También es más frecuente entre las mujeres (68,6%) que entre los hombres (59,4%). No hay que olvidar, por otra parte, que sobre todo en algunas actividades este tipo de trabajo conlleva el riesgo de sufrir actos violentos. En este sentido, la Encuesta aporta diferentes datos que evidencian esta situación de trabajo:

- El 12,7% de los que trabajan “siempre o casi siempre” o “a menudo” de cara al público ha señalado que en el desarrollo de su trabajo tiene el riesgo de sufrir *atracos, agresiones físicas u otros actos violentos*; para el conjunto de los trabajadores la frecuencia es del 8,9%. De entre los primeros, el 26,5% manifiesta que *faltan los equipos materiales o humanos necesarios para garantizar la seguridad* frente a este riesgo.
- Mientras que, en general, el 3,8% de los ocupados manifiesta que durante el último año ha sido objeto de *amenazas de violencia física*, este porcentaje sube al 5% entre los que trabajan “siempre o casi siempre” o “a menudo” de cara al público.
- El 2,4% del total de ocupados expresa que durante el último año ha sido objeto de *violencia física cometida por personas no pertenecientes a su lugar de trabajo*; es el 3,2% entre los que trabajan “siempre o casi siempre” o “a menudo” de cara al público.

Con respecto a la salud, la VII ENCT refiere que la manifestación de sintomatología de corte psicosomático es significativamente mayor en los trabajadores expuestos a conductas violentas en el trabajo que en quienes no son objeto de tales comportamientos. Así pues, se observa que los trabajadores expuestos refieren quejas por *dolor de cabeza* (26,4%), *problemas para conciliar el sueño* (22,9%) y *estrés, ansiedad o nerviosismo* (38,2%) frente a los trabajadores que dicen no estar expuestos (12,5%, 8% y 14,6%, respectivamente).

El 86,4% de los trabajadores señala que el problema de salud que les aqueja ha sido agravado o producido por el trabajo; fundamentalmente se trata de problemas como el *cansancio o agotamiento*, los trastornos musculo-esqueléticos en general y el *estrés, ansiedad o nerviosismo*. Sin embargo, los mayores porcentajes de visitas al médico no se deben a estos problemas, sino más bien a aquellos que los trabajadores no han relacionado tan frecuentemente con el trabajo, como son los *problemas visuales, problemas auditivos, problemas respiratorios y tensión arterial alta*.

En la Encuesta de Calidad de Vida en el Trabajo (ECVT, 2010) en España, realizada por el Ministerio de trabajo e Inmigración¹, revela que el 19,1% de los varones y el 21,6% de las mujeres en activo, tienen un nivel muy alto de estrés. Con respecto a la edad, los mayores de 30 años tienen una diferencia estadística con respecto a los menores de esta edad, especialmente los que se encuentran entre los 45-54 años.

Con respecto a los estudios, el nivel de estrés se encuentra más elevado en los trabajadores que no tienen estudios (28,3%) y en segundo lugar en los que tienen estudios universitarios (23%). En cuanto a la situación profesional, los empresarios o profesionales con asalariados son los que mayor nivel de estrés presentan (39,6%), seguidos por los profesionales o trabajadores autónomos sin asalariados (25,5%).

¹ Todos los datos referidos a continuación se realizan en base al nivel “Muy Alto” en la variable estrés, de una gradación de: muy bajo, bajo, medio, alto y muy alto.

“Factores genéticos y de personalidad de vulnerabilidad/protección al estrés en una muestra de médicos internos residentes. Aplicación desde la prevención de riesgos laborales”

En cuanto a la ocupación, los Directores de las empresas y de la Administración Pública son los que presentan un nivel de estrés más alto (33%), seguido de los Técnicos y profesionales científicos e intelectuales (22,9%).

En cuanto al sector de actividad, las actividades inmobiliarias, profesionales, técnicas, administrativas, etc son las que mayor nivel de estrés presentan (24,6%), seguidas por el sector de la Hostelería (24,4%).

Por Comunidades Autónomas, la que más nivel de estrés presenta es Aragón (28,1%), seguida por Andalucía (27%). Por tamaño de la empresa, las empresas con más de 250 trabajadores son las que mayor nivel de estrés presentan (21,3%), seguidas de las de menos de 10 trabajadores (21,1%).

En la VI Encuesta Nacional sobre Condiciones de Trabajo (INSHT) realizada en el 2007 (ENCT, 2007), señala que el 27,9% de los problemas de salud relacionados con el trabajo se debe al “estrés”, siendo la tercera causa de alteración de la salud relacionada con el trabajo (tras el dolor de espalda y el dolor de cuello).

El análisis de esta misma encuesta con respecto a otros síntomas que con frecuencia son atribuibles al trabajo son: la cefalea, las alteraciones visuales, la depresión y el insomnio por sectores de actividad. Destacan las siguientes observaciones:

- *El dolor de cabeza*, que a nivel global fue señalado por el 8,5% de los trabajadores que piensan que el trabajo afecta a su salud, destacó entre el Personal sanitario; entre los trabajadores de Defensa y Seguridad y entre los Directivos. Así mismo, de la muestra total, son las mujeres quienes atribuyen con más frecuencia esta dolencia al trabajo.
- *El estrés*, que a nivel global fue señalado por el 27,9% de los trabajadores que piensan que el trabajo afecta a su salud, se incrementó de forma muy notable entre los trabajadores de Docencia, seguidos de la Administración pública y Personal sanitario.

- *La depresión y el insomnio*, que a nivel global fueron señalados por el 5,4% y 6,2% de los trabajadores que piensan que el trabajo afecta a su salud, se incrementaron en la rama de Administración Pública y Educación y entre los trabajadores de Defensa y seguridad.

Con respecto a la sintomatología psicósomática, en la encuesta se les realizó a los trabajadores una pregunta acerca de la existencia de los siguientes síntomas: alteraciones del sueño, sensación continua de cansancio, cefalea, mareos, falta de concentración, falta de memoria, irritabilidad, alteraciones digestivas, alteraciones de visión y bajo estado de ánimo. De forma global los síntomas más frecuentemente citados han sido la sensación continua de cansancio (12,3%), las alteraciones del sueño (12%) y los dolores de cabeza (10,4%).

Al comparar la frecuencia de los cinco síntomas principales según otras características del encuestado (rama, sexo y nacionalidad) se observan algunos perfiles específicos que, entre los que podemos destacar:

- Las *alteraciones del sueño* fueron estadísticamente más frecuentes entre los trabajadores de Actividades Sanitarias, veterinarias y Servicios sociales (este síntoma afecta al 18,9% de los trabajadores de la rama). Por ocupación, los colectivos más afectados por este síntoma son: “Defensa y seguridad”; “Personal sanitario” y “Conductores”, donde los problemas de sueño se dieron en el 29,1%, 20,2% y 15,7%, respectivamente. Por el contrario, este síntoma tuvo una frecuencia similar en ambos sexos y por nacionalidad, no existiendo diferencias significativas.
- El *cansancio* se dio estadísticamente con más frecuencia entre las mujeres (13,7%) que entre los hombres (11,3%). Por ocupación, los colectivos más afectados fueron: “Conductores” y “Defensa y seguridad” donde la población aquejada de cansancio ascendió al 17,9% y 15%, respectivamente. Por el contrario este síntoma se distribuyó con una frecuencia similar en todas las ramas de actividad y por nacionalidad.

- La *cefalea* fue estadísticamente más frecuente entre los trabajadores de Actividades Sanitarias, veterinarias y Servicios sociales (13,6% de afectados). Este síntoma también fue más frecuente entre mujeres (13,2% frente al 10,5% observado en hombres). Por el contrario, este síntoma tuvo una frecuencia por nacionalidad, no existiendo diferencias significativas.
- La *irritabilidad* se dio con más frecuencia entre los trabajadores de Actividades Sanitarias, veterinarias y Servicios sociales (13,3% de afectados) y entre aquellos de Transporte y Comunicaciones (13,2%). Por ocupación, los colectivos más afectados por este síntoma son: “Personal sanitario” y “Defensa y seguridad” donde la irritabilidad afecta al 14,7% y 13,1%, respectivamente. Comparativamente con los hombres, este síntoma fue más frecuente entre las mujeres y entre los trabajadores de nacionalidad española.

El estrés es un factor fundamental en las enfermedades funcionales del aparato digestivo. En algunos casos puede tratarse de diarrea, en otros de constipación, intestino irritable, pesadez o sensación de hinchazón (Levy, et al., 2006).

Según un estudio de la Agencia Europea para la Seguridad y la Salud en el Trabajo realizado en 2007, el 22% de los trabajadores de la Unión Europea padece estrés, que éste provoca el 55% del absentismo laboral, y que tiene su origen en las precarias formas de contratación, en la inseguridad, en el desarrollo intenso de la actividad, en una excesiva exigencia emocional, en la violencia que genera el trabajo y en el desequilibrio entre la vida profesional y personal.

En Estados Unidos, los costes del estrés laboral se calculan en 200.000 millones de dólares al año; en el Reino Unido, los datos oficiales elevan los costes del estrés laboral al 3,5% del Producto Interior Bruto (PIB).

El estrés constituye uno de los mayores riesgos de absentismo por enfermedad, e incluso de incapacidad laboral (Cox, 1988); (Gründemann, et al., 1991); (Kahn, et al., 1992). Así, por ejemplo, Gründemann y colaboradores mostraron cómo el 58% de todos los empleados alemanes médicamente incapacitados para el trabajo debido a disfunciones psicológicas (fundamentalmente depresión, fatiga crónica y burnout), señalaban que su carga psicosocial era la responsable de su enfermedad. Un examen de los archivos médicos de tales empleados, mostró, según los autores, como dicha carga jugaba un importante papel causal en el 44% de estos casos (Schellart, et al., 1993). Resultado importante también de este estudio, es aquel, que hace referencia a que el 35% de los trabajadores incapacitados señalaban que todavía estarían trabajando, si se hubiesen tomado medidas preventivas en un estado o fase tempranos.

Por tanto, el estrés constituye uno de los mayores riesgos de baja por enfermedad, especialmente dentro del ámbito sanitario. Supone, por tanto, un coste personal, social y económico muy elevado, que se traduce en absentismo, baja productividad, accidentes laborales, falta de motivación, ansiedad, depresión, baja calidad de vida, etc.

Como hemos visto los síntomas del estrés laboral pueden tener repercusiones para la organización cursando con absentismo laboral, elevada rotación del personal, problemas disciplinarios, violencia y acoso psicológico, menor productividad, errores y accidentes y mayores costes de indemnización o atención sanitaria.

Y, para el trabajador afectado puede ocasionar, reacciones emocionales (irritabilidad, ansiedad, problemas de sueño, depresión, hipocondría, alienación, desgaste, problemas familiares), reacciones cognitivas (dificultad para concentrarse, recordar, aprender cosas nuevas, tomar decisiones), reacciones conductuales (abuso de drogas, alcohol y tabaco, conducta destructiva), reacciones fisiológicas (problemas de espalda, bajas defensas, úlceras pépticas, problemas cardiológicos, hipertensión).

1.3. FACTORES INVOLUCRADOS EN EL ESTRÉS

1.3.1. FACTORES AMBIENTALES

Como cualquier otro entorno, el ámbito laboral determina la exposición del empleado a ciertas situaciones que pueden ser interpretadas, en mayor o menor medida, como estresantes.

La mejora de las condiciones de trabajo debe apoyarse en el estudio de las condiciones ambientales (iluminación, ruido, calidad del aire, condiciones termo-higrométricas); de los elementos que configuran el equipamiento del puesto (mobiliario, útiles y herramientas de trabajo, incluida la información y documentación que se maneja y el tipo de soporte de esta información); de las exigencias de tratamiento de las informaciones (movilización de recursos atencionales, de memorización, de cálculo numérico, de razonamiento lógico, de solución de problemas y toma de decisiones); y de la distribución del tiempo de trabajo (jornadas y horarios).

Por tanto, en toda situación, cabría distinguir una serie de variables que interaccionan entre sí, dando lugar a unas determinadas consecuencias. Los elementos a considerar en la interacción son:

Por un lado, las *Variables contextuales o externas (Demandas del Trabajo)*, que harían referencia a todas aquellas características objetivas del entorno (propias del ámbito laboral), ya sean de tipo social o físico, tales como la temperatura, el ruido, la iluminación, o las sustancias psicoactivas (café, tabaco, etc).

Demandas del Trabajo (NTP 318, 1994)

Hacen referencia a todo tipo de exigencias y características del trabajo y de su organización, que pueden ser factores desencadenantes del estrés. Para muchos autores sería la naturaleza de estas demandas la que originaría de forma primordial y por encima de todo lo demás, el estrés.

Según esto, el estrés tendría su origen en el tipo de demandas exteriores que se producen. Sin embargo, la consideración única de estos aspectos exteriores dejaría sin explicación las diferentes reacciones individuales de sujetos en una misma situación laboral.

Entre los estresores exteriores podemos destacar los siguientes:

- *Sobrecarga de trabajo:* El volumen, la magnitud o complejidad de la tarea (y el tiempo disponible para realizarla) está por encima de la capacidad del trabajador para responder a esa tarea.
- *Infracarga de trabajo:* El volumen del trabajo está muy por debajo del necesario para mantener un mínimo nivel de activación en el trabajador.
- *Infrautilización de habilidades:* Las actividades de la tarea están por debajo de la capacidad profesional del trabajador.
- *Repetitividad:* No existe una gran variedad de tareas a realizar (son monótonas y rutinarias) y/o son repetidas en ciclos de muy poco tiempo.
- *Ritmo de trabajo:* El tiempo de realización del trabajo está marcado por los requerimientos de la máquina, concediendo la organización poca autonomía para adelantar o atrasar su trabajo al trabajador.
- *Ambigüedad de rol:* Existe una inadecuada información al trabajador sobre su rol laboral y organizacional.
- *Conflicto de rol:* Existen demandas conflictivas, o que el trabajador no desea cumplir. Oposición ante las distintas exigencias del trabajo, conflictos de competencia.
- *Relaciones personales:* Problemática derivada de las relaciones (dependiente o independientes del trabajo) que se establecen en el ámbito laboral tanto con superiores y subordinados como con compañeros de trabajo.
- *Inseguridad en el trabajo:* Incertidumbre acerca del futuro en el puesto de trabajo (despido).
- *Promoción:* La organización dificulta o no ofrece canales claros a las expectativas del trabajador de ascender en la escala jerárquica.

- *Falta de participación:* La empresa restringe o no facilita la iniciativa, la toma de decisiones, la consulta a los trabajadores tanto en temas relativos a su propia tarea como en otros aspectos del ámbito laboral.
- *Control:* Existe una amplia y estricta supervisión por parte de los superiores, restringiendo el poder de decisión y la iniciativa de los trabajadores.
- *Formación:* Falta de entrenamiento o de aclimatación previo al desempeño de una determinada tarea.
- *Cambios en la organización:* Cambios en el ámbito de la organización que suponga por parte del trabajador un gran esfuerzo adaptativo que no es facilitado por la empresa.
- *Responsabilidad:* La tarea del trabajador implica una gran responsabilidad (tareas peligrosas, responsabilidad sobre personas, etc)
- *Contexto físico:* Problemática derivada del ambiente físico del trabajo, que molesta, dificulta e impide la correcta ejecución de las demandas del trabajo y que en algunos momentos por su peligrosidad puedan provocar en el individuo un sentimiento de amenaza.
- *Situaciones de Hostilidad o peligrosidad:* las demandas del trabajo y que en algunos momentos por su peligrosidad puedan provocar en el individuo un sentimiento de amenaza (ej. pacientes o familiares de pacientes agresivos u hostiles).
- *Tiempo de trabajo:* trabajo a turnos, nocturno o las guardias. (NTP 455, 1998)

1.3.2. FACTORES DE PERSONALIDAD

La personalidad es un constructo multifactorial que se define como el conjunto de características estables en el tiempo que modulan la adaptación a los cambios en el ambiente, y que varían en función de determinados sucesos de carácter evolutivo.

La personalidad del individuo es un factor importante de cara al afrontamiento del estrés, en la medida en que interviene en la interpretación que el sujeto hace de la situación, así como, en la valoración de éste sobre sus capacidades para afrontar dicha situación. Por tanto, las diferencias en determinados rasgos y factores de la personalidad, podrían estar relacionados con una mayor o menor capacidad de afrontamiento del estrés en el futuro.

Numerosos investigadores han demostrado que existe una influencia de ciertas características personales en la producción de estrés. Esto no quiere decir que el solo hecho de tener una serie de características personales determinadas desencadenen por sí mismas el estrés, sino que aumenta la vulnerabilidad de esos sujetos para que cuando se den unas determinadas situaciones o demandas, el sujeto tenga más probabilidades de sufrir una situación de estrés.

El modo de actuación de estas características en la generación del estrés proviene de la descompensación, desequilibrio o incongruencia entre lo que exteriormente es demandado u ofrecido y lo que los individuos necesitan, desean o son capaces de hacer.

Hay que considerar que esas características están afectadas por una gran variabilidad interindividual e, incluso, también son variables en un mismo individuo a lo largo de su historia personal.

Las características personales a las que nos vamos a referir son aquellas que se ha constatado que tienen algún tipo de relación en la generación del estrés.

Entre estas características personales existen ciertos aspectos de la personalidad que hacen a las personas más vulnerables al estrés:

- *Personalidad tipo A:* Hace referencia a una tipología de personalidad característica que se manifiesta en ciertos sujetos como un interés desmesurado por la perfección y por el logro de metas elevadas, una implicación muy profunda con su profesión (hasta el punto de considerar el trabajo como el centro de su vida), que lleva al desarrollo de grandes esfuerzos, a una tensión constante, a una incapacidad de relajarse y a una preocupación constante por el tiempo (nunca encuentran tiempo suficiente para hacer todo lo que quisieran).

Estos sujetos son activos, enérgicos, competitivos, ambiciosos, agresivos, impacientes y diligentes. Este tipo de personalidad no es un rasgo estático de personalidad sino un estilo de comportamiento con el que las personas responden habitualmente ante las situaciones y circunstancias que les rodean. Actúa como un condicionante que hace al sujeto más sensible al estrés.

- *Dependencia:* Las personas poco autónomas toleran mejor un estilo de mando autoritario (supervisión estricta) y un ambiente laboral muy normalizado y burocratizado. Sin embargo, tienen más problemas en situaciones que implican tomar decisiones o cualquier tipo de incertidumbre y ambigüedad que las personas más independientes. Tienen más facilidad para delimitar el ámbito laboral del extralaboral y, por lo tanto, les permite abstraerse mejor de la posible problemática en su ámbito laboral.
- *Ansiedad:* Las personas ansiosas experimentan mayor nivel de conflicto que las no ansiosas.
- *Introversión:* Ante cualquier problemática, los introvertidos reaccionan más intensamente que los extrovertidos, ya que son menos receptivos al apoyo social.
- *Rigidez:* Las personas rígidas presentan un mayor nivel de conflicto y de reacciones desadaptadas, especialmente en situaciones que implican un cambio y que requieren un esfuerzo adaptativo, que las personas flexibles.
- *La formación, las destrezas y conocimientos adquiridos, la experiencia y la capacidad (intelectual y física):* Tienen capital importancia como fuente de estrés, por la posible incongruencia que se puede dar entre la posición ocupada (o el trabajo desempeñado) y la capacidad o capacitación del trabajador. Así, la posición ocupada puede requerir de capacidades y conocimientos superiores al nivel de preparación de la persona, o bien al contrario, la capacidad de la persona puede estar por encima de lo que requiere el puesto que ocupa y ser esto una fuente de frustración e insatisfacción.
- *La mala condición física y los malos hábitos de salud:* Pueden disminuir de alguna manera la capacidad de enfrentarse a los problemas de trabajo. Existen otros aspectos que se consideran como posibles estresores, con un carácter más activo, ya que actúan como demandas de la persona en la medida que modulan las intenciones y las conductas del individuo, el grado de autoexigencia, o lo que el individuo exige al entorno.
- *Las necesidades del individuo:* Necesidad de contacto social, de intimidad, de reconocimiento personal, de autorrealización, etc.
- *Las aspiraciones:* Deseos de logro personal, de alcanzar un determinado estatus, de dominar y controlar el trabajo, etc.

- *Las expectativas:* Esperanzas que el individuo tiene de obtener de su trabajo ciertos beneficios personales, sociales, etc.
- *Los valores:* La adhesión al principio de autoridad, importancia del trabajo o del status, etc.
- *La inhibición social* consiste en la tendencia a inhibir la expresión de las emociones en las conductas de interacción social.
- *La afectividad negativa* es un estilo de afrontamiento que señala diferencias individuales en distrés psicológico, queja somática y autoconcepto. Y que también presenta sentimientos subjetivos de tensión, ansiedad, ira y tristeza.

Numerosos estudios recientes relacionan la *personalidad Tipo D*, caracterizada por afectividad negativa e inhibición social, con un aumento del estrés y del riesgo de sufrir un episodio coronario agudo y con el pronóstico de mortalidad a largo plazo en la enfermedad coronaria, independientemente de los factores biomédicos establecidos (Denollet, et al., 1996); (Sher, 2005); (Denollet, et al., 2011).

Sin embargo otros estudios hacen referencia a que una mala metodología utilizada para llegar a las conclusiones anteriores, hasta el punto que se duda que exista este perfil de personalidad (Williams, et al., 2012); (Ioannidis, et al., 2011).

Algunos autores creen que el estrés es producido de manera primordial por estas características personales debido a una descompensación o a una deficiente correspondencia entre la capacidad o la habilidad del individuo y las expectativas o aspiraciones de ese individuo.

Sin embargo, parece más adecuado analizar la dinámica que se da en el estrés a partir de la interrelación y la comparación que se establece entre las demandas del trabajo y las características de la persona.

Normalmente, en esta transacción entre los dos grupos de estresores se le da más importancia a las demanda del trabajo (se produce estrés porque las demandas del entorno superan a las capacidades del individuo para afrontarlas), pero parece más correcto hablar de desajuste entre persona y ámbito laboral, teniendo en cuenta que las

características de la personas antes mencionadas no tienen un carácter estático y reactivo con respecto a las demandas del entorno, sino que las expectativas, deseos y necesidades de la persona tienen un efecto dinámico y activo en la relación con el entorno laboral y, en último término en la generación del estrés.

La interrelación que se da entre las demandas del trabajo y las características de la persona no es de carácter automático ni es una comparación de carácter objetivo, sino que está mediatizada por la particular percepción que el individuo tiene de ella y, por lo tanto, es influenciada por aspectos subjetivos. Es más, en la generación del estrés la significación e incluso la existencia de una posible situación de desajuste o desequilibrio proviene de la apreciación que el sujeto haga de esa situación.

Por esto en la generación del estrés es muy importante comprender como el sujeto experimenta sus necesidades, deseos y expectativas en relación con lo que el entorno ofrece o demanda.

Por otro lado, las *Variables individuales*, que van a estar determinadas por las experiencias, la personalidad y los estilos atribucionales, así como por los recursos tanto individuales como sociales con los que cuenta la persona para hacer frente a la situación (apoyo social y recursos ambientales).

Esto lo que significa es que ante situaciones muy precisas, las variables personales son poco importantes porque el comportamiento está muy pautado. En cambio, cuando la situación es poco clara se presta a la interpretación del sujeto, de forma que la probabilidad de que sus rasgos de personalidad o temperamento se manifieste a través de su conducta, es mucho mayor.

El afrontamiento del estrés tiene diferentes *consecuencias fisiológicas, psicológicas y conductuales* según el grado de eficacia del procedimiento utilizado. La valoración subjetiva y los recursos individuales para afrontar el estrés, determinarán que el sujeto haga:

- Un afrontamiento eficiente de la demanda (Respuesta adaptativa), que facilitará el aprendizaje, aumentará la capacidad de predicción y control y la sensación de satisfacción, a la vez que repercute sobre la autoestima, el locus de control interno, y la percepción de autoeficacia y el autoconcepto.

Ello promoverá, en situaciones futuras: una mayor iniciativa, mayor probabilidad de toma de decisiones y confianza en uno mismo. Así mismo, fomentará una actitud crítica frente a la tarea. Se ha podido comprobar que las personas utilizan complejos mecanismos de afrontamiento, combinando estrategias centradas en el problema con estrategias centradas en la emoción.

- Un afrontamiento desadaptativo, orientado a la evitación y mayor riesgo de padecer enfermedades. Cuando la estrategia de afrontamiento fracasa en el control del estresor, se produce fatiga, con aumento de los niveles de ansiedad, depresión y hostilidad, y peor rendimiento en las tareas ulteriores por desmotivación, deterioro cognitivo y alteración conductual operativa.

3.3. FACTORES BIOLÓGICOS

Algunos autores señalan que el concepto de estrés se remonta a la década de los treinta del pasado siglo, cuando Hans Selye, entonces estudiante de medicina, observó que todos los enfermos a los que trataba, independientemente de la enfermedad padecida, presentaban síntomas comunes y generales: cansancio, pérdida del apetito, bajada de peso, astenia, etc. Selye denominó a este cuadro sintomatológico, el "Síndrome de Estar Enfermo".

Años después, desarrolló diversos experimentos sobre ejercicio físico extenuante en ratas durante su estancia para realizar un doctorado en la escuela de Medicina de la Universidad McGill. Sus estudios mostraron una serie de alteraciones como consecuencia de tal ejercicio extenuante, como por ejemplo la elevación de las hormonas suprarrenales (ACTH, adrenalina y noradrenalina), la atrofia del sistema linfático y la presencia de úlceras gástricas.

Selye denominó al conjunto de estas alteraciones orgánicas "estrés biológico". Fue entonces cuando Selye consideró que varias enfermedades desconocidas como las cardíacas, la hipertensión arterial y los trastornos emocionales o mentales no eran sino el resultado de cambios fisiológicos, derivados de un prolongado estrés en los órganos de choque mencionados y que estas alteraciones podrían estar determinadas genética o constitucionalmente. (Martín Hernández, et al., 2003)

Al continuar con sus investigaciones, planteó que no solamente los agentes físicos nocivos que actúan directamente sobre el organismo animal son productores de estrés, sino que además, en el caso del hombre, las demandas de carácter social y las amenazas del entorno del individuo que requieren de capacidad de adaptación, provocan el trastorno del estrés. Así Selye, definió el estrés ante la Organización Mundial de la Salud como la respuesta no específica del organismo a cualquier demanda del exterior (Selye, 1956) .

En la respuesta al estrés intervienen diferentes sistemas neuroendocrinos siendo fundamental el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. Se denomina “respuesta de estrés” al conjunto de los cambios agudos neuroendocrinológicos, inmunológicos, vegetativos, y conductuales que se producen en el organismo ante la percepción de amenaza, y que tienen por objeto mantener el equilibrio interno y adaptarse al medio.

La respuesta fisiológica ante el estrés, es la reacción que se produce en el organismo ante los estímulos estresores. Ante una situación de estrés, el organismo tiene una serie de reacciones fisiológicas que suponen la activación del eje Hipotálamo- Pituitario-Adrenal (HPA) y del sistema nervioso vegetativo.

El eje HPA está compuesto por el hipotálamo, que es una estructura nerviosa situada en la base del cerebro que actúa de enlace entre el sistema endocrino y el sistema nervioso, la hipófisis o pituitaria, una glándula situada asimismo en la base del cerebro, y las glándulas suprarrenales, que se encuentran sobre el polo superior de cada uno de los riñones y que están compuestas por la corteza y la médula.

El sistema nervioso vegetativo (SNV) es el conjunto de estructuras nerviosas que se encarga de regular el funcionamiento de los órganos internos y controla algunas de sus funciones de manera involuntaria e inconsciente.

Ambos sistemas producen la liberación de hormonas, sustancias elaboradas en las glándulas que, transportadas a través de la sangre, excitan, inhiben o regulan la actividad de los órganos.

Eje Hipotálamo- Pituitario- Adrenal (HPA)

Se activa tanto con las agresiones físicas como con las psíquicas y, al activarse, el hipotálamo segrega la hormona CRF (factor liberador de corticotropina), que actúa sobre la hipófisis y provoca la secreción de la hormona adenocorticotropa (ACTH).

Esta secreción incide sobre la corteza de las glándulas suprarrenales, dando lugar a la producción de corticoides que pasan al torrente circulatorio y producen múltiple incidencia orgánica, como se verá más adelante. Los corticoides que se liberan debido a la ACTH son:

- Los *glucocorticoides*: El más importante es el cortisol que facilita la excreción de agua y el mantenimiento de la presión arterial; afecta a los procesos infecciosos y produce una degradación de las proteínas intracelulares. Tiene, asimismo, una acción hiperglucemiante y se produce un aumento de calcio y de fosfatos liberados por los riñones, y de lípidos.
- Los *andrógenos*: Son las hormonas que estimulan el desarrollo de las características secundarias masculinas y estimulan el aumento tanto de la fuerza como de la masa muscular.

Sistema nervioso vegetativo

Este sistema mantiene la homeostasis del organismo. La activación simpática supone la secreción de catecolaminas, que son:

- La *adrenalina* segregada por parte de la médula suprarrenal, especialmente en casos de estrés psíquico y de ansiedad.
- La *noradrenalina* segregada por las terminaciones nerviosas simpáticas, aumentando su concentración principalmente en el estrés de tipo físico, en situaciones de alto riesgo o de agresividad.

Estas hormonas son las encargadas de poner el cuerpo en estado de alerta preparándolo para luchar o huir, Así mismo, el cortisol facilita la preparación del sistema inmune para manejar sus defensas contra bacterias, virus, heridas, e inflamaciones (Fig.1).

Son las que permiten enlazar el fenómeno del estrés con los fenómenos psicofisiológicos de la emoción. Ambas intervienen en los siguientes procesos:

- Dilatación de las pupilas.
- Dilatación bronquial.
- Movilización de los ácidos grasos, pudiendo dar lugar a un incremento de lípidos en sangre (posible arterioesclerosis).
- Aumento de la coagulación.
- Incremento del rendimiento cardíaco que puede desembocar en una hipertensión arterial.
- Vasodilatación muscular y vasoconstricción cutánea.
- Reducción de los niveles de estrógenos y testosterona, que son hormonas que estimulan el desarrollo de las características sexuales secundarias masculinas.
- Inhibición de la secreción de prolactina, que influye sobre la glándula mamaria.
- Incremento de la producción de tiroxina, que favorece el metabolismo energético, la síntesis de proteínas, etc.

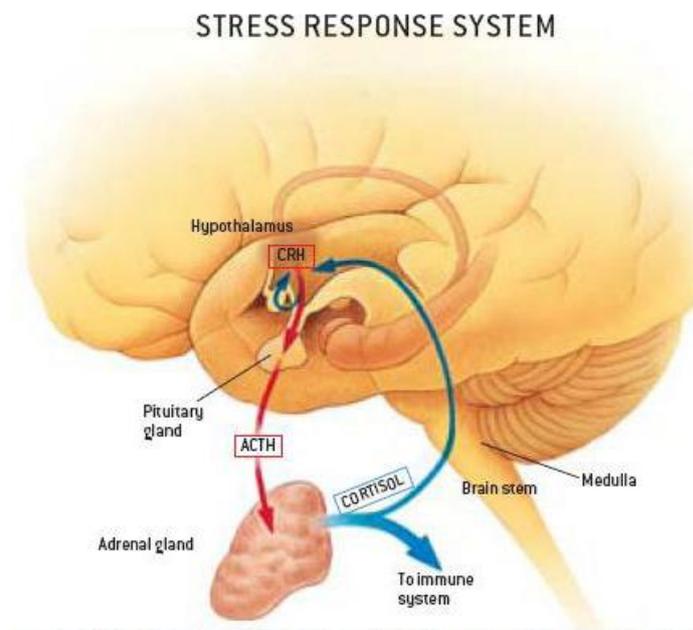


Figura 1. Respuesta Fisiológica al estrés.

Imagen tomada de <http://estrescancer.wordpress.com/estres-cronico-y-enfermedad/>

Vemos pues que, ante una situación de estrés, existe un compromiso de todo el organismo (NTP 355).

Sintomatología Psicofisiológica de la respuesta de estrés

Para resolver una situación de estrés, los organismos desarrollan una activación fisiológica no específica, descrita por Hans Selye (1936) como *Síndrome General de Adaptación*. En él, distinguió 3 fases (Fig 2):

- *Fase de reacción de alarma:* Ante un estímulo estresante, en un primer momento, la resistencia baja por debajo de lo normal, pero se produce una reacción automática encaminada a preparar el organismo para la acción, para la respuesta. Se produce una hiperactivación del Sistema Nervioso Simpático, con la subsiguiente secreción de adrenalina y noradrenalina con un aumento de la frecuencia cardiaca, aumenta la coagulabilidad de la sangre y su concentración en las zonas en las que puede ser necesaria para la acción (músculos, cerebro, corazón).
- También aumenta la capacidad respiratoria y se agudizan los sentidos, la finalidad es movilizar recursos corporales para emitir respuesta de ataque o huida. Cuando el estímulo es intenso o se prolonga en el tiempo, aparece la fase de resistencia.
- *Fase de resistencia:* En la que desaparecen los cambios iniciales y aparecen otros de carácter más específico para enfrentarse a la situación. Se alcanza un alto nivel de resistencia, de capacidad de esfuerzo frente a la situación. En esta etapa se alcanza un elevado nivel de activación, aunque menor que en la anterior. En esta fase serían los Glucocorticoides (cortisol o corticoesterona), productos finales del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, las hormonas principalmente implicadas, dado que proporcionan al organismo fuentes de energía.

Durante este período, se produce la supresión de las funciones orgánicas relacionadas con la conducta sexual y reproductora. Asimismo, se produce una disminución de la eficacia del Sistema Inmune, por lo que existe una mayor vulnerabilidad a la enfermedad.

Cuando el estímulo es excesivamente prolongado o alcanza una gran intensidad y el individuo es incapaz de rechazarlo, eliminarlo o superarlo, aparece la fase de agotamiento.

- *Fase de agotamiento:* Se produce la derrota de todas las estrategias adaptativas para afrontar el estímulo a una progresiva extenuación de la energía produciéndose alteraciones físicas y psicológicas capaces de interrumpir la homeostasis de modo irreversible e incluso letal.

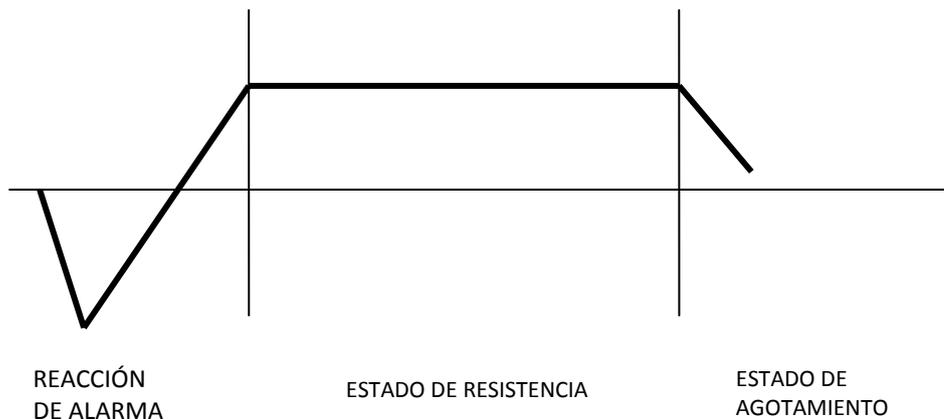


Figura 2. Síndrome general de adaptación al estrés.

Paralelamente a esta activación fisiológica se da una activación psicológica, también de carácter no específico. Ante un determinado estímulo se produce un incremento de la capacidad de atención y concentración que permite el mantenimiento del enfoque perceptivo de una forma continuada y precisa sobre ese estímulo.

Una de las áreas cerebrales encargadas de mantener la homeostasis del organismo es el hipotálamo, ya que integra aferencias de otras áreas, generando una respuesta a través de sus dos principales sistemas efectores: *sistema nervioso autónomo* y el *sistema endocrino*.

Durante la respuesta de estrés el factor liberador de corticotropina (CRF o CRH) es liberado desde el núcleo paraventricular del hipotálamo y activa ciertos receptores en la pituitaria anterior para estimular la liberación de ACHT (hormona corticotrópica adrenal). La ACHT pasa a la sangre, actúa sobre otros receptores en la corteza de la glándula adrenal para estimular la síntesis y liberación de glucocorticoides (Fig. 3).

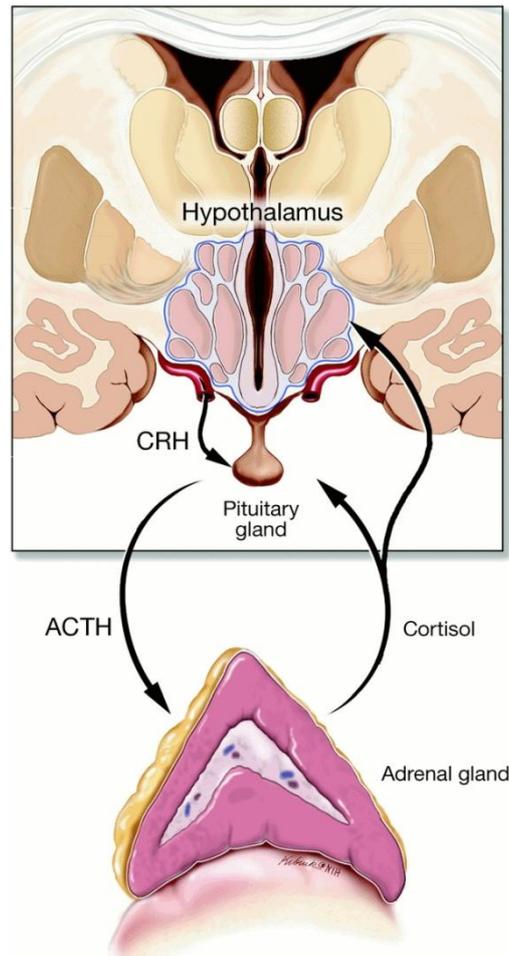


Figura 3. Respuesta neuroendocrina al estrés.

Imagen tomada de <http://estrescancer.wordpress.com/estres-cronico-y-enfermedad/>

Cambios Neuroquímicos en la respuesta al estrés

La investigación de los efectos del estrés sobre la neuroquímica cerebral se ha desarrollado con modelos de experimentación animal, no obstante, la uniformidad de los hallazgos y su similitud con ciertas investigaciones sobre sujetos humanos validan y confirman sus resultados (Lechin, et al., 1996).

“Factores genéticos y de personalidad de vulnerabilidad/protección al estrés en una muestra de médicos internos residentes. Aplicación desde la prevención de riesgos laborales”

Los primeros datos experimentales se centraron en las neuroaminas relacionadas con los sistemas simpático y el eje corticosuprarrenal.

Anisman y Lapiere trabajando en el terreno de la neurotransmisión cerebral obtuvieron una serie de resultados que nos han permitido comprender que pueden existir distintos tipos de respuestas bioquímicas según la situación basal de la que partamos, condicionada por el entrenamiento previo del organismo, y del grado y duración del estímulo estresante (Anisman, et al., 1984).

Cuando no hay estrés existe un equilibrio dinámico entre síntesis, nivel de reserva cerebral de la amina y secreción recaptación y metabolismo de la misma.

A continuación se muestra un esquema adaptado por Gozalo Palomares en 2003, sobre los cambios en el metabolismo de los neurotransmisores producido por diversas situaciones de estrés (Fig. 4).

Respecto a la noradrenalina, las experiencias estresantes ocasionan aumento en su utilización y síntesis cerebral. Si el estrés no es muy intenso (EB) se mantiene el equilibrio entre síntesis y utilización, permaneciendo estables los niveles de esta amina, e incluso aumentándolos por disminución de su metabolismo. Si el estrés es severo la utilización va a superar a la síntesis y los niveles cerebrales de las aminas no van a estar aumentados (EAC).

Un comportamiento similar ocurre con la serotonina cerebral, reflejándose un incremento de los niveles de su principal metabolito, el ácido 5-hidroxiindolacético, después de la exposición a un estímulo estresante.

El efecto del estrés sobre la actividad dopaminérgica es diverso según las áreas cerebrales estudiadas. Mientras que hay áreas ricas en dopamina, como la sustancia nigra, que no parecen afectarse; en otras, como en el área hipotalámica, se ha constatado modificación en el metabolismo de la dopamina, deplecionándose en el núcleo arqueado e incrementando su recambio en el núcleo acumbens.

Esta respuesta neuroquímica cerebral al estrés se ha demostrado que está condicionada por la experiencia previa del organismo de situaciones estresantes, ya que, en exposiciones posteriores esta respuesta es más rápida y pronunciada.

Otro factor muy a tener en cuenta es el control sobre el estrés, que es determinante en la deplección de estos neurotransmisores. Se ha demostrado deplección de noradrenalina cerebral cuando el animal ha aprendido que es incapaz de influir sobre la frecuencia y aplicación del shock al que es sometido (EANC). Por el contrario la exposición a shocks controlables “inmuniza” al animal frente a la deplección de neurotransmisores.

También la aplicación de un estrés de forma repetida o prolongada produce un fenómeno de adaptación funcional mediante aumento de la actividad enzimática y bloqueo de la recaptación, garantizándose así que los niveles de aminas se hallan disponibles a concentración suficiente.

Esta situación puede generar un incremento de la actividad neuronal, ocasionándose una deplección importante de aminas aunque el estímulo estresante sea menos intenso (ECNC).

Si el estrés llega a ser crónico se provoca una disminución de la capacidad de síntesis y una menor sensibilidad de los receptores postsinápticos (hiposensibilidad del receptor).

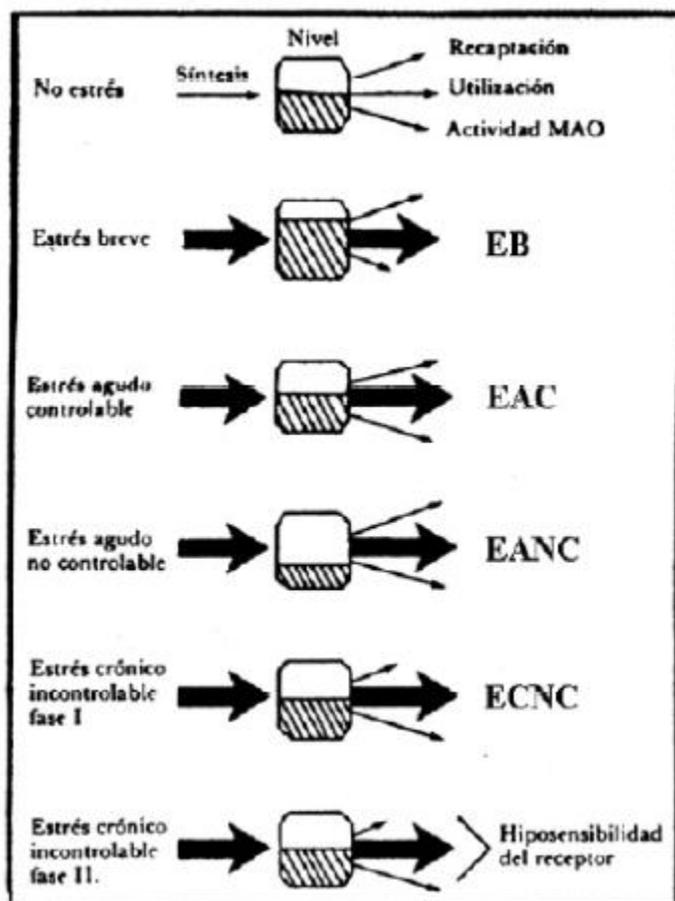


Figura 4. Esquema de los cambios en el metabolismo de los neurotransmisores producido por diversas situaciones de estrés (adaptado por Gozalo Palomares, 2003)

1.3.4. FACTORES GENETICOS

La genética molecular humana centra su estudio en la interrelación que existe entre las moléculas de ácido desoxirribonucleico (ADN) y el ácido ribonucleico (ARN). En estas moléculas está contenida toda la información genética necesaria para mantener la vida y de este modo ser transmitida de una generación a la siguiente.

En las células eucariotas las moléculas de ADN se localizan fundamentalmente en el interior del núcleo formando 46 estructuras microscópicas llamadas cromosomas. También se ha identificado un genoma mitocondrial en las células eucariotas.

Los padres contribuyen aportando a los hijos un cromosoma de cada par, así los hijos reciben un cromosoma de cada par paterno y otro materno. Todas las células humanas van a tener 23 parejas de cromosomas menos las germinales que presentan sólo uno de cada par. En la concepción se fusionan y se obtienen de nuevo 46 cromosomas.

La composición de la molécula de ADN está basada en una secuencia de moléculas de azúcar (desoxirribosa) que se unen entre sí por enlaces fosfodiéster, y que a su vez van unidas a residuos fosfato. Cada residuo de azúcar se une covalentemente a una base nitrogenada.

Hay cuatro tipos de bases distintas en el ADN que son adenina (A), citosina (C), timina (T) y guanina (G) que son anillos heterocíclicos de átomos de nitrógeno y carbono. A la unión de una base nitrogenada con un azúcar se la conoce como nucleósido y al añadirle un grupo fosfato pasa a llamarse nucleótido.

La composición del ARN es similar a la del ADN pero el azúcar que posee es la ribosa y en vez de la base de timina presenta otra llamada uracilo (U).

Polimorfismos y haplotipos

Un aspecto fundamental de la genética molecular humana en la actualidad es el estudio y la identificación de las variaciones presentes en el ADN entre los individuos.

Estas variaciones se llaman polimorfismos y se definen como la concurrencia en la población de dos o más alelos (variaciones de un gen) en una posición específica en el genoma y que ocurre con una frecuencia mayor del 1%. Hay más de 10 millones de polimorfismos, de manera que si comparamos dos individuos no relacionados, se encontrarían en ellos millones de diferencias genéticas (Goldstein, et al., 2005).

Hay que diferenciar el término polimorfismo del de mutación, ya que esta última, aunque también representa cambios en la secuencia de ADN, las consecuencias sobre el producto génico final no permiten la penetrancia de dicho cambio en la población.

Las variaciones genéticas individuales o polimorfismos genéticos pueden dar lugar a la modificación de los niveles de expresión de los genes o a variaciones funcionales de la proteína codificada lo que alteraría el proteoma (conjunto de proteínas presentes en la célula) de las neuronas determinando diferencias en la estructura, en la función o en la respuesta de circuitos cerebrales específicos durante el desarrollo o en el estado adulto.

Estas diferencias constituyen las bases biológicas de la vulnerabilidad o protección individuales a los trastornos psiquiátricos.

La primera generación de marcadores genéticos polimórficos fueron los RFLPs o polimorfismos en la longitud de los fragmentos obtenidos por restricción enzimática. Posteriormente se identificaron marcadores genéticos multialélicos, como los minisatélites o VNTRs (repeticiones en tandem de número variable) y los microsatélites (repeticiones en tandem de di, tri o tetra nucleótidos).

En la actualidad los marcadores polimórficos de elección son los polimorfismos de un nucleótido o SNPs (SNPs, single nucleotide polymorphisms) que se definen como el polimorfismo de un nucleótido en una posición genética específica y que pueden tener efectos visibles en la expresión del genotipo y por lo tanto ser asociados con ciertos fenotipos.

Al ser los polimorfismos más frecuentes y estables (representan aproximadamente el 90% del total (Kaleigh, 2002) constituyen una herramienta fundamental para el análisis genético de familias y de poblaciones.

La identificación de polimorfismos a lo largo del genoma humano y su utilización como marcadores genéticos han permitido el desarrollo de estrategias para la localización de genes en diferentes caracteres.

Hoy en día se están desarrollando tecnologías automatizadas que permiten, en un solo ensayo determinar el genotipo (genotipar), miles de SNPs sobre secuencias de genes candidatos hipotéticamente implicados en enfermedades concretas.

Hay dos tipos de posibles sustituciones en los nucleótidos que pueden ocasionar los SNP:

- Transición: ocurre cuando se cambia una base purínica por otra (A,G) o una pirimidínica por otra (C,T).
- Transversión: ocurre cuando hay intercambio entre bases purínicas o pirimidínicas (Vignal, et al., 2002).

Las ventajas de los SNPs radica en que son muy abundantes en el genoma, su baja tasa mutacional, los efectos visibles que pueden provocar en la expresión del genotipo y que su genotipación se puede automatizar.

Sin embargo, el análisis de los SNPs está todavía limitado debido a que no sabemos aún cuales y cuantos deben ser estudiados para lograr averiguar si existe o no una asociación entre un trastorno y variaciones de un gen.

Por estas razones se ha ido incorporando al análisis de genética molecular humana la genotipación de varios polimorfismos dentro de un mismo gen candidato que permiten la definición y el estudio de haplotipos.

Un haplotipo está constituido por los alelos de polimorfismos de un gen que al estar muy cercanos tienden a heredarse juntos. Esto significa que los alelos de un haplotipo no son separados por eventos de recombinación y que pueden transmitirse “en bloque” pudiéndose establecer de esta forma combinaciones de variaciones que pueden estar implicadas en el fenotipo.

En el genoma humano los haplotipos tienden a abarcar una distancia de aproximadamente 60.000 pares de bases (pb) y contienen hasta 60 SNPs que son transmitidos en grupo de padres a hijos. La justificación biológica para el empleo de haplotipos en el estudio genético de ciertas enfermedades, es que se ha visto como las propiedades funcionales de las proteínas radican en su plegamiento y éste a su vez depende de la secuencia aminoacídica que viene determinada por la variación del ADN en un haplotipo (Schaid, 2004).

Recientemente, se han identificado a lo largo del genoma humano regiones de haplotipos más o menos variables de acuerdo a las poblaciones. Estas regiones están siendo en la actualidad objeto de estudio por el proyecto internacional “HapMap” para definir en el genoma humano la localización de la totalidad de haplotipos y como es la variación entre las distintas poblaciones.

Además gracias al estudio de haplotipos se está pudiendo analizar más a fondo los movimientos migratorios y la historia de la evolución humana. El estudio de haplotipos puede ser utilizado como una herramienta para la identificación de los genes y de sus variantes implicadas en las distintas enfermedades.

El principio del mapeo genético con haplotipos asume que una mutación implicada en una enfermedad siempre aparece en la población dentro de un haplotipo ya existente, que se denomina haplotipo ancestral. Este haplotipo ancestral puede sufrir a lo largo de muchas generaciones eventos de recombinación que pueden alterar las combinaciones de los alelos de los polimorfismos de un gen, sin embargo, la mutación/polimorfismo de vulnerabilidad/protección y los SNPs más cercanos siempre tenderán a ser transmitidos juntos.

Si este haplotipo es identificado en un grupo de pacientes, la genotipación de algunos de estos SNPs nos ayuda a definir cuál es la variación relevante.

La principal ventaja de la utilización de haplotipos en los estudios de asociación genética, es que al poder discriminar mejor las variantes o alelos de un gen determinado, aumenta el poder de detección de los análisis genéticos.

Inicialmente se utilizó la comparación de las secuencias genómicas para detectarlos, pero actualmente, esto mismo se está realizando a gran escala, de manera que se están comparando diferentes poblaciones y se ha realizado un mapa de asociación (association mapping) para identificar todos los posibles polimorfismos del genoma humano que pueden relacionarse con enfermedades.

Estudios de genética molecular en poblaciones

Estudios en familias: Una vez que los estudios epidemiológicos indican la implicación de factores genéticos en la aparición de una enfermedad, una estrategia muy útil para conseguir aislar y caracterizar los genes implicados en las enfermedades humanas es localizarlos en el mapa genómico; esto es, en un lugar (*locus*) concreto de un determinado cromosoma.

Las estrategias utilizadas de cartografiado genético se fundamentan en el análisis de ligamiento, aunque son variables según se trate de localizar el gen de una enfermedad monogénica o mendeliana, o bien, se quiera definir el componente genético de una enfermedad compleja en la que intervienen varios genes que confieren cada uno un grado de susceptibilidad para desarrollar la enfermedad.

Estudios poblacionales: Son los llamados estudios de asociación genética. Se utilizan en el estudio de enfermedades complejas cuando los valores obtenidos por ligamiento no sean concluyentes (Risch, et al., 1996). Requieren disponer de población de estudio y de población control, perfectamente apareados por edad, sexo, riesgo y otros parámetros (Burmeister, 1999). Uno de los problemas de estos estudios radica en la homogeneidad de la muestra.

A su vez, tanto en los estudios familiares como en los poblacionales pueden realizarse las siguientes aproximaciones experimentales:

Búsqueda genómica (whole genome scan): Con este método no se asume la búsqueda de unos genes candidatos o regiones genómicas concretas.

Este análisis explora la totalidad del genoma y por lo tanto tiene la ventaja de permitir la identificación de nuevos genes posiblemente implicados en el fenotipo estudiado.

Estudio de genes candidatos: El motivo de elegir un determinado gen como candidato a estudio es pensar que puede jugar algún papel en una enfermedad, bien por búsqueda de información sobre la función de sus proteínas y las vías metabólicas implicadas, o bien porque dicho gen se encuentre localizado en una región del ADN que ha sido previamente estudiada por estudios de ligamiento.

TDT: Para el análisis de los resultados de los estudios epidemiológicos es necesario recurrir a la utilización de complejas técnicas de evaluación estadística como el Test de Desequilibrio de ligamiento (TDT) (Zhao, et al., 2000).

Se define desequilibrio de ligamiento como la presencia conjunta de dos alelos próximos a una frecuencia significativamente distinta a la esperada en función de sus frecuencias individuales. El TDT no necesita la inclusión de una muestra de controles apareados con la población de estudio. El estadístico utilizado habitualmente es el *lod score*, o logaritmo de asociación, y por convenio se acepta que existe ligamiento para valores iguales o superiores a 3, que representa una $p = .001$ (Burmeister, 1999).

Con estas técnicas se estudia la probabilidad de que dos caracteres sean transmitidos conjuntamente. Cuando los dos genes implicados están situados en distintos cromosomas, esa probabilidad, según el postulado mendeliano clásico, sería de un 50%.

Lógicamente, los genes situados en un mismo cromosoma tendrán una mayor probabilidad y ésta será aún mayor cuanto más próximos estén situados entre sí.

1.3.4.1. Factores genéticos en la respuesta al estrés

El estudio de la genética del comportamiento humano está tomando un interés muy relevante en los últimos años. Los factores genéticos, aparte de mediar en la personalidad, están implicados en rasgos como la impulsividad, la búsqueda de riesgo, la respuesta al estrés así como en la vulnerabilidad a las conductas adictivas. Su importancia radica en que determinan y/o modulan el funcionamiento de los diferentes sistemas de neurotransmisión.

Los diferentes *rasgos de personalidad* son importantes en la manera que el sujeto “percibe” una situación como amenazante, así como en la capacidad de afrontar dicha situación.

Kreek y colaboradores se han cuestionado si existe un enlace genético entre el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (que media la respuesta al estrés) y las conductas adictivas. Estudios clínicos con antagonistas opiáceos han demostrado que el sistema endógeno opioide inhibe el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal mencionado (Kreek, et al., 2002) y (Kreek, et al., 2005) .

El equipo de investigación de la Unidad de Conductas Adictivas del Hospital 12 de Octubre trabaja desde hace varios años en el estudio de la implicación de factores genéticos en las adicciones.

Estudios previos indican la importancia de la presencia de determinados marcadores genéticos, como los polimorfismos para el DRD2 y el receptor cannabinoide CB1 en el desarrollo y características del alcoholismo (Ponce, et al., 2003).

El alelo TaqIA1 del DRD2/ ANKK1 se ha encontrado sobrerrepresentado en patologías que forman parte del espectro de los trastornos de la impulsividad, como en el rasgo de personalidad del modelo de Cloninger “búsqueda de lo novedoso” (Noble et al 1998) (Rodríguez-Jiménez, et al., 2006).

Otros alelos relacionados con el sistema dopaminérgico, como las variantes alélicas del gen del DRD4, se han asociado con alcoholismo, variaciones del gen COMT Val158 Met, se ha relacionado con estrés, ansiedad, menor memoria de trabajo, control de la atención, y las tareas emocionales y variaciones del gen C957T con la esquizofrenia y síndrome de estrés postraumático, entre otras patologías.

Otros genes relacionados con los sistemas cerebrales de recompensa se han asociado también al alcoholismo, como el gen para el receptor opioide mu, los genes para la monoamino-oxidasa A y B, el gen transportador de serotonina (5-HTTLPR) o el gen para el receptor cannabinoide CB1.

Hasta la fecha, los datos relacionados con estos polimorfismos no han sido tan sobradamente contrastados como los referidos al TaqIA1. Con respecto a algunos de ellos, se ha estudiado su asociación con características especiales asociadas al alcoholismo, como la clínica de ansiedad en relación con el transportador de serotonina.

Hoy en día, se considera que los trastornos mentales y de la conducta se transmiten con un modelo de herencia multifactorial, donde la implicación de los factores genéticos sería un elemento necesario pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad mental y que se vería modificado por el ambiente, en algunos casos, de forma llamativa (Nestler, 2000) (Plomin, et al., 2000).

Por lo tanto, para expresar correctamente las bases génicas de un trastorno de herencia compleja, es necesario hacerlo en función del nivel de vulnerabilidad, que es consecuencia, a su vez, de la acción conjunta del ambiente y los genes. Así se ha podido comprobar cómo la susceptibilidad a padecer una enfermedad psiquiátrica viene motivada por una gran variedad de factores genéticos y ambientales.

El reconocimiento de la importancia de los factores genéticos no debe hacernos olvidar la importancia de los factores ambientales sobre la conducta.

Un estudio reciente sobre la asociación entre personalidad y sexo con la iniciativa empresarial, encontró que las mujeres tienen una fuerte base genética en la iniciativa empresarial con los factores de extraversión y neuroticismo como mediadores genéticos y pocas influencias ambientales en contraste sin embargo, los hombres mostraron poca influencia genética, pero una gran influencia mixta de extraversión y factores ambientales (Zhang, et al., 2009).

1.3.4.2. Endofenotipo: concepto y utilidad

Los endofenotipos son aquellas alteraciones en las funciones bioquímicas, neurofisiológicas, neuroanatómicas o cognitivas, que están determinadas por factores genéticos, y que en conjunto son un reflejo de los procesos fisiopatológicos subyacentes a la enfermedad. Son además una expresión de la vulnerabilidad, y por lo tanto, su presencia indica un riesgo aumentado de manifestar la enfermedad.

Los endofenotipos cumplen las siguientes características: son hereditarios, se manifiestan en el individuo aunque la enfermedad no esté activa, dentro de las familias debe co-segregar con la enfermedad y dentro de las familias debe encontrarse en pacientes y también en familiares sanos con una frecuencia mayor que en la población.

El uso de estos marcadores endógenos en los estudios genéticos podría aumentar el poder de detección de los análisis genéticos. Tomando como ejemplo los trastornos psicológicos, el endofenotipo sería las diversas mediciones neuropsicológicas y cognitivas obtenidas del ejercicio de sus funciones ejecutivas ante diversas pruebas, por ejemplo de aprendizaje o memoria.

En este sentido, se ha visto que los sujetos con psicopatía muestran alteraciones en el aprendizaje ante pruebas de priming afectivo (Blair, et al., 2006a).

1. 4. VULNERABILIDAD/RESISTENCIA AL ESTRÉS. RESILIENCIA

Los mecanismos de resistencia al estrés o “*resiliencia*” influyen sobre el nivel de estrés experimentado, a la vez que se ven influidos/covarían con ciertos rasgos de la personalidad.

1.4.1. FACTORES DE PERSONALIDAD Y RESILIENCIA

La resiliencia es un proceso dinámico de adaptación positiva al entorno en respuesta al estrés. Parece que las experiencias estresantes durante infancia y adolescencia, puede aumentar la resistencia a los estresores menores futuros. Este constructo incluye:

- Variables constitucionales (temperamento)
- Habilidades específicas que le permiten afrontar eficientemente los eventos traumáticos.

Algunos factores de protección, que promueven la resiliencia (Costa, et al., 1992) son:

- Apoyo y cuidado afectivo del niño por un adulto.
- Autoestima
- Introspección
- Humor y la creatividad.
- Independencia y capacidad de relacionarse
- Capacidad de pensamiento crítico.
- Tolerancia al afecto negativo.
- Aceptación y flexibilidad ante el cambio.
- Confianza en uno mismo.
- Estrategias de afrontamiento, en especial orientadas a la tarea.
- Solución de problemas activa.

La resiliencia correlaciona:

- Negativamente con rasgos, fuertemente relacionados con ansiedad y depresión, tales como el Neuroticismo (Bienvenu, et al., 2003); (Brown, et al., 1998); (Costa, et al., 1992).

- Positivamente con la Extraversión (Costa, et al., 1992) y el tesón. Personas con elevado tesón tienen una mayor sensación de autoeficacia y adoptan solución de problemas activa.
- Los estilos de afrontamiento también predicen la varianza en la resiliencia.
- Estrategias de afrontamiento orientadas a la tarea correlacionan positivamente con la resiliencia.
- Estrategias orientadas a la emoción se asocian con una baja resiliencia.

Rasgos de Personalidad – Sistema Aminérgico

Estudios de neuroimagen y genéticos sugieren que las diferencias individuales en las vías cerebrales contribuyen a la variabilidad de la personalidad humana.

Las investigaciones correlacionan:

- Altas puntuaciones en Búsqueda de Novedad con variaciones en el sistema dopaminérgico, y más concretamente, con una disminución de la secreción presináptica o un déficit en el transportador de Dopa (Noble, et al., 1998), responsable de la recaptación presináptica de dicha sustancia, y a un compensatorio aumento de la sensibilidad de los receptores postsinápticos de los receptores D2. No se ha encontrado asociación entre el receptor D4 y los rasgos de personalidad (Schinka, et al., 2002).
- La Evitación del Daño y la Dependencia a Recompensa parecen estar asociados con cambios en los niveles serotoninérgicos (5-HT) (Cloninger, 1986, 1987), y noradrenérgicos (NE) respectivamente.

Rasgos de Personalidad – Eje Hipotálamo-Hipofisiario-Adrenal.

Los rasgos de personalidad tradicionalmente asociados a psicopatología están a su vez asociados con escasas respuestas del eje HPA al estrés.

- Baja respuesta de cortisol ante el reto se asocia con menor Apertura Mental.
- Bajas respuestas de cortisol se asociaron con alto Neuroticismo en mujeres y con baja extraversión en hombres.

Las clasificaciones actuales proponen que en pacientes con mayor vulnerabilidad biológica a las adicciones, pueden encontrarse rasgos de la personalidad que serían el reflejo del funcionamiento de los sistemas aminérgicos. A menor Dopamina mayor Búsqueda de Novedad. De ahí, la posible influencia de los rasgos del temperamento en la etiología, desarrollo y mantenimiento de las conductas adictivas, así como, de otros trastornos.

Se ha observado cierta asociación entre el estrés y la dependencia de sustancias. El estrés provoca cambios cerebrales y fisiológicos que activan los mismos circuitos cerebrales que los psicoestimulantes (cocaína, anfetaminas). En humanos la cocaína activa el eje HPA: en consumidores crónicos la abstinencia va acompañada de alteraciones de la función del eje HPA, con una disminución gradual de los niveles de cortisol (Buydens-Branchey, et al., 2002).

En adictos agresivos, el déficit en la secreción de cortisol es consistente con la hipoactividad del eje HPA, similar a lo descrito para los individuos con personalidad antisocial (Vanyukov, et al., 1993); (McBurnett, et al., 2000).

La ansiedad y el estrés repercuten negativamente sobre los problemas de abuso de sustancias. El uso de drogas afectan negativamente sobre la ansiedad y el estrés percibido.

Estudios en ratas revelan asimetrías hemisféricas en el control de la activación del HPA, que podrían ser altamente relevantes en el conocimiento de los trastornos psiquiátricos humanos. Se asocia la actividad de la corteza prefrontal (CPF) derecha con efectos estimulantes y la izquierda con efectos inhibitorios.

Lesiones del hemisferio derecho eliminan la secreción de glucocorticoides ante el estrés inducido (Sullivan, et al., 1999). Esta asimetría cerebral fue apreciada en los trastornos depresivos, y la hipoactividad del hemisferio derecho fue descrita en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y en trastornos de la personalidad antisocial, los cuales son altamente comórbidos con la dependencia a estimulantes.

Diversos estudios describen que la excesiva actividad del eje HPA, tan característica de la depresión típica, va acompañado de una relativa hiperactividad de la CPF derecha y una hipoactividad del hemisferio izquierdo (Drevets, et al., 1997). La depresión melancólica parece asociada con hiperactividad del eje HPA, mientras que la depresión atípica está asociada con una baja regulación del eje HPA. Los estudios de neuroimagen muestran alteraciones estructurales y funcionales en el hemisferio derecho de adictos a la cocaína.

La relación entre las alteraciones en el eje HPA (y en los glucocorticoides), y algunos rasgos de personalidad (tales como el neuroticismo, la extraversión, la afabilidad y el tesón), parecen predisponer a los trastornos del estado de ánimo.

Asimismo los familiares de afectados también presentan un funcionamiento anormal del HPA, sugiriendo que las anomalías en los glucocorticoides pueden representar, factores genéticos de vulnerabilidad que predisponen a padecer o exacerbar los trastornos del estado de ánimo.

La tendencia a una correlación significativa entre la Evitación del Daño y la Auto-Dirección, y la depresión, sugieren una posible relación entre estos rasgos y el desarrollo de trastornos del ánimo (Ampollini, et al., 1997). Puntuaciones elevadas en el cuestionario de Depresión de Beck (BDI) se asocian con puntuaciones elevadas en Evitación del Daño y bajas Auto-Dirección.

El estrés es un fenómeno multidimensional que se caracteriza por incluir un estímulo significativo (estresor) capaz de activar la respuesta de estrés, la cual media, tanto en el desarrollo de una personalidad sana como en la génesis de disfunciones psicobiológicas, según sean las diferentes vulnerabilidades y recursos adaptativos individuales. Esta interacción entre estímulo o variables situacionales como puede ser el ámbito laboral y los recursos disponibles para afrontar esa estimulación es la que actualmente impera a la hora de entender el estrés (Merín, 1995).

El afrontamiento del estrés tiene diferentes consecuencias individuales según el grado de eficacia del procedimiento utilizado. Cuando fracasa el intento adaptativo en el control del estímulo estresante se produce fatiga, con aumento de los niveles de ansiedad, depresión y hostilidad, y peor rendimiento en las tareas ulteriores por desmotivación, deterioro cognitivo y alteración conductual operativa.

En un estudio realizado con personal sanitario de un hospital de Madrid se observó el efecto positivo de un programa basado en técnicas de afrontamiento sobre la reducción de la respuesta emocional y los niveles de ansiedad y hostilidad asociados (Pérez-Nieto, 2001).

1.4.2. FACTORES PSICBIOLÓGICOS DE LA RESILIENCIA

Cada persona experimenta los acontecimientos estresantes de la vida de forma individual. En algunos casos, el estrés agudo o crónico conduce a la depresión y otros trastornos psiquiátricos, pero la mayoría de las personas son resistentes a tales efectos.

Las investigaciones recientes han comenzado a identificar los mecanismos ambientales, genéticos, epigenéticos y neuronales que subyacen a la resiliencia, y ha demostrado que la resistencia está mediada por los cambios adaptativos en varios circuitos neuronales relacionados con numerosos neurotransmisores y vías moleculares. Estos cambios dan forma al funcionamiento de los circuitos neuronales que regulan la recompensa, el miedo, la reactividad de la emoción y el comportamiento social, que en conjunto se cree que median con éxito para hacer frente al estrés (Feder, et al., 2009) .

La resiliencia se refiere a la capacidad de una persona para adaptarse con éxito a estrés agudo, trauma o más formas crónicas de la adversidad. Un individuo resistente por lo tanto se ha enfrentado a situaciones adversas (Rutter, 2006) y sigue demostrando respuestas psicológicas y fisiológicas adaptativas al estrés psicológicos y fisiológicos, o “alostasis psicobiológica” (McEwen, 2003); (Charney, 2004) .

El estudio de la resiliencia o resistencia al estrés, se originó en la década de 1970 con un grupo de investigadores que dirigió su atención a la investigación de los niños capaces de progresar a través del desarrollo normal a pesar de la exposición a una adversidad significativa (Masten, 2001).

Durante muchos años la investigación se centró en la identificación de los determinantes psicosociales de la resistencia al estrés, tales como las emociones positivas, la capacidad de autorregulación emocional, competencia social y un estrecho vínculo con un cuidador principal, entre otros factores (Masten, et al., 1998); (Rutter, 1985). Estudios posteriores se han implicado en comprender los determinantes psicosociales de la resiliencia postraumática en adultos (Bonnano, 2004); (Alim, et al., 2008).

En los últimos años ha habido importantes avances científicos y tecnológicos que han hecho posible empezar a entender los procesos biológicos subyacentes asociados con fenotipos resistentes (Cicchetti, et al., 2006).

Los resultados de estos estudios sugieren que tanto las influencias genéticas sobre las respuestas biológicas, como las respuestas neurales a los estímulos afectivos, medidos con pruebas de imagen cerebral, son mayores que las influencias genéticas sobre las complejas respuestas de comportamiento (Hasler, et al., 2004); (Zhou, et al., 2008).

Examinando las respuestas al estrés en múltiples niveles, incluyendo las mediciones fenotípicas conductuales y psicológicas, y las respuestas neuroquímicas, neuroendocrinas y nerviosas, se podría delinear un modelo integrador de la resiliencia.

Los estudios en animales son un componente clave en la búsqueda de los determinantes biológicos de la resiliencia, y se están empezando a identificar los circuitos neurales y vías moleculares que median la fenotipos resilientes (Krishnan, et al., 2008) .

Los estudios han identificado una serie de factores psicosociales que promueven el éxito en la adaptación al estrés y que podrían ayudar a prevenir la aparición de trastornos psiquiátricos como el trastorno de estrés postraumático (TEPT), el trastorno depresivo mayor y otros.

El uso de estrategias activas de afrontamiento, tales como la resolución de problemas y la planificación se ha relacionado con la mejora del bienestar y una mayor capacidad para manejar situaciones de estrés en poblaciones diversas, que van desde personas que han sufrido un trauma psicológico a personas con enfermedades médicas (Southwick, et al., 2005).

El afrontar el estrés, requiere una evaluación individual de los propios miedos, los individuos resilientes presentan niveles más bajos de negación, de conducta de evitación y de comportamientos de huida (Carver, 1997) . Las personas resilientes se caracterizan también por el optimismo disposicional y emocionalidad positiva alta (Ong, et al., 2006); (Tugade, et al., 2004). Las emociones positivas promueven afrontamiento adaptativo y la apertura de apoyo social, y se asocian con una mayor flexibilidad de pensamiento y de exploración, un enfoque más amplio de atención y disminución de la actividad autonómica (Fredrickson, 2001). La resiliencia se ha relacionado con los individuos que son capaces de percibir los acontecimientos estresantes de una manera menos amenazante, con la promoción de estrategias adaptativas, como la reevaluación cognitiva que permite reevaluar o replantear las experiencias adversas desde una perspectiva positiva.

La competencia social y la capacidad de aprovechar el apoyo social también se han relacionado con un mejor bienestar mental y de salud. El aumento del apoyo social amortigua los efectos del estrés sobre la enfermedad mental y física, y fomenta estrategias adaptativas. Otras características psicosociales asociadas con la resistencia al estrés incluyen tener un propósito en la vida, un sentido moral, la espiritualidad y la capacidad de encontrar sentido cuando se sufre un trauma psicológico (Ryff, et al., 1995); (Pargament, et al., 1998).

Aunque muchas de las características psicológicas anteriores no se pueden medir en animales, algunos rasgos de comportamiento asociados a la resiliencia han sido identificados. En numerosos modelos animales, los roedores exhiben una gama de respuestas al estrés: en un extremo están las conductas activas de “lucha o huida” (por ejemplo, los intentos de escapar de una agresión), y en el otro extremo se encuentran las respuestas pasivas, por ejemplo, la paralización o la sumisión, (Korte, et al., 2005).

Un afrontamiento activo en animales suele considerarse como resiliente, sobre la base de numerosos criterios de valoración funcionales, en comparación con sus homólogos más pasivos, sin embargo, ambos tipos de respuestas se puede considerar como adaptativas en función del contexto en particular. La disponibilidad de estos modelos animales ha hecho posible el estudio de los mecanismos neurobiológicos y moleculares que subyacen a estos rasgos de comportamiento, como vemos a continuación.

Las respuestas flexibles al estrés

Numerosas hormonas, neurotransmisores y neuropéptidos están involucrados en las respuestas psicobiológicas agudas al estrés. Las diferencias en la función, el equilibrio y la interacción de estos factores explican la variabilidad interindividual en la capacidad de recuperación del estrés.

Eje Hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA)

El factor liberador de corticotropina (CRF) es liberado por el hipotálamo en respuesta al estrés, lo que lleva a la activación del eje HPA y la liberación de cortisol. El estrés en etapas tempranas de la vida se ha relacionado con niveles crónicamente elevados de CRF en humanos y estudios en animales (Heim, et al., 2001).

Los efectos del cortisol a corto plazo son de protección y sirven para promover la adaptación al estrés, sin embargo, la exposición continuada a niveles anormalmente elevados de cortisol pueden ser perjudiciales, lo que lleva a hipertensión arterial, inmunosupresión, enfermedades cardiovasculares y otros problemas de salud (Karlman, et al., 2002).

En el cerebro, el exceso de cortisol se asocia con complejos efectos estructurales en el hipocampo y la amígdala en los seres humanos y animales, incluidos los efectos atróficos en ciertos tipos de neuronas (McEwen, et al., 2007); (Brown, et al., 2008). Esto conlleva una disminución en el tamaño del hipocampo que parece influir sobre los procesos de memoria y aprendizaje. Por lo tanto, la reducción del factor liberador de CRF y cambios adaptativos en la actividad del receptor CRF podría promover la resiliencia.

En varios modelos animales y en algunos estudios en seres humanos, la resiliencia se asocia con la activación rápida de la respuesta al estrés y su terminación eficiente (de Kloet, et al., 2005). La resiliencia se asocia con la capacidad para restringir la tensión inducida por el aumento en el factor CRF y cortisol a través de un sistema de retroalimentación negativa, que implica una función óptima y el equilibrio de los receptores de glucocorticoides y mineralocorticoides (de Kloet, et al., 2007).

Los estudios sugieren que las alteraciones del eje HPA que están asociados con trastorno de estrés postraumático son diferentes de las que se asocian con la depresión mayor. Es de destacar que los animales que adoptan las respuestas activas ante las amenazas del medio ambiente muestran respuestas más bajas de glucocorticoides que aquellos que adoptan las respuestas pasivas, aunque la relación entre las estrategias de afrontamiento y la actividad del eje HPA es probablemente compleja (Lu, et al., 2008).

En los humanos estos dos tipos de personalidad se han relacionado con el riesgo de diferentes grupos de trastornos, lo que demuestra que la relación entre la salud y el funcionamiento del sistema de respuesta al estrés es complejo (Korte, et al., 2005).

Además, la dehidroepiandrosterona (DHEA), que también se libera en respuesta al estrés, tiene efectos antiglucocorticoidea en el cerebro. Niveles altos en la relación DHEA sulfato / cortisol en individuos sometidos a un riguroso entrenamiento de supervivencia militar, se asociaron con menores síntomas disociativos y un mejor desempeño militar, lo que indica posiblemente mayor resistencia al estrés (Morgan, et al., 2004). En un estudio de hombres veteranos con TEPT, el aumento de los niveles de DHEA se asoció con mejoría de los síntomas (Yehuda, et al., 2006). La DHEA tiene efectos adicionales en el cerebro, en particular en el sistema GABAérgico (ácido γ -aminobutírico), que también podría desempeñar un papel en la resiliencia (Dubrovsky, 2005).

Sistema noradrenérgico

El estrés también lleva a la liberación de noradrenalina en los núcleos del tronco cerebral, el más importante es el locus coeruleus. El resultado es un incremento de la estimulación noradrenérgica de algunas áreas del cerebro implicadas en el comportamiento, como la amígdala, el núcleo accumbens, la corteza prefrontal (PFC) y el hipocampo.

Sin control, una hiperrespuesta crónica del sistema noradrenérgico sobre el locus coeruleus se asocia con trastornos de ansiedad y con problemas cardiovasculares, y el bloqueo de los receptores β -adrenérgicos de la amígdala que puede oponerse a la elaboración de memorias aversivas en animales y humanos (Charney, 2003); (McGraugh, 2004). Esto sugiere que la reducción de sensibilidad del sistema noradrenérgico en el locus coeruleus podría promover la resistencia.

Sistema serotoninérgicos y dopaminérgico

La serotonina se proyecta ampliamente en el cerebro. El estrés agudo se asocia con un consumo incrementado de serotonina en varias regiones del cerebro, incluyendo la amígdala, el núcleo accumbens y la CPF. La serotonina modula las respuestas neuronales al estrés, con efectos tanto ansiogénicos y ansiolíticos, dependiendo de la región del cerebro y el subtipo de receptor involucrado (Charney, 2004).

La función de la serotonina también está estrechamente vinculada a la regulación del humor. Las neuronas de la dopamina se activan en respuesta al premio o mecanismos de recompensa y, en general son inhibidas por los estímulos aversivos. La dopamina facilita la extinción de miedo, pero su papel en la resistencia *per se* no está claro.

El neuropéptido Y (NPY)

El NPY, es un neuropéptido que se encuentra ampliamente distribuido en el cerebro, tiene efectos similares a los ansiolíticos en roedores y se piensa que puede mejorar la cognición en condiciones de estrés.

El NPY también contrarresta los efectos ansiógenos del CRF en la amígdala, el hipocampo, el hipotálamo y el locus coeruleus, y la resistencia podría implicar el mantenimiento de un equilibrio entre los niveles de NPY y CRF durante el estrés (Sajdyk, et al., 2004).

En un estudio de soldados de fuerzas especiales, que son considerados como altamente resistentes al estrés, el aumento de los niveles de NPY durante el entrenamiento militar riguroso se asoció con un mejor rendimiento (Morgan, et al., 2004). Otro estudio encontró más altos los niveles de NPY en plasma de veteranos expuestos al combate sin trastorno de estrés postraumático que en aquellos con trastorno de estrés postraumático (Yehuda, et al., 2006).

Estos hallazgos en los seres humanos son consistentes con estudios recientes en ratas: la administración central de NPY en ratas inhibe el desarrollo, y promueve la extinción, del condicionamiento de miedo, con los antagonistas de NPY ejerciendo las acciones opuestas. Estos efectos son mediados por lo menos en parte por la amígdala (Gutman, et al., 2008). Por otra parte, dentro de la amígdala, la administración de NPY promueve respuestas de resistencia al estrés, en forma de reducción de la ansiedad en respuesta al estrés agudo (Sajdyk, et al., 2008).

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)

El BDNF, es un factor de crecimiento nervioso importante que se expresa en altos niveles en el cerebro, es mejor conocido por su papel, en modelos de roedores, para promover el funcionamiento del hipocampo adulto, incluyendo la supervivencia de las neuronas granulares recién nacidas durante la vida adulta.

En los roedores, el estrés disminuye la expresión del BDNF en el hipocampo, un efecto que es revertido con el tratamiento crónico con antidepresivos (Duman, et al., 2006).

Hallazgos similares se han observado en el hipocampo humano examinado post-mortem. Sin embargo, el BDNF ejerce efectos muy diferentes en otras regiones del cerebro.

El estrés crónico aumenta la expresión de BDNF en el núcleo accumbens de los roedores, y esto se ha relacionado con efectos similares pro-depresión en varios ensayos de comportamiento (Eisch, et al., 2003); (Berton, et al., 2006). Curiosamente, esta inducción de BDNF está causalmente relacionada con el grado en que los roedores son vulnerables frente a los resistentes a los efectos nocivos del estrés (por ejemplo, el afrontamiento pasivo, evitación social y la anhedonia), con individuos resistentes que no muestran ningún aumento en los niveles de BDNF (Krishnan, et al., 2007) .

Los seres humanos que sufren de depresión también muestran aumento de los niveles de BDNF en el núcleo accumbens (Krishnan, et al., 2008), lo que pone de relieve los muy diferentes efectos ejercidos por el BDNF en los diferentes circuitos neuronales. En efecto, el estrés también produce efectos distintos sobre el BDNF en la amígdala y en la CPF, pero el BDNF en estas regiones aún no ha sido estudiado en modelos de resiliencia.

1.4.3. FACTORES GENÉTICOS DE LA RESILIENCIA

Las interacciones complejas entre genética de un individuo y su historial particular de exposición a factores de estrés ambientales determinan el grado de adaptabilidad de los sistemas neuroquímicos de respuesta al estrés a nuevas exposiciones adversas, así como la función de los circuitos neurales involucrados en las respuestas al estrés.

1.4.3.1. Genes relacionados con el eje HPA

La regulación del eje HPA se ve afectada por factores genéticos. Un reciente estudio en dos poblaciones independientes encontraron que los polimorfismos y haplotipos del gen del receptor CRF de tipo 1 (*CRFRI*) (por ejemplo, un haplotipo formado por tres polimorfismos de un nucleótido (SNPs) en el intrón 1, modera los síntomas de depresión en adultos tras abusos infantiles, cuando se relaciona con ciertos alelos (rs7209436 y rs242940) y haplotipos que ejercen un efecto protector (Bradley, et al., 2008).

Diferentes variantes funcionales genéticas de los receptores cerebrales de mineralocorticoides y glucocorticoides (GR), se encuentran respectivamente implicados en la fijación del umbral y la regulación de la terminación de la respuesta del eje HPA al estrés, también se han identificado en humanos (de Kloet, et al., 2005).

Por ejemplo, los portadores de la variante N363S del gen GR se ha demostrado que presentan un mayor respuesta del cortisol a la prueba de esfuerzo “Trier Social”, al estrés inducido de hablar en público y a la tarea de aritmética mental (Derijk, et al., 2008). Curiosamente, cuatro SNPs de *FKBP5* (rs9296158, rs3800373, rs1360780 y rs9470080), un gen que codifica una proteína “acompañante” que regula la sensibilidad de los GR, se encontró relacionada con la gravedad del abuso infantil en la predicción de síntomas de TEPT en adultos (Binder, et al., 2008).

Otro estudio demostró una asociación entre la variación genética en *FKBP5* y la recuperación eficiente de la actividad del eje HPA después de la prueba de esfuerzo “Trier Social” en los participantes sanos, la identificación de un factor de riesgo potencial para los niveles crónicamente elevados de cortisol y, finalmente, la psicopatología relacionada con el estrés (Ising, et al., 2008).

1.4.3.2. Genes relacionados con el sistema serotoninérgico

Polimorfismo funcional en el gen transportador de la serotonina (5-HTTLPR)

La interacción gen-ambiente mejor estudiada es la que implica una variación natural en el promotor del gen transportador de serotonina humana (*5-HTTLPR*, también conocida como *SLC6A4*). El alelo corto (S) del *5-HTTLPR* se asocia con disminución de la disponibilidad del transportador de serotonina y un menor resultado de la recaptación de la serotonina en las hendiduras sinápticas.

Los portadores del alelo corto muestran un riesgo elevado de depresión en la exposición a eventos estresantes de la vida, incluyendo maltrato en la infancia, en comparación con los homocigotos del alelo largo en algunos pero no todos los estudios (Caspi, et al., 2003); (Kendler, et al., 2005); (Gillespie, et al., 2005).

Un reciente meta-análisis ha puesto en duda si esta interacción gen-ambiente reportada, verdaderamente modifica el riesgo para la depresión mayor, dadas las limitadas muestras utilizadas en los estudios (Risch, et al., 2009).

Sin embargo, la revisión del meta-análisis anterior, la de Munafo (Munafo, et al., 2009) y la realizada por Karg y col. en 2011, encontraron fuerte evidencia de que el 5-HTTLPR modera la relación entre el estrés y la depresión, con el alelo S de la 5-HTTLPR asociada con un mayor riesgo de desarrollar depresión bajo estrés ($p < 0,001$). Al estratificar el análisis por el tipo de estrés estudiado, se encontró una fuerte evidencia de una asociación entre el alelo S y la sensibilidad de la tensión creciente en el maltrato en la infancia ($p < 0,001$) y la condición médica específica ($p < 0,001$).

Los autores refieren que estas diferencias se basan en los diferentes estudios incluidos y no a la técnica meta-analítica (Karg, et al., 2011).

Los estudios funcionales de imágenes cerebrales han demostrado el aumento de la reactividad de la amígdala a la amenaza del medio ambiente (Hariri, et al., 2005) y la disminución de acoplamiento entre la amígdala y la región reguladora cingulada perigenual (Pezawas, et al., 2005) en los portadores del alelo corto, lo que representa posibles marcadores biológicos de mayor susceptibilidad al estrés en estos individuos.

Estos resultados fueron confirmados en otro meta-análisis reciente, con este polimorfismo para la contabilidad hasta el 10% de la variación fenotípica (Munafo, et al.). Un estudio reciente encontró una asociación entre el alelo largo del 5-HTTLPR y la resistencia emocional de los estudiantes universitarios (Stein, et al., 2009).

En un estudio reciente de De Neve (2011), se expone que la variación en la región promotora del gen transportador de la serotonina (5-HTTLPR) es un candidato prometedor para comprender mejor la heterogeneidad individual en el bienestar subjetivo o felicidad, medido por la satisfacción de vida. Este polimorfismo funcional ha sido asociado con la salud mental y el tratamiento selectivo de los estímulos emocionales positivos y negativos.

El estudio relaciona una asociación de casos y controles en una muestra representativa de los estadounidenses (N = 2574) y encuentra que las personas con la versión más eficiente para la transcripción del gen transportador de la serotonina, reportan niveles significativamente más altos de satisfacción con la vida ($p = 0,01$). Este nuevo hallazgo podría ayudar a explicar el importante componente genético de los niveles basales individuales de la felicidad (De Neve, 2011).

El meta-análisis realizado por Risch et al. en 2009, para analizar la interacción entre el gen transportador de la serotonina 5-HTTLPR, y los eventos estresantes de la vida sobre la depresión. De un total de 14.250 participantes, 1.769 fueron clasificados como depresión, 12.481 como no tener depresión. En el meta-análisis de los datos publicados, el número de eventos estresantes de la vida se asoció significativamente con la depresión (OR = 1,41, IC 95% ,1.25-1 .57).

1.4.3.3. Genes relacionados con el Sistema dopaminérgico

1.4.3.3.1. Polimorfismo del gen que codifica la Catecol-O-metiltransferasa (COMT)

Otro polimorfismo que es relevante para la resiliencia es el Val158Met, que se encuentra en el gen que codifica la COMT, una enzima que degrada la dopamina y noradrenalina.

El gen que codifica la COMT es uno de los genes más estudiados en enfermedades neurológicas y mentales hoy en día, es un gen dopaminérgico que tiene un polimorfismo funcional que da lugar a variantes de la enzima que cataliza la o-metilación de las catecolaminas biológicamente activas y es el mayor componente del metabolismo de las drogas y neurotransmisores, tales como la Ldopa, dopamina, norepinefrina y epinefrina, siendo mayor su actividad en la corteza frontal (Mannisto, et al., 1999).

La enzima catecol-o-metil transferasa, cataliza la transferencia de un grupo metilo de la coenzima S-adenosil-metionina (SAM) a uno de los grupos hidroxilo de las catecolaminas, en presencia de magnesio, para degradarlas.

Es la principal enzima de los mamíferos involucrada en la degradación metabólica de la dopamina liberada (más de 60% de la degradación metabólica de la dopamina en la corteza frontal) (Mannisto, et al., 1999).

La enzima es codificada por el gen COMT, en el cromosoma 22, tiene dos alelos polimórficos (Val=Valina o H=High o G=Guanina, y Met=Metionina o L=Low o A=Adenina) y da lugar a 3 genotipos: Val/Val (HH=actividad enzimática alta), Val/Met (HL=actividad enzimática media) y Met/Met (LL=actividad enzimática baja).

Los polimorfismos del gen COMT determinan la actividad de la enzima COMT y la capacidad de degradar o inactivar las catecolaminas. Por ello, factores genéticos que afecten la función de COMT podrían también afectar la función dopaminérgica (Mannisto, et al., 1999); (Braver, et al., 1999).

En detalle, este gen contiene una mutación –reciente en términos evolutivos- en la que una guanina (G) es reemplazada por una adenina (A) y que en la proteína se manifiesta por la presencia de una metionina (Met) en vez de una valina (Val), en el codón 108 (forma soluble de la COMT) o el codón 158 (forma unida a la membrana de la COMT); por eso, la denominación Val108/158 Met. La enzima que contiene metionina es inestable a 37° C y su actividad es 4 veces menor con respecto a la enzima que contiene valina. Los alelos Met y Val son codominantes y los individuos heterocigotos tienen una actividad enzimática que es intermedia con respecto a los individuos homocigotos. La alta actividad relacionada con el alelo Val produce un mayor catabolismo de la dopamina y en contraparte el alelo Met se relaciona con un menor catabolismo, lo cual puede estar asociado con diferentes condiciones y características neuro-psiquiátricas (69- (Nokelaimen, et al., 2002).

Las personas con bajo funcionamiento del alelo Met158 tienen niveles más altos de neurotransmisores circulantes. Como resultado posiblemente, tienden a tener niveles más altos de ansiedad, incremento de la adrenalina plasmática en respuesta al estrés, menor capacidad de resistencia a los estados de ánimo negativos, y aumento de la reactividad límbica a los estímulos desagradables (Heinz, et al., 2006).

Recientes estudios de resonancia magnética funcional (fMRI) han ampliado el vínculo entre el alelo *COMT* Met158 y una mayor reactividad límbica de procesamiento de las emociones y de recompensa, y ha demostrado diferencia córtico-límbica en los portadores del alelo Met158 (Schmack, et al., 2008).

El Met158 alelo de baja actividad se ha asociado con una mejor memoria de trabajo, mejor función ejecutiva, y control de la atención, pero también con un mayor riesgo de comportamientos relacionados con la ansiedad. A pesar del fuerte efecto del genotipo de la *COMT* sobre la actividad enzimática, sus efectos sobre el comportamiento son moderados, que representa sólo el 4% de la varianza en el desempeño de tareas.

Los estudios de individuos con fenotipos intermedios durante actividades tales como tareas dependiente de la activación del cerebro, pueden detectar con mayor sensibilidad los efectos de los genes en el cerebro. Una serie de estudios utilizando imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) ha evaluado los efectos de la *COMT* Val158 con menor memoria de trabajo, control de la atención, y las tareas emocionales. La fMRI reveló una respuesta más centrada en la corteza prefrontal (PFC) para los portadores del alelo Met158 durante la tarea de memoria de trabajo.

También se observó un efecto comparable durante la ejecución de una tarea de control de la atención en la corteza cingulada. Estos datos indican que los portadores del alelo Met158 se asocian con una mejor eficiencia de procesamiento en la CPF y cingulada, lo que podría ser debido al menor metabolismo de la dopamina prefrontal (DA), las concentraciones de DA más altas, y un aumento de la relación señal-ruido neuronal durante el procesamiento de la información.

Durante la ejecución de una tarea emocional, la reactividad a los estímulos visuales desagradables se correlacionó positivamente con el número de alelos Met158 en la amígdala, así como en otros nodos límbicos y paralímbico.

Este aumento de la reactividad a los estímulos desagradables en el sistema límbico podría ser la causa subyacente de la resistencia emocional más baja contra los estados de ánimo negativos observados en personas con el alelo Met158. Así, el alelo Met158 parece ser beneficioso durante el desempeño de la memoria de trabajo y las tareas relacionadas con la atención, mientras que el alelo Val158 parece ser ventajoso durante el procesamiento de estímulos aversivos emocionales.

Este polimorfismo funcional del gen, por otro lado, se ha demostrado es variable en las distintas poblaciones humanas, y su estudio en relación a enfermedades neurológicas, mentales y características complejas en poblaciones saludables está relacionado con las diferencias en las frecuencias alélicas y genotípicas de los diferentes grupos raciales, como por ejemplo algunas poblaciones africanas, donde se ha demostrado que el alelo de baja actividad –alelo Met- es menos común, o en poblaciones turcas, que son las mismas que las poblaciones caucásicas, pero diferentes a las orientales (Palmatier, et al., 1999); (Ameyaw, et al., 2000); (Kocabas, et al., 2001).

Las enfermedades neurológicas que están relacionadas con actividad dopaminérgica y, por tanto, al gen COMT y a las enzimas que metilan catecolaminas, son los trastornos de Alzheimer, Huntington y Parkinson, las cuales han sido estudiadas en poblaciones europeas, asiáticas y norteamericanas (Wu, et al., 2001); (Watanabe, et al., 2003); (McGeer, et al., 1993).

En enfermedades mentales, como la esquizofrenia, se ha establecido asociación del gen COMT y sus variantes enzimáticas con ciertos endofenotipos de la función cognitiva y memoria, principalmente con los genotipos que tienen el alelo Val158. También, está involucrado en la respuesta diferencial a los fármacos utilizados en esta enfermedad.

Este polimorfismo ha sido asociado a otras patologías, como alcoholismo, conducta agresiva, problemas de aprendizaje, la respuesta diferencial a los neurofármacos, estrés, psicosis, adicción, sensibilidad al dolor, entre otras, y ciertas características neuropsicológicas en sujetos saludables (Malhotra, et al., 2002); (Zubieta, et al., 2003) ; (Winterer, et al., 2003).

La importancia en neuropsiquiatría de este polimorfismo radica en su influencia en el sistema dopaminérgico, pero no necesariamente como un factor genético único, sino en su interacción con otros neurogenes y con factores medioambientales (Van Winkel, et al., 2008).

Los estudios señalan, de manera directa o indirecta, que el polimorfismo en el gen COMT puede estar asociado, en interacción con otros genes y factores ambientales, con el riesgo para ciertos estados neuropsiquiátricos (condiciones clínicas o endofenotipos), además de estar involucrados con características neuropsicológicas en personas saludables (Huerta, et al., 2007).

Otro factor importante que influye en los efectos de la COMT Val158Met sobre las funciones del cerebro es el género, ya que se requiere la enzima COMT para la metabolización de los catecolestrógenos en las mujeres (Sazci, et al., 2004). Por lo tanto, menor actividad de la COMT en mujeres Met158 portadoras podría promover un estado hipercatecol-estrogenismo.

Además, se ha encontrado que los estrógenos pueden inhibir la transcripción del gen COMT (Xie, et al., 1999), que a su vez podría interactuar con los efectos del genotipo Val158Met de la COMT. Las interacciones entre el género y la COMT Val158Met también se han observado usando resonancia magnética funcional (fMRI): Aquí, se detectó una mayor activación de la COMT cerebral en las mujeres Val158-homocigotas durante una tarea de reconocimiento facial en las áreas límbicas del cerebro (Kempton, et al., 2009).

En la investigación realizada por Hoenicka y col. (Hoenicka, et al., 2009) se demostró una asociación significativa en hombres con esquizofrenia y la variante 158Val como factor de riesgo, no encontrándose asociación entre la esquizofrenia y las variantes del gen COMT en mujeres.

Los catecolestrógenos se forman activamente dentro del sistema nervioso central y compiten con los mismos sistemas enzimáticos que metabolizan las catecolaminas neurotransmisoras.

Se ha sugerido que los cambios afectivos producidos por los estrógenos se deben a la formación de catecolestrógenos y a la acción competitiva de éstos con los neurotransmisores.

En el tejido cerebral, el E₂ se metaboliza por dos vías diferentes. La vía de la 16α-hidroxilación es la más importante cuantitativamente. La vía de la 2-hidroxilación para formar 2-hidroxiestradiol metaboliza alrededor del 30 % del E₂. Sin embargo, este compuesto llamado catecolestrógeno, es una vía importante del metabolismo estrogénico y es un intermediario de la acción del E₂ sobre el sistema nervioso central. Los catecolestrógenos se forman de manera semejante a partir de la E₁ y del E₂. Para su excreción, los catecolestrógenos son metabolizados a 2-metoxiestrógenos por la enzima soluble catecol-o-metiltransferasa y se conjugan con ácido glucurónico, con los sulfatos o con el glutatión. Se considera que los catecolestrógenos no son simplemente productos de excreción, sino que tienen importantes y variadas acciones *in vivo*, diferentes de las acciones clásicas señaladas para los otros estrógenos.

1.4.3.3.2. Polimorfismo del alelo *TaqI-A1*

El polimorfismo *TaqIA*, fue definido inicialmente en la posición g.32806C>T del extremo 3' del gen *DRD2*. Sin embargo, ahora se sabe que este SNP afecta al gen *ANKK1* que localiza en la hebra contraria del ADN genómico con respecto al gen *DRD2* a una distancia de 10 Kb, muy próximo a la región promotora de este gen.

Por lo tanto, *TaqIA* consiste, en el gen *ANKK1*, en la existencia alternativa en la posición 2139 del mRNA de una Adenina [(alelo A1; A1+ (CT o TT)] o una Guanina [(alelo A2; A2A2(CC)], Número de acceso del “National Center Biotechnology Institute” (NCBI): rs1800497.

La ANKK1 (Ankyrin repeat and kinase domain containing 1) es una enzima que en los seres humanos está codificada por el gen *ANKK1*. La ANKK1 es un miembro la familia de la Serina (ser) / Treonina (Thr) proteína quinasa, y de la superfamilia de las proteínas quinasas implicadas en las vías de transducción de señal.

El TaqIA es un polimorfismo es un solo nucleótido (SNP, single nucleotide polymorphism) que causa la expresión de una proteína polimórfica en el codón 713 donde puede localizar un residuo de lisina (Lys, alelo A1) o glutámico (Glu, alelo A2) y ha sido estudiado en un gran número de artículos independientes y se ha confirmado su relación con una gran variedad de trastornos psiquiátricos y adictivos (Jiménez Arriero, 2004), (Bobes J. et. al.; 2011).

El polimorfismo TaqIA está localizado en el exón 8, situado en la región cromosómica 11q22-q23 que incluye el clúster de los genes NCAM1 (Molécula de adhesión celular neural 1), TTC12 (Tetratricopeptide repeat domain 12), ANKK1 y DRD2.

Restricción enzimática del ADN

Las “endonucleasas de restricción”, descubiertas en los años 70, son una serie de enzimas que tienen la capacidad de reconocer, unirse y cortar específicamente la cadena de ADN en determinadas secuencias de bases. A cada una de estas secuencias se las denomina “diana de restricción”. Actualmente se conocen más de mil enzimas de restricción y con su utilización para el análisis de diversas regiones de ADN podemos obtener fragmentos de diferente tamaño que dependen de variaciones individuales. El conjunto de variaciones individuales permite identificar el material genético de cada individuo en concreto.

El polimorfismo *TaqI-A* consiste en la sustitución de una base de citosina por otra de timina en una posición específica que afecta la diana de restricción “TCGA” (SNP=C). Los individuos A2 son portadores de la citosina y por tanto presentan la diana, mientras que en los individuos A1 presentan “TTGA” (SNP=T), secuencia que no es reconocida por el enzima. Este polimorfismo consiste en la sustitución de una base de citosina por otra de timina en una posición específica que afecta la diana de restricción “TCGA”.

Madrid y cols, encontraron que la conjunción del polimorfismo A1 y de las puntuaciones de estrés actuaban significativamente como predictores de la puntuación del MAST (Test de Detección de Alcoholismo de Michigan).

Las diferencias eran máximas en el genotipo A1/A1 y los autores concluyeron que la asociación entre el polimorfismo A1 y el alcoholismo puede depender de la magnitud de la exposición al estrés y su afrontamiento, y que parte de las inconsistencias en los estudios sobre dicha asociación pueden deberse a algún tipo de interacción gen-ambiente como en este caso (Madrid, et al., 2001).

Existen algunos trabajos, realizados principalmente por el grupo de Berman y Noble, en los que se analizan la relación entre las características del potencial evocado P300, la presencia del alelo *TaqI-A1* y la capacidad de afrontamiento al estrés.

En un estudio sobre niños identificados mediante tres grupos de riesgo (Bernam, et al., 1995), y en los que se correlacionó la presencia del alelo *TaqI-A*, con los resultados del test de “Juicio de Orientación Lineal de Benton”, se encontró que la puntuación más baja aparecía en los hijos del grupo de alcohólicos activos portadores del alelo *TaqI-A1* y la más alta en los hijos de bebedores sociales no portadores del alelo *TaqI-A1*.

El mismo grupo realizó otro estudio para determinar la posible influencia de las alteraciones de la P300 y de la presencia del alelo *TaqI-A1* sobre la capacidad de adaptación a posibles factores estresantes en su relación con el alcoholismo, encontrando peores resultados.

Los autores dirigen sus conclusiones hacia la idea de que los defectos visoespaciales observados con anterioridad en los hijos de los alcohólicos pueden estar determinados genéticamente en parte y ser indicadores de riesgo (Bernam, et al., 1997).

Otras consideraciones interesantes son las relaciones planteadas entre la presencia del alelo *TaqI-A1*, ambiente y rasgos de personalidad en el alcoholismo (Bau et al., 2000). Estos autores demuestran interacción entre el polimorfismo genético y el ambiente, centrándolo en la posible influencia del alelo *TaqI-A1* sobre el afrontamiento al estrés, y plantean la hipótesis de que los portadores del alelo *TaqI-A1* presenten mayor riesgo de desarrollo de fenotipos de gravedad del trastorno alcohólico y de síntomas antisociales por presentar una peor interacción ambiental.

La implicación del alelo *TaqI-A1* podría estar actuando por lo tanto como un factor directo de vulnerabilidad por medio de su implicación en un posible “Síndrome del Déficit de Recompensa” (Blum, et al., 1996c); (Blum, y otros, 2000); (Comings, et al., 2000), por medio de una posible “vulnerabilidad en la interacción ambiental ante el estrés” (Bau y cols. 2000), por problemas asociados a la impulsividad (Wiers et al 1994), o a la desinhibición (McGue, et al., 1997), y finalmente por medio de una vulnerabilidad directa tanto para la dependencia alcohólica como para la conducta antisocial (Comings y cols. 1996).

Con relación a esta última posibilidad, hay que recordar que el alelo *TaqI-A1* se ha encontrado asociado a la presencia de conducta antisocial (Lu, et al., 2001).

La relación entre el alelo *TaqI-A1*, el trastorno antisocial de la personalidad (TAP) y el alcoholismo, se ha considerado en otra investigación (Bau, et al., 2000), en la que plantearon la existencia de un posible efecto del alelo sobre la vulnerabilidad al estrés y su relación con rasgos temperamentales asociados como evitación del daño. Encontraron que los portadores del alelo *TaqI-A1* tenían una mayor vulnerabilidad para el estrés y para la evitación del daño, asociándose a una mayor gravedad de la dependencia fisiológica y a un desarrollo más temprano de síntomas de trastorno antisocial de la personalidad.

1.4.3.3.3. Polimorfismo del gen del receptor dopaminérgico DRD2, C957T

El gen *DRD2* que codifica el receptor dopaminérgico D2 se encuentra en el brazo largo del cromosoma 11 (Grandy y cols., 1989). Este gen ha sido ampliamente estudiado en trastornos neurológicos y psiquiátricos en muestras de pacientes ya que el receptor D2 es una molécula clave en los mecanismos de aprendizaje y recompensa. También se ha estudiado su función en ratones con el gen deletado (“Null mice”). Estos ratones nulos para el gen *DRD2* manifiestan un retraso en el inicio del movimiento así como la ausencia de respuesta motora a psicoestimulantes (Holmes, et al., 2004).

Como ya se ha mencionado, el gen *DRD2* se expresa tanto como receptor presináptico D2S en las neuronas dopaminérgicas o postsináptico D2L a lo largo del circuito mesocorticolímbico, incluido el córtex temporal, frontal y cingulado (Uziel, et al., 2000).

En el gen *DRD2* se han identificado SNPs en varias zonas, y con distinta repercusión funcional en los exones, intrones o incluso en la zona promotora. Un polimorfismo funcional en el exón 7 del gen *DRD2* que consiste en la existencia alternativa de una C o una T en la posición 957 del ARNm (C957T), está asociado a un bajo potencial de unión del receptor D2 (Laakso, et al., 2005).

El C957T del *DRD2* no causa un cambio de aminoácido en la proteína del receptor D2 sino que causa un cambio en la conformación del ARNm lo que produce una disminución de su estabilidad y traducción, por lo que este polimorfismo se asocia a una disminución de la expresión del receptor D2 (Duan, et al., 2003). El SNP C957T también ha sido asociado a un aumento de la densidad de receptores D2 en diversas áreas del cerebro (Hirvonen, et al., 2009)

Trastornos asociados al C957T

El polimorfismo C957T está relacionado con diversos trastornos como el trastorno por Estrés Post Traumático (Voisey, et al., 2009), esquizofrenia (Hoenicka, et al., 2006); (Lawford, et al., 2005), abuso de sustancias (Perkins, et al., 2008) y al Trastorno Antisocial de la personalidad en pacientes alcohólicos (Ponce, et al., 2008).

Endofenotipos relacionados al C957T

El SNP C957T del gen *DRD2* ha sido asociado, en sujetos sanos voluntarios, al aprendizaje de recompensa (Frank, et al., 2007), al efecto del consumo de nicotina en la habilidad verbal en tareas de memoria de trabajo (Jacobsen, et al., 2006); (Xu, y otros, 2007), al rendimiento cognitivo (Rodríguez-Jimenez, 2006); y a una menor adaptación de la respuesta de conductancia de la piel al EC cuando la amenaza del estímulo incondicionado aversivo persiste y a un efecto de *priming* aversivo más marcado (Huertas, et al., 2010).

Respecto de este último estudio, Huertas y cols. (2010) estudiaron el posible efecto de estos genes implicados en psicopatía en el condicionamiento de miedo y el *priming* aversivo en voluntarios sanos. Siguieron para ello un proceso de condicionamiento diferencial, apareando una cara con expresión neutra (EC+) con una descarga moderadamente aversiva y otra (EC-) con un tono neutro. Como respuesta condicionada (RC) registraron la respuesta de conductancia de la piel (SCR).

Encontraron que los portadores de los genotipos CT/TT del SNP C957T del *DRD2* mostraban una disminución de la respuesta de conductancia electrodermal al EC+ a lo largo de los ensayos repetidos de condicionamiento, como cabía esperar. Sin embargo, los portadores del genotipo CC no mostraban esta disminución.

Por el contrario su respuesta tendía a aumentar. Es decir, los portadores del genotipo de riesgo para la psicopatía no manifestaban la habituación esperada e incluso mostraban cierta sensibilización a la descarga. Lo cual podría indicar que son más sensibles al shock. Estos autores, además, encontraron que la rapidez de reconocimiento de la cara EC+ en presencia de otro estímulo aversivo era mayor en los portadores del genotipo CC del *DRD2* que en los portadores de los genotipos CT/TT, mostrando así un efecto mayor de *priming* aversivo. En el caso del polimorfismo *TaqI-A* del *ANKK1* no aparecieron diferencias significativas ni en la fase de adquisición ni en la de extinción. Tampoco en este caso aparecieron diferencias significativas por lo que respecta al SNP *TaqI-A*.

Concluyeron que el SNP C957T del gen *DRD2*, pero no el SNP *TaqI-A* del gen *ANKK1*, estaría asociado a una menor adaptación de la respuesta de conductancia de la piel al EC cuando la amenaza del estímulo incondicionado aversivo persiste y a un efecto de *priming* aversivo más marcado. De aquí, los autores sugirieron que las variaciones en el sistema dopaminérgico funcional determinadas por este el polimorfismo C957T podrían afectar a estructuras fundamentales relacionadas con el riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos en sujetos portadores del genotipo C homocigoto.

Interacción entre los polimorfismos TaqIA y C957T

Como ya se ha mencionado, el polimorfismo *TaqIA* es un marcador funcional del gen *ANKK1* donde causaría un cambio en la secuencia de aminoácidos de esta proteína y también del gen *DRD2* por estar en desequilibrio de ligamiento con varios polimorfismos de este gen entre ellos, el rs2283265 y rs1076560 que determinan la ratio entre los receptores D2 largos (postsináptico) y cortos (presináptico) (Zhang, et al., 2007).

Así pues un polimorfismo funcional en el gen *ANKK1* afecta la expresión del producto del gen contiguo *DRD2*, de hecho *TaqIA* de *ANKK1* se ha implicado en rasgos que tienen relación con la síntesis de dopamina mientras que C957T de *DRD2* con diferencias en la expresión del receptor D2, lo que indica que ambos genes están implicados en el funcionamiento del sistema dopaminérgico y que se podrían establecer relaciones incluso entre las proteínas codificadas por ellos.

El estudio simultáneo de *TaqIA* y C957T en una muestra de alcohólicos españoles reveló que *ANKK1* y *DRD2* contribuyen de una forma epistática a la expresión de rasgos antisociales en pacientes alcohólicos (Ponce, et al., 2008). Los genotipos CC del gen *DRD2* y A1+ del gen *ANKK1* estaban sobrerrepresentados en los pacientes alcohólicos con trastorno disocial de la personalidad, pero no en el resto de los pacientes alcohólicos.

Ahora bien, el trastorno disocial de la personalidad era más frecuente únicamente en los portadores de ambos genotipos de riesgo y no en los portadores de solo uno de ellos. Los datos indicaron también que los portadores de ambos genotipos de riesgo puntuaban más alto en la lista PCL-R de Hare.

Queda abierto seguir estudiando si estas variantes genéticas asociadas rasgos psicopáticos en alcohólicos están asociadas a endofenotipos relacionados la psicopatía en población control sana y como las alteraciones en el aprendizaje o en la valoración de estímulos afectivos presentes en los psicópatas se relacionan con estas variables genéticas.

1.4.3.4. Polimorfismo del neuropéptido Y (NPY)

Un estudio reciente mostró una mayor reactividad de la amígdala relacionada con las amenazas en las expresiones faciales en los individuos con un diplotipo de baja expresión del gen que codifica el NPY que en los individuos con otros diplotipos (Zhou, et al., 2008). El nivel de expresión del ARNm del *NPY* mostró una correlación inversa con el rasgo de ansiedad, así como una correlación directa con los niveles de tensión inducida por la liberación endógena de opiáceos, que están implicados en la supresión de las respuestas de dolor y estrés (Zhou Z, et al., 2008).

Una reciente línea de investigación relaciona a este neuropéptido-Y con la respuesta al estrés en humanos (Heilig y Thorsell 2002; Morgan y cols. 2002).

1.4.3.5. Polimorfismo del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)

Un SNP (G196A, Val66Met) en el gen que codifica el BDNF en los seres humanos entorpece el tráfico intracelular y de la actividad dependiente de la liberación de BDNF (Chen, et al., 2006). También se asocia con una reducción de volumen del hipocampo (Egan, et al., 2003). Los ratones que expresan el alelo Met66 *BDNF*, que se asocia con la reducción de la función de de BDNF, muestran mayor ansiedad y alteraciones del comportamiento y aprendizaje relacionados con deterioro del hipocampo, pero son más resistentes al estrés crónico (Chen, et al., 2006). Estos datos ponen de relieve los complejos efectos del BDNF en el cerebro, que son altamente órgano- específicas.

1.4.3.6. Interacciones gen-gen y gen-medio ambiente

Estudios recientes han comenzado a dar indicios de interacciones gen-gen y el gen con el medio ambiente que subyacen a la variabilidad interindividual en la respuesta al estrés. Los hallazgos incluyen la interacción de la monoamina oxidasa A (*MAOA*) - *COMT* que afecta a las respuestas endocrinas a una tarea de desafío psicológico (Jabbi, et al., 2007), una interacción de *5-HTTLPR-COMT* con sucesos estresantes en la vida afecta el riesgo de depresión (Mandelli, et al., 2007), y la interacción *COMT-5-HTTLPR* afecta a la reactividad a los estímulos desagradables en el sistema límbico en sujetos sanos (Smolka, et al., 2007). Kaufman y colaboradores reportaron interacciones gen-ambiente que influyen en el riesgo para la depresión en los niños maltratados. El apoyo social parece mitigar los efectos del alelo corto del *5-HTTLPR* (Kaufman, y otros, 2004), y el *5-HTTLPR* y el genotipo Val66Met del *BDNF* parece interactuar con los eventos estresantes de la vida para predecir el riesgo de depresión (Kim, et al., 2007); (Kaufman, et al., 2006).

1.4.4. FACTORES DE RESILIENCIA EN MÉDICOS RESIDENTES

El inicio de la formación asistencial del Médico Interno Residente (MIR) supone, entre otros, mayor responsabilidad, cambio de medio laboral, nuevos compañeros y jefes, contacto con pacientes y familiares, necesidad de nuevo aprendizaje, cambios en el estatus económico, en las expectativas, etc; y en algunos casos emancipación de familia de origen, cambio de ciudad, etc. Todo ello conlleva un considerable cambio en su estilo de vida.

Estos factores han sido identificados en diversos estudios como causa de mayor nivel de estrés en residentes que en otros grupos profesionales (Firth-Cozens, 1988) (Schwartz, et al., 1987), siendo la principal causa la *profesionalización* y necesidad de formación, que puede provocar una menor dedicación a sus relaciones familiares, sociales y a su desarrollo personal (Damestov, et al., 1993).

Estos cambios y según cómo sean afrontados, determinarán la respuesta individual al estrés, bien siendo adaptativa (aprendizaje y satisfacción) o desadaptativa (desgaste e insatisfacción).

“Factores genéticos y de personalidad de vulnerabilidad/protección al estrés en una muestra de médicos internos residentes. Aplicación desde la prevención de riesgos laborales”

Aunque algunos estudios relacionan el final de la residencia con el desarrollo de los problemas generales del estrés (Deckard, et al., 1994); (Baldwin, et al., 1997); (Tyssen, et al., 2001) la mayoría de ellos sitúan este periodo crítico en el primer año de residencia.

La transición entre la preparación teórica y la práctica médica, la inexperiencia, la incertidumbre ante los síntomas y los recursos, el enfrentamiento a situaciones desconocidas coloca a este personal frecuentemente en una situación de estrés constante, especialmente cuando tienen que enfrentarse a situaciones de urgencia (Revicki, et al., 1993). El periodo de formación activa es especialmente un periodo de vulnerabilidad al estrés (Hamberger, et al., 1983).

McCue et al., 1985 y Morales et al., 1995, refieren que el nivel de estrés es mayor en el primer año de residencia ya que es en este año cuando se establece por primera vez una relación humana con el paciente, y son reconocidos como médicos responsables desde el punto de vista social y legal, con la consiguiente demanda de tiempo para realizar el trabajo y ampliar conocimientos.

Pueden así distanciarse de familiares y amigos, con lo cual el apoyo social, fuente importante de protección frente al estrés, se ve reducido (McCue, 1985); (Morales, et al., 1995).

Esta falta de tiempo es señalado por los residentes como lo más desagradable de la formación, además del contacto con pacientes terminales o conflictivos, las alteraciones del sueño y el cansancio físico (Butterfield, 1988).

Por otra parte, al inicio de la formación se añaden los cambios de vida que a menudo ocurren en esta época, ya que con frecuencia se elige realizar la especialidad fuera del lugar de origen.

Los aspectos individuales como los genéticos/biológicos, sociodemográficos, rasgos de personalidad o los mecanismos de adaptación, pueden contribuir al desarrollo de trastornos psíquicos ante estas situaciones de estrés.

Entre ellos, ser mujer (Carlson, et al., 1981); (Firth-Cozens, 1987), la presencia de antecedentes psíquicos personales o familiares (Zoccolillo, et al., 1986); (Clark, et al., 1984), tener pocas habilidades sociales o una red de apoyo familiar y laboral inadecuada (Revicki et al., 1993).

También constituyen factores de riesgo los rasgos de personalidad obsesivo-compulsivos (Reuben, 1983), los sentimientos de inferioridad¹⁷, tener empatía con el enfermo y culparse de los fracasos, rasgos todos ellos frecuentes entre los médicos (Buddeberg-Fisher, et al., 2009).

En el estudio de Morales et al., 1995, también fueron significativos los rasgos definidos en el Test 16PF como conservadurismo (personas con baja tolerancia a los cambios), y sensibilidad emocional (dependiente, impresionable), entre otros.

Pugno encontró datos que indican que en general los médicos residentes se caracterizan por niveles más altos de ansiedad, depresión, hostilidad e inestabilidad emocional (Pugno, 1981). Simpson y Grant, entrevistaron a un total de 204 médicos residentes. Las preocupaciones sobre la competencia en el trabajo eran la mayor fuente de estrés, siendo éste experimentado por lo general, en un grado moderado y no influyente en la salud mental de los médicos (Simpson, et al., 1991).

La prevalencia de psicopatología durante la residencia es un tema controvertido, y mientras muchos estudios encuentran que es similar a la población general, en otros es más alta (Toyry, et al., 2000). Cuando se presentan los trastornos suelen ser poco severos, y más frecuentes en el primer año de formación (Shanafelt, et al., 2002). Se han descrito trastornos de ansiedad, del sueño (Papp, et al., 2004), consumo de drogas y alcohol, trastornos depresivos principalmente en los dos primeros años de residencia (Collier, et al., 2002), y también suicidios (Schernhammer, 2005).

En este sentido, se ha observado una mayor incidencia de suicidios en aquellos que sufren trastornos emocionales, en los que están sometidos a un mayor número de sucesos estresantes y enfermedades somáticas, y en los que tienen un mayor apoyo social por la carga profesional y mayor nivel de autocrítica (Scherhammer, 2005).

“Factores genéticos y de personalidad de vulnerabilidad/protección al estrés en una muestra de médicos internos residentes. Aplicación desde la prevención de riesgos laborales”

En el estudio de Morales y López Ibor referido anteriormente en el que llevaron a cabo un estudio transversal, con 250 médicos españoles al inicio de su residencia, con el fin de valorar la asociación del nivel de estrés con trastornos psicopatológicos, factores de vulnerabilidad psicosocial y las conductas de afrontamiento. No se observó una asociación entre el nivel de estrés y síntomas psicopatológicos.

Por otro lado, los resultados obtenidos indicaban que las conductas de afrontamiento y el perfil de personalidad jugaban un importante papel en la adaptación al difícil período que supone el inicio de la residencia.

En el estudio realizado por los autores anteriores en 2010, recogían una prevalencia de trastornos psíquicos alta (49%), refieren que en general eran trastornos poco severos y se asociaban a deseos de abandonar la profesión y falta de tiempo para la relación sociofamiliar.

En el análisis discriminante, se asociaron a la psicopatología los rasgos de *neuroticismo*, conductas de *autorreproche* y *distanciamiento*, antecedentes psíquicos personales y nivel de estrés derivado principalmente de aspectos de la propia formación (Granada Jiménez, et al., 2010).

Gardiner y colaboradores encontraron en una muestra de 110 médicos, una mejora de calidad de vida y disminución de estrés en relación al trabajo, mediante el seguimiento de un programa de afrontamiento cognitivo del estrés (Gardiner, et al., 2004).

Un estudio prospectivo reciente, en el que se estudian los factores de estrés utilizando el modelo de esfuerzo-recompensa en una cohorte de 433 médicos residentes suizos, concluye que los grupos que experimentan un estrés constante y creciente extrínseco e intrínseco presentan resultados significativamente peor en salud y satisfacción en la vida en comparación con el resto de grupos (Buddeberg- Fisher, et al., 2008).

En 2009, Zurroza et al., publicaron un estudio sobre el perfil de personalidad en Médicos Internos Residentes, en el que obtuvieron que la mitad de la población de residentes presenta niveles moderados y altos de estrés, cuyo perfil de personalidad (baja estabilidad emocional, retraimiento, propensión a la culpa, impulsividad) los describe como personas que manifiestan baja tolerancia a la frustración, evitan situaciones que evidencian su temor a ser desaprobados, lo cual está asociado a sentimientos de inferioridad y altos niveles de tensión nerviosa que afectarían su desempeño profesional (Zurroza Estrada, et al., 2009).

Un estudio prospectivo de 518 Médicos Residentes alemanes, realizado por Buddeberg-Fisher y Col. en 2005, concluye que el trabajo revela tres importantes resultados en función del género: Las residentes mujeres necesitaron menos supervisión, tuvieron relaciones sociales más positivas en el trabajo, y mostró un mayor grado de compromiso de que sus colegas masculinos. Tanto los hombres como las mujeres informaron de forma significativa con peor satisfacción con la salud física y psicológica, así como en la calidad de vida después de su primer año de residencia en comparación con el tiempo justo antes de su graduación de la facultad de medicina.

Los puntajes de los médicos residentes con respecto a la satisfacción con la vida son significativamente más bajos que los de la población normal. Entre el 7-10% de los encuestados mostraron puntuaciones de ansiedad por encima del corte, y el 1.4% por encima de las puntuaciones de corte en depresión. Los rasgos de personalidad tales como un alto sentido de la coherencia y baja expresividad son los factores de protección para el bienestar y la satisfacción con la vida. El liderazgo insuficiente de los residentes mayores y estructuras jerárquicas poco claras, así como el estrés en el trabajo y un exceso de compromiso son factores de riesgo para el desarrollo de síntomas de ansiedad y / o depresión (Buddeberg- Fisher, et al., 2005).

CAPÍTULO 2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS, OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN

La Medicina del Trabajo ha sido definida por la Organización Mundial de la Salud (Comité Mixto OIT/OMS , 1950) como la especialidad médica que, actuando aislada o comunitariamente, estudia los medios preventivos para conseguir el más alto grado de bienestar físico, psíquico y social de los trabajadores, en relación con la capacidad de éstos, con las características y riesgos de su trabajo, el ambiente laboral y la influencia de éste en su entorno, así como promueve los medios para el diagnóstico, tratamiento, adaptación, rehabilitación y calificación de la patología producida o condicionada por el trabajo.

El estrés de forma directa o indirecta, es una de las causas más importantes de bajas laborales en los países desarrollados. El estrés se convierte en un riesgo para la seguridad y la salud cuando es prolongado ya que puede desembocar en enfermedades físicas y psicológicas y se ha propuesto como una de las nuevas enfermedades de nuestro tiempo, supuestamente debido al ritmo y estilo de vida de los países desarrollados.

Muchos estudios relacionan el inicio de la formación asistencial del Médico Interno Residente (MIR) con el desarrollo de estrés ya que supone, entre otros, mayor responsabilidad, cambio de medio laboral, nuevos compañeros y jefes, contacto con pacientes y familiares, necesidad de nuevo aprendizaje, cambios en los tiempos y ritmo de trabajo, cambios en el estatus económico, en las expectativas y, en algunos casos emancipación de familia de origen, cambio de ciudad, etc. Todo ello conlleva un considerable cambio en su estilo de vida.

Estos cambios y según cómo sean afrontados, determinarán la respuesta individual al estrés, bien siendo adaptativa (aprendizaje y satisfacción) “eutrés” o desadaptativa (desgaste e insatisfacción) con el desarrollo de “distrés”. A mayor fortaleza de sus mecanismos de “*resiliencia*”, el estrés generado será menor.

Existen estudios que relacionan el perfil de personalidad con el estrés y estudios que relacionan algunos factores genéticos con el estrés. En este proyecto se trata de identificar algún modelo que correlacione ambos (perfil genético y de personalidad) con la predisposición a desarrollar o proteger frente al estrés laboral como modelo predictivo en médicos que inician su formación especializada, estudio no encontrado en la bibliografía revisada hasta el momento.

El objetivo ulterior a este proyecto sería identificar de forma precoz aquellos médicos internos residentes “vulnerables” al desarrollo del estrés laboral y aplicar en ellos un programa de prevención del mismo.

El presente trabajo se enmarcaría por tanto, dentro del campo de estudio de la Medicina del Trabajo, focalizándose en los aspectos psíquicos y biológicos relacionados con el ambiente laboral, en concreto dentro del campo de estudio del estrés laboral en los médicos que comienzan su periodo de residencia en su vertiente diagnóstica y con fines predictivos y preventivos.

2.2. HIPÓTESIS

El inicio de la formación médica especializada (residencia) es un factor considerado por muchos autores (Revicki, et al., 1993; Morales, et al., 1995; Gardiner, et al., 2004; Buddeberg-Fisher, et al., 2005; Buddeberg-Fisher, et al., 2008; Zurroza Estrada, et al., 2009) como factor desencadenante de estrés laboral en el grado patológico (distrés) debido a los números cambios que ocurren en el estilo de vida de estos médicos.

Estudios anteriores al presente trabajo han demostrado la relación entre el perfil de personalidad con el estrés laboral (Bienvenu, et al., 2003; Brown, et al., 1998; Costa, et al., 1992, Buydens-Branchey, et al., 2002; Alim, et al., 2008) y estudios que relacionan algunos perfiles genéticos con el estrés laboral (Pezawas, et al., 2005; Heinz, et al., 2006; Malhotra, et al., 2002; Zubieta, et al., 2003; Winterer, et al., 2003; Bau, et al., 2000; Zhou, et al., 2008; Chen, et al., 2006).

A partir de los antecedentes previos, la hipótesis planteada en el presente trabajo de investigación es: “Que existe correlación entre el perfil genético y el perfil de personalidad y se puede construir algún modelo que determine la vulnerabilidad/protección frente al estrés laboral considerado como patológico (distrés) en los médicos que inician su formación médica especializada”, para ello nos planteamos la siguientes hipótesis.

H1: Existe estrés laboral en los médicos que inician su formación médica especializada medido a los seis meses de la firma del contrato.

H2: Existe relación entre el estrés laboral y las variables afectivas de ansiedad, depresión y calidad de vida.

H3. Existe diferencia entre el perfil de personalidad de los residentes que presentan estrés laboral a los seis meses de inicio de la residencia y el perfil de personalidad de los residentes que no lo presentan.

H4. Existe diferencia entre el perfil genético de los residentes que presentan estrés laboral a los seis meses de inicio de la residencia es diferente al perfil genético de los residentes que no lo presentan.

H4a. Existe diferencia en polimorfismo Val158Met del gen COMT.

H4b. Existe diferencia en polimorfismo C957T del gen DRD2.

H4c. Existe diferencia en el polimorfismo del alelo TaqI-A1 del gen ANKK1.

H5. Se puede establecer un modelo predictivo de vulnerabilidad/protección que correlacione variables de personalidad y variables genéticas con el desarrollo del estrés laboral en los médicos que inician la formación médica especializada.

2.3. OBJETIVOS

Para demostrar la hipótesis planteada, “Que existe correlación entre el perfil genético y el perfil de personalidad y se puede construir algún modelo que determine la vulnerabilidad/protección frente al estrés laboral considerado como patológico (distrés) en los médicos que inician su formación médica especializada”, los objetivos establecidos son los siguientes:

Objetivo 1. Demostrar que existe estrés laboral en los médicos que inician su formación médica especializada medido a los seis meses de la firma del contrato.

Objetivo 2. Demostrar que existe correlación entre el estrés laboral y las alteraciones en las variables afectivas de ansiedad, depresión y calidad de vida.

Objetivo 3. Demostrar que existen diferencias entre el perfil de personalidad de los residentes que presentan estrés laboral a los seis meses de inicio de la residencia y el perfil de personalidad de los residentes comparando los grupos.

Objetivo 4. Demostrar que existen diferencias entre el perfil genético de los residentes que presentan estrés laboral a los seis meses de inicio de la residencia y el perfil genético de los residentes que no lo presentan, comparando los grupos.

Objetivo 5. Establecer un modelo predictivo de vulnerabilidad/protección frente al estrés laboral que relacione variables de personalidad y variables genéticas con el desarrollo del estrés laboral en los médicos que inician la formación médica especializada.

“Factores genéticos y de personalidad de vulnerabilidad/protección al estrés en una muestra de médicos internos residentes. Aplicación desde la prevención de riesgos laborales”

CAPÍTULO 3: MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Se trata de un estudio observacional analítico de casos-contróles concurrentes de casos incidentes, en el que los casos serán aquellos residentes que desarrollen estrés laboral en el sexto mes de la firma del contrato como médico interno residente y los controles, aquellos que no lo desarrollen.

El estudio se corresponde con un estudio de casos-contróles anidado en una cohorte (*nested case control study*). La cohorte se selecciona a la firma del contrato de su primer año de residencia (coincidente con la firma del contrato y el reconocimiento médico de inicio) y se sigue hasta los seis meses, momento en el que se observan los casos (sujetos que han desarrollado estrés laboral) frente a los controles (sujetos no lo han desarrollado) desde este punto se comparan las variables seleccionadas al inicio para observar las diferencias y se analiza la *Odds Ratio* (OR).

En los estudios de casos y controles anidados, contamos con la ventaja que el diagnóstico del factor a estudiar, en este caso el estrés laboral, lo hemos establecido nosotros desde la exposición (inicio de la residencia), es decir contamos con las ventajas que nos ofrece un estudio de cohortes concluido el periodo de observación o seguimiento.

Aprovechando este hecho, es posible constituir un esquema de diseño de casos y controles después del periodo de seguimiento. Este tipo de estudios tienen especial aplicación en aquellas situaciones en que los procedimientos diagnósticos para detectar casos son de elevado costo, en particular en el estudio de enfermedades profesionales.

Debido a los antecedentes de la investigación se sabe que el inicio de la residencia es un hecho que produce estrés en algunos de los jóvenes residentes. Se trata de averiguar qué factores individuales predisponen a desarrollar/proteger frente al estrés laboral.

Entre los casos exploraremos los antecedentes de personalidad y genética (variables independientes) relacionados con el estrés (variable dependiente), intentando determinar la frecuencia de exposición entre estas y los individuos que desarrollan estrés comparándolos con la frecuencia de exposición en los individuos no estresados (controles).

Este proyecto continua con la línea de investigación iniciada por el Dr. Mingote Adán con el proyecto de “satisfacción, estrés laboral y calidad de vida del médico” y la línea de investigación de los genes candidatos para enfermedades mentales del Servicio de Psiquiatría el Hospital Universitario 12 de Octubre iniciada por el Dr. Jiménez Arriero.

3.2. MUESTRA

3.2.1. Descripción del ámbito de la muestra.

El Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid fue inaugurado en 1973, es un hospital terciario que cuenta con unos 7.000 profesionales que dan servicio a una población de referencia que supera los 500.000 habitantes y en el que se realizan casi 40.000 intervenciones quirúrgicas, más de 40.000 ingresos y aproximadamente un cuarto de millón de urgencias.

- A él se unen los Centros de Especialidades dependientes, repartidos por su área de salud, en los que se atiende a más de 800.000 consultas anuales.
- El Hospital dispone de unas 1.300 camas hospitalarias. En cuanto a su equipamiento, es necesario destacar que está dotado con las últimas tecnologías para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes.
- El Hospital Universitario 12 de Octubre, está acreditado para impartir 43 Programas de Formación Sanitaria Especializada (Anexo I) a un número aproximado de 519 licenciados en total (incluidos los residentes de Medicina Familiar y Comunitaria).

3.2.2. Descripción de la muestra.

La muestra está compuesta por Médicos Internos Residentes (MIR) del Hospital Universitario 12 de Octubre, que aceptaron participar de manera voluntaria al inicio del contrato, aprovechando la citación para el reconocimiento médico que se realiza en el Servicio de Prevención de Riesgos Laborales cuando firman el contrato. La muestra se recogió durante tres años consecutivos (2004 2005 y 2006), en total comenzaron el estudio 168 residentes y lo finalizaron 136 (por los criterios de exclusión comentados más adelante).

En número de residentes que inician su formación en el Hospital Universitario 12 de Octubre anualmente se encuentra en 124 ± 4 . De los 136 residentes incluidos en el estudio 27 de ellos iniciaron su residencia el primer año de recogida de la muestra (19,7% del total de residentes de este año), 70 en el segundo año de recogida de la muestra (51,8% del total de residentes de este año) y 39 en el tercer año de de recogida de la muestra (28,5% del total de residentes de este año). A efectos prácticos del estudio se ha considerado una muestra única de residentes.

3.2.3. Criterios de Inclusión.

- Los Médicos Internos Residentes que comienzan su periodo de residencia en el Hospital Universitario 12 de Octubre.
- Con la condición de APTO en el reconocimiento médico de inicio en el Servicio de Prevención de Riesgos Laborales y que acepten formar parte del estudio de forma voluntaria.

3.2.4. Criterios de Exclusión.

- Resultados de No APTO en el reconocimiento médico de inicio en el Servicio de Prevención de Riesgos Laborales.
- Residentes que sean diagnosticados de estrés laboral al comienzo del estudio coincidente con el comienzo del contrato, con la misma herramienta que se utilizará en el estudio de los casos y controles.
- Residentes que renuncien a la residencia durante el tiempo de seguimiento establecido.
- Residentes que no concluyan el estudio.

3.3. CRITERIOS EN LA SELECCIÓN DE LOS CASOS Y CONTROLES

3.3.1. En la Selección de los casos se ha tenido en cuenta:

- Que representen adecuadamente la historia natural del desarrollo del estrés laboral con respecto al inicio de la residencia.
- Se han seleccionado todos los casos de una población determinada (Médicos Residentes al inicio de su formación especializada).
- Se incluyeron en el estudio todos los sujetos que desarrollaron estrés (todos los casos).
- Nuestros casos son casos nuevos que son detectados a partir del momento en que se inicia la investigación (*casos incidentes*) en una población muy homogénea.

3.3.2. En la Selección de controles se ha tenido en cuenta:

- Que son de la misma población de la cual fueron seleccionados los casos.
- Tienen la misma probabilidad de exposición que la de los sujetos casos.
- La exposición es comparable en relación con otros atributos generales de la población control (sexo, edad, profesión, ámbito laboral, etc),
- Se incluyeron en el estudio todos los sujetos que no desarrollaron estrés (controles). Estableciéndose una razón de 1:8 para los casos y controles, lo que aumenta los beneficios estadísticos (potencia) (Gail, et al., 1976) (Checkoway, et al., 1994)

3.4. BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Este diseño híbrido (casos y controles anidado) contribuye al control de sesgos, particularmente los vinculados con medición, problema frecuente de los estudios de caso y controles y evita el sesgo de selección por incluir a individuos en diferentes etapas de la historia natural de la enfermedad ya que todos los individuos comenzaron su periodo de residencia sin estrés laboral y se estudió el evento en todos en un periodo de tiempo limitado (6 meses).

3.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

No obstante habría que reseñar los posibles siguientes sesgos:

Aunque el diseño del estudio sea muy potente estadísticamente, el número de casos es pequeño.

Esta investigación se realiza sobre una población que está constituida por médicos que inician su residencia en el Hospital Universitario 12 de Octubre, por lo que es una población con unos estudios universitarios de medicina y una prueba MIR, por lo que habrá que considerar que puede existir un sesgo en cuanto a las características del afrontamiento del estrés (mayores recursos), comparado con la población normal.

Este estudio requiere de bastante tiempo por parte de los participantes, especialmente en la aplicación de los test psicológicos empleados, por lo que habrá que tener en cuenta el sesgo propio de la pérdida de sujetos en el periodo de seguimiento. Este sesgo se intentó reducir al máximo mediante la atención personalizada de los residentes.

Tendremos que incluir en las limitaciones del estudio que es posible que la muestra esté afectada por el Sesgo de no respuesta o efecto del voluntario. No fue posible tomar una muestra representativa de los que no quisieron participar en el estudio, lo que hubiese permitido evitar este sesgo.

3.6. MATERIAL

En este apartado se describen el material utilizado en la realización de esta Tesis Doctoral. En primer lugar se describe el cuestionario aplicado para obtener nuestra variable dependiente. A continuación, se describen los materiales utilizados para explorar las variables socio-demográficas, antecedentes médicos personales y psiquiátricos, los materiales para explorar las variables afectivas, los materiales utilizados para explorar la personalidad y los materiales utilizados para explorar las variables genéticas.

3.6.1. Material para la valoración del estrés en el trabajo.

3.6.2. Material para la recogida de datos de las variables socio-demográficas, antecedentes médicos personales y familiares y variables profesionales.

- 3.6.3. Material para la recogida de datos relacionados con las variables afectivas.
- 3.6.4. Material para la recogida de datos de las variables de personalidad
- 3.6.5. Material para la recogida de datos de las variables genéticas.

3.6.1. Material para la valoración del estrés en el trabajo.

Para evaluar el estrés laboral se ha utilizado el Inventario de Estrés en el Trabajo (WRSI) validado por de Revicki, May y Whitley (Revicki, et al., 1991) para personal sanitario, que consta de dieciocho ítems en la versión definitiva, y que fue diseñado para medir las percepciones de estrés (distrés) en el profesional sanitario.

Su desarrollo, fiabilidad y validez se realizó con un total de mil ochocientos treinta profesionales sanitarios norteamericanos: médicos, médicos residentes y enfermeras.

Se incluyeron ítems que representaban dieciocho frases que reflejan síntomas indicativos de estrés ocupacional, no específicos para ningún grupo particular, lo que asegura la generalidad de los resultados en los diferentes grupos sanitarios. Se usó una escala de respuestas de cuatro puntos que se distribuye desde *no es aplicable a mí*, hasta *se aplica a mí totalmente*.

Es un cuestionario de fácil y rápida cumplimentación que en su versión final contiene 18 *items* fué traducido y validado en 1995 para la población española sanitaria por el Dr. Mingote (Mingote Adán, 1995), (Anexo II).

La puntuación del cuestionario se obtiene invirtiendo los valores de 6 ítems 2, 4, 8, 9, 11 y 15, y sumando luego los de todos los ítems, puntuaciones directas e inversas. La puntuación total puede fluctuar desde 18 a 72 y se considera que existe un elevado grado de estrés en la población sanitaria española cuando la puntuación es superior a 44 puntos (la media obtenida en la muestra de médicos españoles fue de $37,46 \pm 6,19$).

3.6.2. Material para la recogida de datos de las variables socio-demográficas, antecedentes médicos personales y familiares y variables profesionales

Para la recogida de los datos relacionados con estas variables, se ha utilizado un protocolo general de información socio-demográfica, relacionadas con la especialidad elegida y de salud personales y familiares y de hábitos de vida, el protocolo fue diseñado a tal fin y recogía los siguientes factores:

3.6.2.1. Exploración de variables socio-demográficas

En este apartado de recogieron la Edad, Sexo (hombre y mujer), Nacionalidad (español y extranjero en el que se tuvo en cuenta la nacionalidad de ambos congéneres debido a que en el estudio de llevarían a cabo análisis genéticos), Estado Civil (soltero, casado, viudo y en pareja), Convivencia (familia de origen: en la que se estableció la categoría de todos aquellos residentes que convivían con sus padres o tutores; familia propia: aquellos residentes que convivían con su cónyuge o pareja; compañeros y solos y el lugar de residencia (urbano y rural).

3.6.2.2. Exploración de variables profesionales

En este apartado se recogieron las siguientes variables: N° de MIR obtenido en la convocatoria anual nacional, la especialidad elegida (en este apartado para su mejor análisis se englobaron las especialidades en Médicas, quirúrgicas, médico-quirúrgicas y de Pruebas diagnósticas/Servicios Centrales) y se preguntó si la especialidad que habían elegido coincidía con la especialidad que habían deseado elegir.

3.6.2.3. Exploración de antecedentes médicos personales y familiares

En este apartado se recogió la información relacionada con antecedentes psiquiátricos personales, antecedentes psiquiátricos parentales y hábitos tóxicos (tabaco, alcohol y otras drogas).

3.6.3. Material para la recogida de datos relacionados con las variables afectivas.

En este apartado se midieron las siguientes variables afectivas: Ansiedad, Depresión y Calidad de vida con los siguientes instrumentos:

1	Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI E-R) (Spielberg, 1970).
2	Inventario de Depresión de Beck (BDI) (Beck, 1961).
3	Cuestionario de Calidad de Vida, Q-LES-Q (Endicott y cols., 1993).

3.6.3.1. Variable afectiva: Ansiedad

Para evaluar la ansiedad, se utilizó el Inventario autoaplicado diseñado por Spielberger, Gorsuch y Lushene (1970) denominado Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI E-R) que evalúa dos conceptos independientes de la ansiedad: la ansiedad como estado (condición emocional transitoria) y la ansiedad como rasgo (propensión ansiosa relativamente estable). Consta de un total de 40 ítems, 20 relacionados con la ansiedad-estado y otros 20 con la ansiedad-rasgo.

El marco de referencia temporal es en el caso de la ansiedad como estado, “ahora mismo, en este momento”, y en la ansiedad como rasgo “en general, en la mayoría de las ocasiones”.

Proporciona una puntuación de ansiedad como estado y otra de ansiedad como rasgo, cada una de las cuales se obtiene sumando las puntuaciones en cada uno de los 20 ítems correspondientes.

La puntuación en los ítems de estado oscila entre 0 y 3, estableciendo los criterios operativos según la intensidad (0, nada; 1, algo; 2, bastante; 3, mucho). En algunos de los ítems de la ansiedad-estado es necesario invertir la puntuación asignada a la intensidad (3, nada; 2, algo; 1, bastante; 0, mucho); esos ítems son: 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19 y 20.

La puntuación en los ítems de rasgo también oscila entre 0 y 3, pero en este caso se basa en la frecuencia de presentación (0, casi nunca; 1, a veces; 2, a menudo; 3, casi siempre). En algunos de los ítems de la ansiedad-rasgo es necesario invertir la puntuación asignada a la frecuencia de presentación (3, casi nunca; 2, a veces; 1, a menudo; 0, casi siempre); esos ítems son: 21, 26, 27, 30, 33, 36 y 39.

En la tipificación española se ha creído conveniente obtener las puntuaciones transformadas en las escalas centiles (indica el tanto por ciento del grupo normativo al que un sujeto determinado es superior en la variable apreciada) y los decatipos (constituyen una escala típica de 10 puntos; media=5,50, desviación=2).

No existen puntos de corte propuestos, sino que las puntuaciones directas que se obtienen se transforman en centiles en función del sexo y la edad. En la siguiente tabla se detallan las puntuaciones correspondientes a los centiles 50, 75, 85 y 99.

Las puntuaciones A-E y A-R pueden variar desde un mínimo de 0 puntos hasta un máximo de 60 en cada uno de los conceptos.

Los valores de referencia por centiles en la población española para las puntuaciones de Estado y Rasgo de ansiedad en adultos por sexo son los siguientes:

	Centil 50		Centil 75		Centil 85		Centil 99	
	AE	AR	AE	AR	AE	AR	AE	AR
Puntuación directa en hombres								
Adultos	19	19	28	25	33	29	47-60	46-60
Puntuación directa en mujeres								
Adultas	21	24	31	32	37	37	54-60	49-60

En nuestra población hemos hallado estos centiles como criterio para comparar los niveles de ansiedad estado y ansiedad rasgo a la firma del contrato y a los 6 meses, momento en el que establecimos nuestros casos y controles. Para el análisis de asociación y riesgo entre los casos y controles se utilizó el centil 50.

3.6.3.2. Variable afectiva: Depresión

Para evaluar la Depresión, se utilizó el Inventario de depresión de Beck (BDI), escala autoaplicada desarrollada por Beck y cols (1961) con el fin de medir la clínica afectiva. Esta prueba, que consta de 21 ítems, tiene como objetivo identificar la existencia o severidad de sintomatología depresiva, sobre todo la relacionada con aspectos cognitivos.

Es la que mayor porcentaje de ítems cognitivos presenta, lo que está en consonancia con la teoría cognitiva de la depresión Beck.

Es un instrumento de fácil aplicación y puntuación, que lleva entre 10 y 15 minutos de tiempo. Ha sido adaptada y validada por Conde y Useros (Conde, y otros, 1975).

Básicamente el modelo formulado por Beck (1979) parte de la hipótesis de que el sujeto depresivo tiene unos esquemas cognitivos tácitos o inconscientes que contienen una organización de significados personales (supuestos personales) que le hacen vulnerable a determinados acontecimientos (p.e: pérdidas).

Los significados personales (supuestos o reglas personales) suelen ser formulaciones inflexibles referentes a determinadas metas vitales (p.e amor, aprobación, competencia personal, etc), y a su relación con ellas (autovaloración). Esos significados se activan en determinadas circunstancias (casi siempre relacionadas con la no confirmación de esos significados por los acontecimientos), haciendo que el sujeto depresivo procese erróneamente la información (distorsiones cognitivas) e irrumpa en su conciencia una serie de pensamientos negativos, involuntarios y casi taquigráficos (pensamientos automáticos) que son creídos por el paciente y que le hacen adoptar una visión negativa de sí mismo, sus circunstancias y el desarrollo de los acontecimientos futuros (triada cognitiva).

Los pensamientos automáticos negativos a su vez interactúan con el estado afectivo resultante (depresivo) y las conductas relacionadas (p.e evitación, descenso de la actividad), siendo el resultado de esta interacción el "cuadro depresivo".

Esta versión no tiene puntos de corte establecidos. Las puntuaciones medias correspondientes a las distintas gravedades de la depresión son:

- Depresión ausente: 10.9 puntos
- Depresión leve: 18.7
- Depresión moderada: 25.4
- Depresión grave:30

El punto de corte para nuestra población siguiendo las puntuaciones medias correspondientes a la gravedad de la depresión considerando que nuestra población es una población sana, lo hemos establecido en 10,9 (depresión ausente).

3.6.3.3. Variable afectiva: Calidad de Vida

Para evaluar la Calidad de Vida, se utilizó el Cuestionario sobre Calidad de Vida: Satisfacción y Placer (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, Q-LES-Q) fue desarrollado por Endicott, Nee, Harrison y Blumenthal (1993) con la intención de obtener un cuestionario que midiera de forma sensible la satisfacción y el placer del paciente con su vida cotidiana.

Se trata de un instrumento genérico de calidad de vida, que consta de 93 ítems, 91 de los cuales exploran la satisfacción y el placer en 8 áreas: estado de salud física (13 ítems), estado de ánimo (14 ítems), trabajo (13 ítems), actividades del hogar (10 ítems), tareas de clase/curso (10 ítems), actividades de tiempo libre (6 ítems), relaciones sociales (11 ítems) y actividades generales (14 ítems).

La escala se completa con otros dos ítems, uno de ellos referente a la satisfacción con la medicación y el otro a la satisfacción global.

El sujeto contesta a los ítems utilizando una escala tipo Likert de frecuencia de 5 valores que oscila desde 0 (nunca) hasta 4 (muy a menudo o siempre). El marco temporal es la semana pasada.

Proporciona puntuaciones de cada una de las áreas exploradas y puntuaciones de satisfacción con la medicación y satisfacción global.

La puntuación para cada área se obtiene sumando las puntuaciones en cada uno de los ítems que la conforman: puntuación directa.

Esa puntuación directa se transforma y expresa en porcentaje respecto a la máxima puntuación posible que un sujeto puede obtener en esa área.

1. Estado de salud física (13 ítems): Puntuación Directa/52 (13 ítems x 4) x 100
2. Estado de ánimo (14 ítems): PD/56 x 100
3. Trabajo (13 ítems): PD/52 x 100
4. Actividades del hogar (10 ítems): PD/40 x 100
5. Tareas de clase/curso (10 ítems): PD/40 x 100
6. Actividades de tiempo libre (6 ítems): PD/24 x 100
7. Relaciones sociales (11 ítems): PD/44 x 100
8. Actividades generales (14 ítems): PD/56 x 100

En nuestra población hemos establecido los percentiles 25, 50 y 75, para definir la calidad de vida baja, media, alta y muy alta. Para el análisis de asociación y riesgo entre los casos y controles se utilizó el P 50.

3.6.4. Material para la recogida de datos de las variables de personalidad

Para evaluar las variables de personalidad se utilizaron los siguientes instrumentos:

1	Escala MACH IV (Christie & Gels, 1970)
2	Escala de Impulsividad de Barratt (BIS-10) (Barratt, 1985)
3	BFQ-Personalidad (Caprara, 1995)
4	Inventario de Temperamento y Carácter de Cloninger (TCI) (Cloninger y cols., 1993).

3.6.4.1. Mach IV

Se utilizó la escala desarrollada por Christie & Gels (1970) denominada Mach-IV para evaluar el maquiavelismo, descrita como la primera medida de este parámetro, entendiendo el maquiavelismo como un constructo de personalidad definido comúnmente como la necesidad de desarrollar y defender el poder y éxito personales. La escala consta de 20 ítems y su objetivo es valorar, en adultos con edades comprendidas entre los 18 y los 65 años, la presencia de inteligencia maquiavélica.

Estos autores se dieron cuenta de que muchas personas en posiciones de liderazgo eran poco eficientes en tácticas políticas e inflexibles en sus comportamientos, lo cual les impedía adquirir los compromisos necesarios para obtener éxito político. Basándose en esta idea, la Escala Mach-IV fue desarrollada inicialmente para medir la tendencia a una personalidad política en los líderes de las organizaciones, entendiendo por personalidad política, cierta disposición a utilizar tanto el poder formal como el informal para controlar y/o manipular a los demás.

Se compone de 3 subescalas:

- Tácticas: habilidad para manipular a otras personas.
- Visiones: interpretaciones sobre la conducta maquiavélica de otros.
- Moralidad: moralidad abstracta

Asimismo se obtiene una puntuación total.

Christie and Geis (1970) desarrollan el constructo de maquiavelismo basándose en los trabajos de Niccolo Machiavelli del siglo XVI, y definen éste como un conjunto de comportamientos caracterizados por la indiferencia emocional, la falta de moralidad convencional, y la tendencia a manipular a la gente y las situaciones. De esta definición surgen dos claras categorías de clasificación: sujetos con un alto grado de maquiavelismo y sujetos con bajo nivel de maquiavelismo.

Los autores finalmente concluyen que, aquellos sujetos con un alto nivel de maquiavelismo suelen ganar más, no se dejan persuadir fácilmente, pero si intentan y logran persuadir a los otros. Asimismo, difieren significativamente de aquellos con bajo maquiavelismo en situaciones interpersonales ambiguas o poco estructuradas donde no existen reglas claras que orienten la toma de decisiones, ya que ante estas los sujetos con alto maquiavelismo rinden mejor. Otra característica de los sujetos con alto grado de inteligencia maquiavélica es su habilidad para centrarse en los elementos de la situación relevantes a la tarea objeto, mientras que los sujetos con una menor inteligencia maquiavélica se distraen más fácilmente por estímulos irrelevantes.

Los valores de la escala van de 20 a 100, no existe punto de corte en esta escala por lo que se ha utilizado la comparación cuantitativa de nuestra muestra con respecto al estrés laboral.

3.6.4.2. Escala de Impulsividad de Barrat (BIS-10)

Para evaluar la impulsividad se ha utilizado la Escala de Impulsividad de Barratt (BIS-10), se trata de un cuestionario autoaplicado de 33 ítems desarrollado por Barratt (1985) para evaluar impulsividad.

Cada ítem tiene cuatro opciones de respuesta o escala de frecuencia: 0 casi nunca/nunca, 1 algunas veces, 2 a veces sí/a veces no, 3 bastantes veces, 4 casi siempre/siempre. Algunos ítems tienen una puntuación inversa: 8, 9, 12, 14, 20, 32, 1, 7, 10, 18, 21, 33

Presenta 3 subescalas de impulsividad:

- Motora (11 ítems): 2, 5, 11, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 8
- Cognitiva (11 ítems): 3, 6, 17, 23, 26, 29, 9, 12, 14, 20, 32
- Improvisación/falta de planificación (11 ítems): 4, 15, 24, 27, 30, 1, 7, 10, 18, 21, 33.

Desde el punto de vista clínico, posee mayor relevancia el valor cuantitativo de la puntuación total. No existe punto de corte propuesto. En varios estudios se sugiere usar como punto de corte la mediana de la distribución.

El punto de corte establecido en nuestra población es el sugerido por estos estudios, utilizando la mediana de la distribución de nuestra población para cada una de las subescalas y para el valor total.

3.6.4.3. Cuestionario de Personalidad “Big Five” (BFQ) o “5 grandes”

El cuestionario de personalidad BFQ, desarrollado por Caprara y cols (1993), se basa en el modelo de los Big Five o Cinco Grandes Factores. Dicho modelo propone cinco dimensiones fundamentales para la descripción y la evaluación de la personalidad: Energía, Afabilidad, Tesón, Estabilidad Emocional y Apertura Mental (Digman, 1990; John, 1990; John y cols, 1988). Se trata de un cuestionario autoaplicado que consta de 132 ítems.

El factor *Energía*, hace referencia a los mismos aspectos que en la literatura se asocian a los términos *Extraversión* (McCrae y Costa, 1987). Esta dimensión viene definida por las subdimensiones Dinamismo (Di) y Dominancia (Do). La primera tiende a medir aspectos relativos a comportamientos enérgicos y dinámicos, la facilidad de palabra y el entusiasmo.

La segunda tiende a medir aspectos relacionados con la capacidad de imponerse, sobresalir, hacer valer la propia influencia sobre los demás.

Con el factor *Afabilidad* se hace referencia a la dimensión comúnmente identificada como Agrado (McCrae y Costa, 1987). Esta dimensión se define por las subdimensiones de Cooperación/Empatía (Cp) y Cordialidad/Amabilidad (Co). La primera pretende medir aspectos asociados a la capacidad para comprender los problemas y necesidades de los demás y cooperar eficazmente con ellos. La segunda mide aspectos relacionados con afabilidad, confianza y apertura hacia los demás.

La dimensión *Tesón* hace referencia a la capacidad de autorregulación o autocontrol, tanto en lo que concierne a los aspectos inhibitorios como a los aspectos proactivos. Dicha dimensión viene definida por las subdimensiones de Escrupulosidad (Es) y Perseverancia (Pe).

La primera mide fiabilidad, meticulosidad, y amor por el orden, y la segunda, mide aspectos que se refieren a la persistencia y tenacidad con que se llevan a cabo las tareas y actividades emprendidas.

El factor *Estabilidad Emocional* o *Neuroticismo*, hace referencia a los mismos aspectos que en la literatura se asocian a los términos neuroticismo (McCrae y Costa, 1985) y alude a características que remiten esencialmente a lo opuesto del “afecto negativo”. Se define por las subdimensiones de Control de las Emociones (Ce) y Control de los Impulsos (Ci). La primera mide aspectos concernientes al control de los estados de tensión asociados a la experiencia emotiva. La segunda mide aspectos relativos a la capacidad de mantener el control del propio comportamiento incluso en situaciones de incomodidad, conflicto y peligro.

La dimensión *Apertura Mental* hace referencia al intelecto, a la cultura y a la apertura a la experiencia. Esta dimensión viene definida por las subdimensiones de Apertura a la Cultura (Ac) y Apertura a la Experiencia (Ae). La primera pretende medir el interés por mantenerse informado y por la adquisición de conocimientos, y la segunda valora la disposición favorable hacia las novedades, la capacidad de considerar las cosas desde diferentes perspectivas y a la apertura hacia valores, estilos, modos de vida y cultura distintos.

También se obtiene una puntuación de *Distorsión* que mide la deseabilidad social del sujeto a la hora de mostrar aspectos favorables de su personalidad y eludir los desfavorables.

Energía (Extraversión)

La persona que alcanza una puntuación alta en esta dimensión, tiende a describirse como muy dinámica, activa, enérgica, dominante y locuaz. Por el contrario, la persona que obtiene puntuación baja tiende a describirse como poco dinámica y activa, poco enérgica, sumisa y taciturna.

Afabilidad

La persona que alcanza puntuación alta en esta dimensión tiende a describirse como muy cooperativa, cordial, altruista, amigable, generosa y empática. Por el contrario, la persona que logra puntuación baja tiende a describirse como poco cooperativa, poco cordial, poco altruista, poco amigable, poco generosa y poco empática.

Tesón

La persona que presenta alta puntuación en esta dimensión tiende a describirse como muy reflexiva, escrupulosa, ordenada, diligente y perseverante. Por el contrario, la persona que logra puntuación baja tiende a describirse como poco reflexiva, poco escrupulosa, poco ordenada, diligente y perseverante.

Estabilidad emocional (Neuroticismo)

La persona que obtiene puntuación alta en esta dimensión tiende a describirse como poco ansiosa, vulnerable, emotiva, impulsiva, impaciente e irritable. Por el contrario, la persona que obtiene puntuación baja tiende a describirse como muy ansiosa, vulnerable, emotiva, impulsiva, impaciente e irritable.

Apertura mental

La persona que obtiene puntuación alta en esta dimensión tiende a describirse como muy culta, informada, interesada por ideas y experiencias nuevas, dispuesta al contacto con culturas y costumbres distintas. Por el contrario, la persona que obtiene puntuación baja tiende a describirse como persona poco culta, poco informada, poco interesada por experiencias nuevas, y refractaria al contacto con culturas y costumbres distintas.

Los resultados de las puntuaciones directas, se transforman en puntuaciones T según los valores de referencia en población española para hombres y mujeres (existen tablas, adecuadas al sexo, para convertir las puntuaciones directas en valores centiles y puntuaciones T), las cuales nos permiten conocer la posición del sujeto en relación con los resultados de su grupo normativo.

Los valores de las puntuaciones T varían de 25 a 75, los valores considerados promedios son los comprendidos entre 45 y 55. En este estudio se ha considerado el punto de corte la media del rango promedio.

3.6.4.4. Inventario de Temperamento y Carácter de Cloninger (TCI)

El Inventario de Temperamento y Carácter de Cloninger (TCI), fue desarrollado por Cloninger (1994) con el fin de valorar las siete dimensiones, cuatro del temperamento y tres del Carácter, de su modelo psicobiológico de personalidad (Cloninger y cols., 1993).

El TCI es un cuestionario de personalidad autoaplicado, que consta de 240 ítems. Está compuesto por afirmaciones que describen actitudes, opiniones, intereses u otros sentimientos personales a los que se responde con opciones de verdadero o falso.

En el modelo de Cloninger se propone siete dimensiones para explicar la personalidad. Cuatro corresponden al temperamento y tres al carácter. Desde su perspectiva considera fundamental distinguir entre temperamento y carácter puesto que estos dos componentes de la personalidad están organizados jerárquicamente e implican diferentes sistemas de aprendizaje y memoria altamente interrelacionados.

El temperamento implica las respuestas automáticas a estímulos emocionales, determina hábitos y emociones, se mantiene estable a lo largo del tiempo y está regulado principalmente por el sistema límbico. El temperamento incluye cuatro dimensiones: búsqueda de novedades (tendencia genética hacia una conducta de acercamiento a estímulos que indican potenciales recompensas o alivio del dolor), evitación del daño (tendencia genética a la inhibición de la respuesta con la finalidad de evitar el castigo, la novedad y la no recompensa frustradora), dependencia de la recompensa (tendencia genética a responder intensamente a los signos de recompensa y a mantener o resistir la extinción de las conductas que han sido previamente asociadas con premios o evitación de castigos) y persistencia (perseverancia de la conducta a pesar de la frustración y la fatiga).

En cuanto al carácter hace referencia a los autoconceptos que influyen en nuestras actitudes e intenciones. Se compone de tres dimensiones: autodirección (grado en que una persona se percibe a sí mismo como un individuo independiente), cooperatividad (sentimiento de pertenencia a una colectividad) y autotranscendencia (sentimiento de integración con el universo).

Si el temperamento es la predisposición con la que nacemos y está regulado principalmente por factores constitucionales, el carácter según Cloninger, es lo hacemos de nosotros mismos de manera intencional y básicamente se construye a través del proceso de socialización.

Escalas del Temperamento

Búsqueda de novedad (NS)

Individuos con puntuaciones altas en esta dimensión son descritos como personas que les gusta exponerse al riesgo, muestran gran interés por nuevas ideas y son intolerantes a la monotonía, no toleran la frustración, y expresan la agresividad abiertamente. Por el contrario, personas con puntuaciones bajas tienden a ser indiferentes ante la novedad, reflexivos, ordenados y parcios.

Esta dimensión expresa la variabilidad en el sistema de activación conductual o sistema de recompensa, que media la emisión de conductas de aproximación ante la novedad.

La alta BN se asocia con una baja actividad de las vías dopaminérgicas. En el plano conductual se relaciona con la impulsividad, la búsqueda de sensaciones, la conducta agresiva y la tendencia a desobedecer leyes y normas.

Evitación del daño (HA)

Individuos con altas puntuaciones se describen como temerosos, pesimistas, aprensivos, tímidos y que se fatigan con facilidad. Aquellos con puntuaciones bajas son optimistas, enérgicos, despreocupados, y muestran poca ansiedad anticipatoria. La dimensión Evitación del riesgo refleja la variabilidad biológica del sistema de inhibición conductual, sistema que se relaciona con tendencias a la ansiedad, pesimismo y preocupación, conectadas con la actividad serotoninérgica.

Dependencia de la Recompensa (RD)

Esta dimensión expresa la variación en los sistemas de apego y de afiliación social en cuanto a la sensibilidad a los estímulos sociales y el malestar en respuesta a la separación social. En un principio se relacionó esta dimensión con la noradrenalina y más recientemente con la oxitocina.

Persistencia

Sistema neurobiológico relacionado con el mantenimiento de conductas que han sido previamente recompensadas y que se mantienen sin un refuerzo continuado.

Escalas del Carácter

Auto-dirección (S)

Los individuos con puntuaciones bajas en esta dimensión son personas con falta de confianza en sus capacidades, que desean ser perfectos y que culpan a los demás o a las circunstancias de sus propios problemas. Se puede considerar que poseen un locus de control externo. Los individuos con puntuaciones altas son capaces de reconocer tanto su propia valía como sus limitaciones, gracias a lo cual pueden revisar sus metas y trabajar para conseguirlos con un sentido de control interno. Tienen una autoestima elevada y confianza en sí mismos.

Cooperación (C)

Sujetos con puntuaciones altas son descritos como personas consideradas con los demás, que tratan al otro con respeto, dignidad y compasión; son confiados y capaces de perdonar. Los individuos con puntuaciones bajas son personas hostiles, desconfiadas, que piensan siempre que los demás quieren aprovecharse de ellos, con egoísmo e intenciones mezquinas. Globalmente se considera una medida de la buena adaptación interpersonal.

Autotrascendencia (ST)

Los individuos con puntuaciones bajas en Trascendencia se describen como prácticos, poco imaginativos, convencionales, materialistas y objetivos. Los individuos con puntuaciones altas se caracterizan por ser idealistas, imaginativos e intuitivos, poco convencionales y espirituales.

Los valores establecidos como punto de corte en nuestra población, son los establecidos por Mateos y de la Gándara (2001) referidos en la validación española del TCI y que se muestran a continuación en la columna derecha:

PUNTUACIONES MEDIAS DEL CUESTIONARIO TCI		
<i>Escalas de Temperamento</i>		
NS	Búsqueda de novedades	18,0
• NS1	Retraimiento-exploración	5,9
• NS2	Reflexión-impulsividad	3,8
• NS3	Ahorro-gasto	4,5
• NS4	Reglamentación-improvisación	3,8
HA	Evitación del Riesgo	16,3
• HA1	Optimismo-pesimismo	4,5
• HA2	Seguridad-incertidumbre	4,6
• HA3	Sociabilidad-aislamiento	4,0
• HA4	Fortaleza-debilidad	3,2
RD	Dependencia de la recompensa	16,3
• RD1	Dureza-sensibilidad	7,2
• RD3	Desapego-apego	5,5
• RD4	Independencia-dependencia	3,6
P	Persistencia	4,5
<i>Escalas de Carácter</i>		
S	Auto-dirección	29,9
• S1	Externalización-internalización	5,8
• S2	Errático-finalista	5,9
• S3	Pasividad-iniciativa	3,1
• S4	Auto-superación-auto-aceptación	7,1
• S5	Autocrítica-autoconfianza	8,0
C	Cooperación	31,3
• C1	Rechazo-aceptación	6,6
• C2	Desinterés-empatía	4,9
• C3	Distanciamiento-adhesión	5,5
• C4	Reclamación-perdón	7,8
• C5	oportunismo-obligación	6,6
ST	Autotrascendencia	13,5
• ST1	Realismo-abstracción	5,5
• ST2	Diferenciación-identificación	3,6
• ST3	racionalismo-espiritualidad	4,8

3.6.5. Material para la recogida de datos de las variables genéticas.

Se han realizado análisis de polimorfismos de algunos genes candidatos a enfermedades mentales relacionados el sistema dopaminérgico en el desarrollo del estrés en la presente Tesis Doctoral.

- 1 Polimorfismos relativos al TaqIA1 del *ANKK1* para sus alelos CC (A2A2) y A1+ (CT o TT)
- 2 Polimorfismos relativos al gen COMT Val158 Met para sus alelos GA, GG y AA.
- 3 Polimorfismos relativos al C957T para sus alelos CT, TT y CC.

3.6.5.1. Obtención de ADN genómico a partir de sangre periférica

El ADN se obtuvo de linfocitos de sangre periférica anticoagulada con EDTA. Se siguió el método descrito en Sambrook y cols., con las siguientes modificaciones. Para la lisis celular se utilizó tampón de lisis (10 mM Tris, pH=8; 0,4M NaCl; 2mM EDTA, pH=8), 0,3 mg de proteinasa K (Boehringer) y SDS (0,6%). Posteriormente se incubó la suspensión una noche a 37°C. El ADN se precipita y se “pesca” después de tratar la suspensión de células lisadas con NaCl (6M) y dos volúmenes de etanol frío. La concentración del ADN se calculó utilizando el valor de la absorbancia a 260 nm y su pureza a través de la relación entre la absorbancia a 260 nm y la absorbancia a 280 nm. En caso de que esta relación fuera menor de 1,5 se purificó el ADN con lavados sucesivos de fenol, fenol-cloroformo (1:1) y cloroformo-isoamílico (24:1).

El valor de la concentración se calculó según la siguiente fórmula: $[ADN] = 50 \times 500 \times \text{Abs } 260$. Donde 500 es el factor de dilución (1 microlitro de muestra en 500 microlitros de agua), y 50 es la equivalencia en gramos de ADN por ml de un OD_{260} .

3.6.5.2. Genotipación de polimorfismos

La genotipación de polimorfismos fue realizada utilizando el método “*Taqman*”, que utiliza la actividad 5' nucleasa del enzima *Taq* ADN polimerasa y dos sondas de nucleótidos específicas para cada alelo que contienen en el extremo 5' una molécula fluorescente. Como cada sonda está acoplada a un fluoróforo diferente este método permite discriminar entre los dos alelos de un polimorfismo de un nucleótido o SNP de una forma muy robusta y específica (Latif, et al., 2001). La fluorescencia se detecta utilizando el equipo “ABI PRISM® 7900 Sequence Detector”.

3.6.5.2.1. Polimorfismo *TaqIA*

El polimorfismo *TaqIA*, fue definido inicialmente en la posición g.32806C>T del extremo 3' del gen *DRD2*. Sin embargo, ahora se sabe que este SNP afecta al gen *ANKKI* que localiza en la hebra contraria del ADN genómico con respecto al gen *DRD2* a una distancia de 10 Kb. Por lo tanto, *TaqIA* consiste, en el gen *ANKKI*, en la existencia alternativa en la posición 2139 del mRNA de una Adenina [(alelo A1; A1+ (CT o TT)] o una Guanina [(alelo A2; A2A2(CC)], Número de acceso del “National Center Biotechnology Institute” (NCBI): rs1800497 Localización: está localizado en el exón 8. Este SNP causa la expresión de una proteína polimórfica en el codón 713 donde puede localizar un residuo de lisina (Lys, alelo A1) o glutámico (Glu, alelo A2).

Sondas específicas utilizadas:

Alelo A1: 5'CTGCCTTGACCAGC 3'

Alelo A2: 5'CTGCCTCGACCAGC 3'

Sonda reversa común: 5'-GCAACACAGCCATCCTCAAAG-3'

3.6.5.2.2. Polimorfismo *COMT Val158Met*

El gen dopaminérgico catecol-o-metil transferasa (COMT) contiene un polimorfismo funcional que ocasiona, en la posición 158 del péptido, el cambio de valina por metionina y esto da lugar a variantes de la enzima que cataliza la o-metilación de las catecolaminas activas y la consiguiente modificación de la actividad enzimática.

La enzima COMT es codificada por el gen COMT en el cromosoma 22q11 y tiene dos alelos polimórficos (Val=Valina o H=High o G=Guanina, y Met= Metionina o L= Low o A= Adenina) y da lugar a 3 genotipos: Val/Val (HH= actividad enzimática alta), Val/Met (HL= actividad enzimática media) y Met/Met (LL= actividad enzimática baja). Esto se debe a que la enzima que contiene la metionina es inestable a 37°C y esto hace que su actividad sea 4 veces menor con respecto a la enzima que contiene la valina.

Los alelos Met y Val son codominantes y los individuos heterocigotos tienen una actividad enzimática que es intermedia con respecto a los individuos homocigotos. La alta actividad relacionada con el alelo Val produce un mayor catabolismo de la dopamina y en contraparte el alelo Met se relaciona con un menor catabolismo, lo cual puede estar asociado con diferentes condiciones y características neuropsiquiátricas.

Por tanto, el polimorfismo del gen COMT determina la actividad de la enzima y la capacidad de degradar o inactivar las catecolaminas. Por ello, factores genéticos que afecten la función de COMT, podrían también afectar la función dopaminérgica.

Número de acceso del “National Center Biotechnology Institute” (NCBI): rs4680.
Localización: está localizado en el exón 8.

La genotipación del polimorfismo *Val158Met* del gen COMT se realizó determinando el polimorfismo de la hebra simple del ADN (SSCP, de Single Strand Conformation Polymorphism), utilizando el sistema GenePhor y siguiendo las instrucciones recomendadas por la casa comercial (GE Healthcare).

El ADN se obtuvo de linfocitos de sangre periférica anticoagulada con ácido etilendiaminotetraacético siguiendo protocolos convencionales. Para la amplificación se efectuó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con los siguientes oligonucleótidos:

A: 5'- ACTGTGGCTACTCAGCTGTG-3'

B: 5'- CCTTTTCCAGGTCTGACAAC-3'

3.6.5.2.3. Polimorfismo C957T

Consiste en la existencia alternativa en la posición 957 de mRNA del gen *DRD2* de una Timina o una Citosina. Número de acceso del “National Center Biotechnology Institute” (NCBI) :rs6277. Localización: está localizado en el exón 6, en el codón Pro319 de la isoforma larga y Pro290 de la isoforma corta sin producir cambio de aminoácido en la proteína.

Sondas específicas utilizadas:

Alelo C957: 5'-CTGTCGGGAGTGCTG-3'

Alelo T957: 5'-CTGTCAGGAGTGCTG-3'

Sonda reversa común: 5'-GCCCATTCCTTCTCTGGTTTGG-3'

Secuenciación de muestras

Los genotipos fueron confirmados por secuenciación cíclica de 20 muestras. Este procedimiento fue realizado en un secuenciador ABI PRISM 377 (Applied Biosystems, Perkin-Elmer) utilizando el kit “Big Dye terminator v1.1” y siguiendo las instrucciones de la casa comercial. El protocolo de secuenciación es el utilizado en el Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols.

Análisis de resultados genéticos

El análisis del equilibrio de Hardy-Weinberg no fue necesario hacerlo ya que por una parte el Laboratorio de Neurociencias del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, se encuentra validado para las técnicas de genotipado utilizadas para este estudio y por otra parte los controles utilizados para este estudio de investigación parten de la misma muestra, por lo que se consideran son homogéneas para contrastar con los controles de este estudio.

3.7. MÉTODO

Partimos de la hipótesis que el inicio de la residencia va a producir en algunos residentes el desarrollo de estrés laboral. El estudio puede diferenciarse en 2 fases para la recolección de datos:

3.7.1. Primera fase

La formación médica especializada en España comienza a finales de mayo (firma del contrato) y junio (comienzo de las rotaciones clínicas) de cada año.

Los residentes son citados a reconocimiento médico en el Servicio de Prevención de Riesgos Laborales del Hospital Universitario 12 de Octubre cuando firman el contrato (los reconocimientos de ellos se realizan durante los meses de junio y julio), derivado de ello se obtiene la Aptitud laboral, condición “*sine qua non*” para dar vigencia al contrato como MIR de la especialidad que hayan elegido.

El momento en el que se realiza el reconocimiento médico de inicio se equipara en el presente trabajo al momento de la firma del contrato y lo consideramos estado basal con respecto al estrés laboral en los residentes.

En este momento basal y tras el consentimiento informado, se recogen las siguientes variables:

- Recogida de datos sociodemográficos.
- Datos profesionales.
- Antecedentes médicos personales y familiares.
- Entrega del Inventario de estrés relacionado con el trabajo (WRSI)
- Entrega de cuestionarios autoaplicados para recoger las variables afectivas (STAI A-E, BDI, QLESQ) y de personalidad (Mach IV, Improvisación de Barrat, BFQ y TCI)
- Obtención de muestra para análisis genético.

A los residentes se les en el plazo de 1 semana, para recoger los resultados de los cuestionarios psicométricos y resolver las dudas que hubieran surgido, completar los datos que falten sobre las variables planteadas en el estudio y se les recuerda que serán avisados telefónicamente en 6 meses para reevaluación.

En esta fase se le asignó a los residentes un número de código de confidencialidad, el cual se utilizó durante el resto del estudio.

3.7.2. Segunda fase

A efectos del presente trabajo de investigación se considerará la fecha “inicio de la residencia” al periodo comprendido entre 6 meses de la firma del contrato como Médico Interno Residente (MIR) de primer año, tiempo considerado en el presente estudio como suficiente para considerar que el MIR se encuentra inmerso en el “inicio de su primer año de residencia” y que otros estudios de investigación apoyan (Revicki, et al., 1996).

En esta segunda fase se realiza la reevaluación en las siguientes variables:

- Estrés: Se les vuelve a entregar del Inventario de estrés relacionado con el trabajo (WRSI).
- Variables afectivas: se les vuelve a entregar de cuestionarios autoaplicados para recoger las variables afectivas (STAI A-E, BDI, QLESQ).
- Se les entrega los resultados sobre el estudio de personalidad realizado en la fase de inicio.
- Se les cita a la semana para recoger los cuestionarios y resolver las dudas que hayan surgido.

El esquema analítico de nuestro estudio comienza tras diagnosticar a nuestros casos (residentes diagnosticados de estrés con el Inventario de estrés relacionado con el trabajo WRSI, puntuación de 44 o más) al inicio de su residencia, esto es, a los 6 meses de la firma del contrato y controles (residentes que no cumplen con los criterios de estrés laboral según el Inventario de estrés relacionado con el trabajo WRSI, puntuación menor a 44).

El sentido de la evaluación a la exposición entre los casos y los controles es retrospectivo. Esto significa indagar entre los sujetos por el antecedente de exposición previo a la aparición del desenlace (variables genéticas y de personalidad) y la comparación de las variables afectivas en los casos y controles en la firma del contrato y a los 6 meses del inicio de la residencia.

Al inicio del contrato y como consecuencia de la aplicación del cuestionario de estrés relacionado con el trabajo (WRSI), se obtuvo una puntuación de 47 (valor considerado por encima del punto de corte establecido para la percepción de estrés laboral) en una residente que fue excluida del estudio.

La población para el estudio quedó constituida por 136 residentes, de los cuales 15 se consideraron casos según el Inventario de estrés relacionado con el trabajo y 121 controles.

3.8. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Los participantes fueron informados de la naturaleza de la investigación, siendo invitados a participar voluntariamente en ella. La oferta de participación se hizo por escrito y en el mismo se indicaba la finalidad, el procedimiento y las garantías de preservación de su intimidad.

También se les solicitaba expresamente autorización para obtener y utilizar muestras sanguíneas y de orina para estudios genético y bioquímico, respectivamente y se les informaba sobre el tiempo y metodología para aplicar los test neuropsicológicos, de personalidad, de calidad de vida y de estrés laboral. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario 12 de Octubre. El documento de información al paciente y de consentimiento informado se adjunta en el Anexo III.

3.9. MÉTODO ESTADÍSTICO

Para el procesamiento de los datos se ha utilizado el paquete estadístico SPSS V.18.0 para Windows y SAS software.

3.9.1. Descripción de los datos

Las variables continuas son presentadas como media más desviación estándar o mediana más rango intercuartilico, y las variables categóricas como frecuencias absolutas y relativas.

3.9.2. Análisis de asociación

La significación estadística de la comparación de proporciones fue determinada usando el test de la chi-cuadrado o test exacto de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los valores esperados fueran menores de 5, para tablas de contingencia. La comparación de medidas continuas fue analizada mediante el t-test de Student o ANOVA, más de dos grupos. En caso de no cumplir la normalidad, se utilizó el test no-paramétricos de Wilcoxon-Mann-Withney. Las comparaciones múltiples, dos a dos, fueron efectuadas corrigiendo el nivel de significación estadística.

Debido a que algunas de las distribuciones genéticas y de personalidad con respecto a los casos y controles son significativamente diferentes entre hombres y mujeres y confirmar con el test de independencia condicional que el sexo se presenta como sesgo de confusión, en esta parte del estudio se decide estratificar la muestra por sexo, estableciendo dos modelos (modelo 1: Hombre y Modelo 2: Mujer).

El OR se obtuvo para cada una de las variables mediante regresión logística introduciendo como variable dependiente el estrés laboral.

Las variables que en la literatura presentan un punto de corte se dicotomizaron y manejaron como variables cualitativas y el resto como variables cuantitativas.

3.9.3. Análisis multivariante y modelos predictivos

Se realiza un modelo de regresión logística para hombres (Modelo 1: Hombre) y otro para mujeres (Modelo 2: Mujer) ya que las variables que explican el estrés en un grupo y otro, son diferentes como ya hemos visto en la fase de asociación. El modelo de regresión logística se ajusta introduciendo la variable estrés laboral medido a los 6 meses y como variables independientes aquellas que resultaron significativas en el análisis bivalente.

Se realizó un análisis multivariante para llegar al modelo final permitiendo introducir variables con una significación del 5% y excluyendo variables con una significación del 10%.

En el modelo de regresión se hizo un estudio previo de relaciones entre las posibles variables independientes para evitar problemas de multicolinealidad para cada uno de los modelos (modelo 1: Hombre y Modelo 2: Mujer). Es decir, que las variables independientes, fueran realmente independientes.

Para validar el modelo resultante se analizó su calibración (grado en que la probabilidad predicha coincide con la observada) utilizando el contraste de Hosmer-Lemeshow y su validez de criterio o discriminación (grado en que el modelo distingue entre los individuos en los que ocurre el evento y en los que no) con el estadístico c (área bajo la curva ROC).

Es decir, por un lado se contrastó si la probabilidad de estrés estimada con el modelo final coincide con la probabilidad de estrés en los datos observados, y por otro lado que coincida el individuo que mi modelo clasifica como estresado con que en la realidad sea así. En los resultados se muestra el OR de las variables significativas y su Índice de Confianza (IC) al 95%.

CAPÍTULO 4: RESULTADOS

4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA GENERAL

4.1.1. Variables Socio-demográficas

En cuanto a las variables socio-demográficas (Tabla 1), de los 136 participantes en el estudio, la edad media fue de 25,73 con un rango de (23-40) y una DT de 2,48. El 31,36% de los sujetos son hombres y un 68,64% son mujeres. La mayoría de los participantes son Médicos Residentes de nacionalidad española (91,9%) y el resto extranjeros (8,1%). De los sujetos participantes, 128 (94,1%) eran solteros y 8 (5,9%) estaban casados, además predominaba la convivencia con la familia de origen (50,7%) sobre el resto de condiciones: con compañeros (30,1%), familia propia (12,5%) o solos (6,7%). En cuanto al lugar de residencia la mayoría de ellos era urbana (98,5%) frente al 1,5% que fue rural.

TABLA 1. Descripción de variables socio-demográficas a la firma del contrato. N = 136

Edad \bar{x} (rango) DT		25,73 (23-40) 2,48
Sexo N (%)	Hombres	43 (31,36)
	Mujeres	93(68,64)
Nacionalidad N (%)	Espanoles	125 (91,9)
	Extranjeros	11 (8,1)
Estado Civil N (%)	Soltero	128 (94,1)
	Casados	8 (5,9)
Convivencia N (%)	Familia de origen	69 (50,7)
	Compañeros	41 (30,1)
	Familia Propia	17 (12,5)
	Solo	9 (6,7)
Lugar de residencia N (%)	Urbano	134 (98,5)
	Rural	2 (1,5)

4.1.2. Variables Profesionales

En cuanto a las variables profesionales (Tabla 2), el número de MIR obtenido varía desde el N° 4 al 5560, la mediana se sitúa en 962 con un Intervalo Intercuartílico (IIC) de 262 a 1621,75. El tipo de especialidad elegida (Gráfico 1) fue en el 55,5% Médica, en el 22% fue Pruebas Diagnósticas o Servicios Centrales, en el 21,9% Quirúrgica y en el 6,6% de los casos Médico-Quirúrgica, en el anexo IV se establece la clasificación que hemos utilizado en la variable “Tipo especialidad”. La especialidad elegida correspondió a la especialidad deseada en el 81% de los casos.

TABLA 2. Descripción de variables profesionales a la firma del contrato. N = 136

N° MIR Mediana (IIC)	962 (262-1621,75)	
Tipo de Especialidad N (%)	Médica	75 (55,15)
	Quirúrgica	30 (22,06)
	Médico-Quirúrgica	9 (6,62)
	PruebasDiagnósticas/Servicios Centrales	22 (16,18)
Especialidad elegida = Especialidad deseada N (%)	Si	110 (80,88)
	No	26 (19,12)

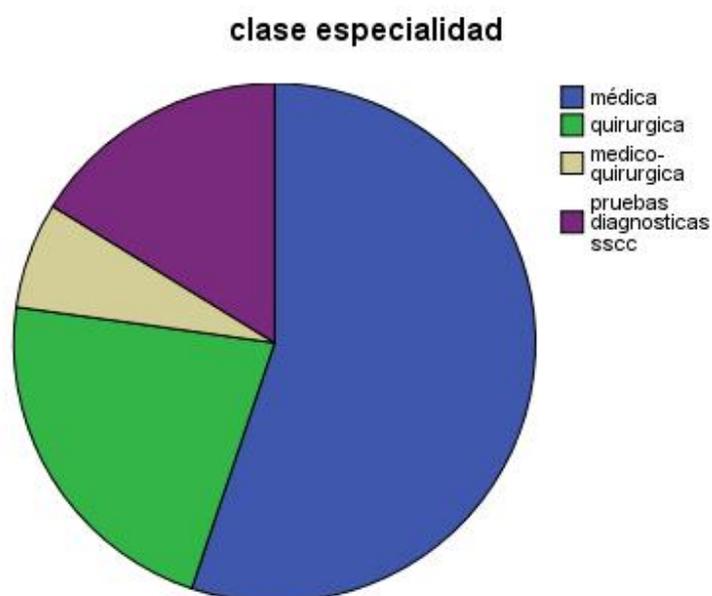


Gráfico 2. Distribución de especialidades de los participantes en el estudio

4.1.3. Antecedentes Médicos Personales

En cuanto a los antecedentes médicos (Tabla 3), la mayoría de los sujetos de la muestra no tenían antecedentes psiquiátricos personales (97,8%), el 2,2% tenían historia de Trastorno por Déficit de Atención en la Infancia, como único antecedente psiquiátrico recogido en los residentes. El 70,59% revelaron no tener antecedentes psiquiátricos familiares y el 29,41% si tenerlos. El 78,68% de los residentes No fumaban y el 21,32% si lo hacían.

TABLA 3. Descripción por antecedentes médicos personales. N = 136

Antecedente Patología Psiquiátrica	<i>Si</i> *	3 (2,2)
	<i>No</i>	134 (97,8)
Consumo de tabaco actual N (%)	<i>Si</i>	29 (21,32)
	<i>No</i>	107 (78,68)
Antecedentes parentales Psiquiátricos N (%)	<i>Si</i>	40 (29,41)
	<i>No</i>	96 (70,59)

*Trastorno por déficit de atención en la infancia.

Los antecedentes adictivos de la muestra fueron recogidos pero solo se obtuvieron resultados cuando se les preguntó por el tabaco (el consumo ocasional de alcohol, no fue recogido como antecedente adictivo).

4.1.4. Descripción variables afectivas

Dentro de estas variables y con el fin de relacionar el estrés con sintomatología afectiva se recogieron los resultados de ansiedad, depresión y calidad de vida.

Los valores para la ansiedad medidos por el STAI E-R, diferencian las puntuaciones para hombres y mujeres, por esta cuestión los valores se desglosan por sexo.

En el momento de la firma del contrato la ansiedad medida como Estado y Rasgo se recogió con el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo “STAI E-R” (Tabla 4) y se obtuvo un valor por debajo de de todos los comparados con los valores de referencia para población española, a excepción del AR en hombres que coincide con los valores de referencia.

“Factores genéticos y de personalidad de vulnerabilidad/protección al estrés en una muestra de médicos internos residentes. Aplicación desde la prevención de riesgos laborales”

TABLA 4. Descripción variable afectiva: Ansiedad Estado (AE) y Ansiedad Rasgo (AR) a la firma del contrato. N = 136

		P50		P75		P85		P99	
		A-E	A-R	A-E	A-R	A-E	A-R	A-E	A-R
STAI	Hombres	11	19	17	22	20	25	42	32
	Mujeres	12	16	17	22	21	24	36	39

La depresión (Tabla 5) se midió con el Inventario de Depresión de Beck (BDI) los valores obtenidos para nuestra muestra se encuentran muy por debajo del punto en el que se considera que no existe depresión (depresión ausente = 10,9), así el P25 en nuestra muestra se halló 0,25, la mediana en 2 y el P75 en 4.

TABLA 5. Descripción variable afectiva: depresión a la firma del contrato. N = 136

		P25	P50	P75
BDI	Total Beck	0,25	2	4

La Calidad de vida se midió con el Cuestionario sobre Calidad de Vida: Satisfacción y Placer (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, Q-LES-Q), para analizar los valores obtenidos se prefirió utilizar cuartiles, es decir 3 cortes con una amplitud aproximada del 25% cada uno (corresponden a los Percentiles 25, 50 y 75), que recibieron los nombres de Baja, Media, Alta y Muy Alta satisfacción (Tabla 6).

TABLA 6. Percentiles 25, 50 y 75 de variable afectiva: Calidad de vida a la firma del contrato

		P25	P50	P75
QLESQ	QLESQ-salud física	62	71	84,5
	QLESQ-estado ánimo	73	80	93
	QLESQ-trabajo	71	77	90
	QLESQ-casa	67,5	75	83
	QLESQ-Relaciones sociales	70	80	89
	QLESQ-Actividades Generales	73	80	87,5
	QLESQ-tiempo libre	67	75	83
	QLESQ-Satisfacción General	75	75	100

En los resultados se omitieron los correspondientes a la escala satisfacción con la medicación y clase o escuela, debido al número de respuestas en blanco de estas dos, tengamos en cuenta que la mayoría de los residentes son sanos y no toman medicación y no se consideran a sí mismos alumnos.

En el análisis por grupos (Tabla 7), la categoría “Baja Satisfacción” se presentó con la siguiente distribución: en la satisfacción con la salud física en 41 casos (30,1%), en el estado ánimo en 38 casos (27,9%), con el trabajo en 36 casos (26,5%), con las tareas del hogar en 40 casos (29,4%), con las relaciones sociales en 38 casos (27,9%), con las actividades generales en 41 casos (30,1%), con el tiempo libre en 39 casos (28,7%) y en la satisfacción general en 14 casos (10,3%).

La categoría “satisfacción Media” se presentó con la siguiente distribución: en la satisfacción con la salud física en 32 casos (23,5%), en el estado ánimo en 32 casos (23,5%), con el trabajo en 40 casos (29,4%), con las tareas del hogar en 43 casos (31,6%), con las relaciones sociales en 32 casos (23,5%), con las actividades generales en 33 casos (24,3%), con el tiempo libre en 47 casos (34,6%) y en la satisfacción general en 61 casos (44,9%).

La categoría “satisfacción Alta” se presentó con la siguiente distribución: en la satisfacción con la salud física en 29 casos (21,3%), en el estado ánimo en 41 casos (30,1%), con el trabajo en 37 casos (27,2%), con las tareas del hogar en 20 casos (14,7%), con las relaciones sociales en 38 casos (27,9%), con las actividades generales en 35 casos (25,7%), con el tiempo libre en 23 casos (16,9%) y en la satisfacción general en 7 casos (5,1%).

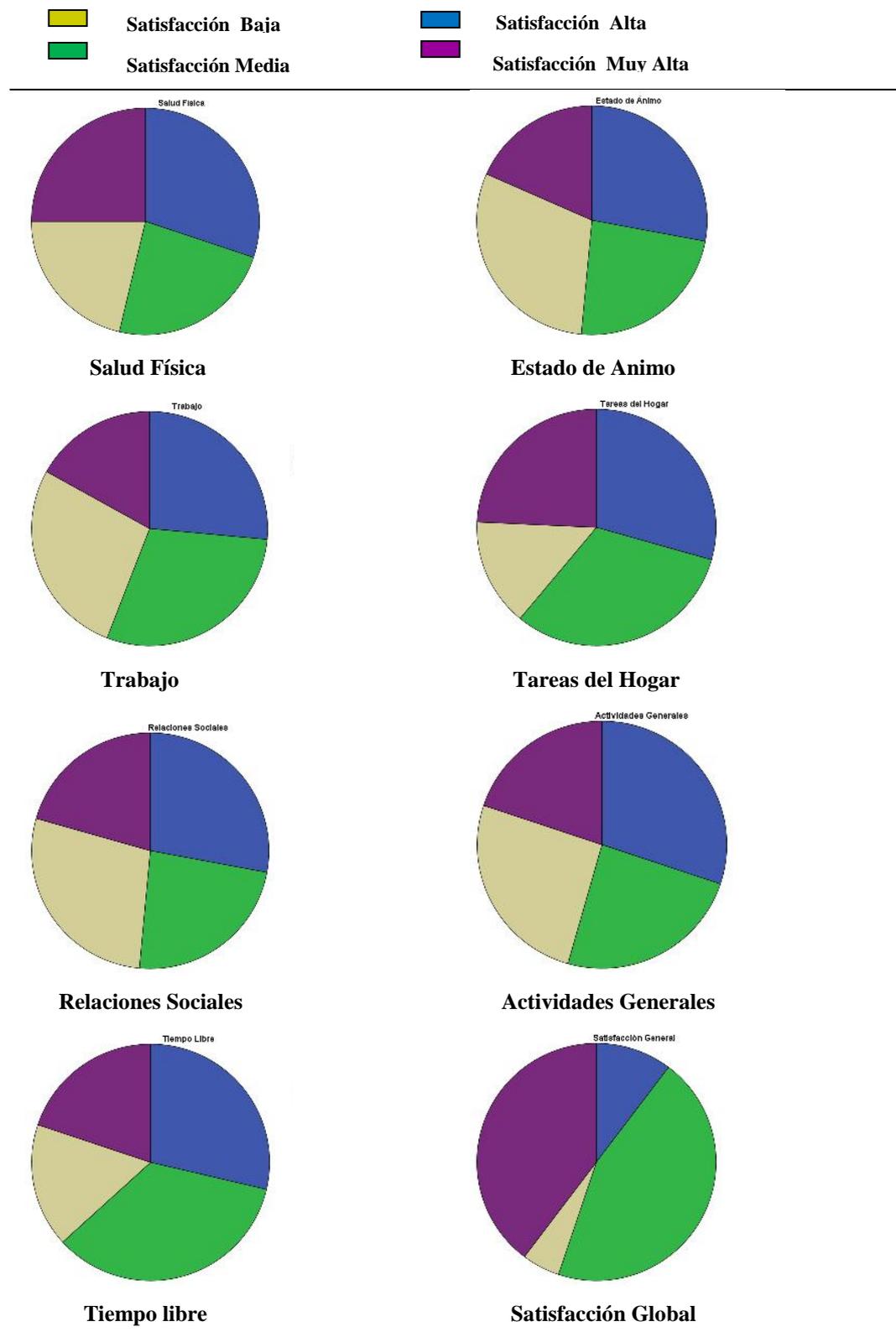
La categoría “satisfacción Muy Alta” se presentó con la siguiente distribución: en la satisfacción con la salud física en 34 casos (30,1%), en el estado ánimo en 25 casos (18,4%), con el trabajo en 23 casos (16,9%), con las tareas del hogar en 33 casos (24,3%), con las relaciones sociales en 28 casos (20,6%), con las actividades generales en 27 casos (19,9%), con el tiempo libre en 27 casos (19,9%) y en la satisfacción general en 54 casos (39,7%).

TABLA 7. Descripción variable afectiva: Calidad de vida a la firma del contrato. N= 136

		Baja	Media	Alta	Muy Alta
QLESQ N (%)	QLESQ-salud física	41 (30,1)	32 (23,5)	29 (21,3)	34 (30,1)
	QLESQ-estado ánimo	38 (27,9)	32 (23,5)	41 (30,1)	25 (18,4)
	QLESQ-trabajo	36 (26,5)	40 (29,4)	37 (27,2)	23 (16,9)
	QLESQ-tareas del hogar	40 (29,4)	43 (31,6)	20 (14,7)	33 (24,3)
	QLESQ-Relaciones sociales	38 (27,9)	32 (23,5)	38 (27,9)	28 (20,6)
	QLESQ-Actividades Generales	41 (30,1)	33 (24,3)	35 (25,7)	27 (19,9)
	QLESQ-tiempo libre	39 (28,7)	47 (34,6)	23 (16,9)	27 (19,9)
	QLESQ-Satisfacción General	14 (10,3)	61 (44,9)	7 (5,1)	54 (39,7)

Los valores obtenidos para nuestra muestra se encuentran repartidos de forma bastante homogénea a excepción de en la satisfacción global o general en la que la mayoría de los individuos se encuentran entre las categorías “satisfacción media” y “satisfacción muy alta” (Gráfico 3).

Gráfico 3. Distribución de las categorías de La Calidad de Vida – Satisfacción y placer según el QLESQ en los residentes a la firma del contrato.



4.1.5. Descripción de las variables de personalidad

Para evaluación de la personalidad se emplearon al inicio del estudio los siguientes instrumentos: Mach-IV (escala de maquiavelismo), Impulsividad de Barrat, TCI-Cloninger (Cloninger, 1996) y BFQ-Personalidad (Caprara, 1995) (Tabla 8).

Los resultados se calcularon en cuartiles, los residentes evaluados obtuvieron unos resultados bastante similares a los valores de referencia en la población española en el BFQ y en el TCI, destacando la puntuación en la escala del temperamento en el factor Dependencia a la Recompensa, encontrándose que en más del 75% de nuestra muestra puntúan por encima de los valores establecidos como referencia en la población española y en la escala del carácter en el factor Autodirección más del 85% de los residentes puntúan por encima del valor de referencia de la población española.

Con respecto al Mach-IV, podemos decir en función de los resultados que nuestra muestra que el 25% tienen unos valores por debajo de 59, el 50% tienen unos valores por debajo de 62,5, el 75% tienen unos valores por debajo de 70 y el 25% presentan un nivel de maquiavelismo por encima de 70, lo que podría considerarse alto; en cuanto a la impulsividad el Barrat los resultados son equiparables a los establecidos de referencia según el marco teórico (mediana de la distribución).

Tabla 8. Descripción variables personalidad. N=136

	P25	P50	P75	Valores de referencia
MACH-IV	59	62,5	70	-
IMPULSIVIDAD BARRAT				
<i>Impulsividad motora de Barrat</i>	8	13	15	13
<i>Impulsividad Cognitiva de Barrat</i>	10	14	17	14
<i>Improvisación de Barrat</i>	7	10	15	10
<i>Barrat total</i>	27	36	45	36
CUESTIONARIO “BIG FIVE” (BFQ)				
BFQ-E (punt T) Energía	43	49,5	56	50
BFQ-Di	44	51	60	50
BFQ-Do	42,25	49	54	50
BFQ-A (punt T) Afabilidad	50,25	56,5	63	50
BFQ-Cp	50,75	58	63	50
BFQ-Co	47	54	60	50
BFQ-T (punt T) Tesón	49	56	63	50
BFQ-Es	46	54	63	50
BFQ-Pe	51	55	60	50
BFQ-EE (punt T) Estabilidad Emocional	49	56	59,5	50
BFQ-Ce	47	54	60	50
BFQ-Ci	50,25	56	60	50
BFQ-AM (punt T) Apertura Mental	49	56,5	63	50
BFQ-Ac	50,75	57	63	50
BFQ-Ae	46,25	54	58	50
BFQ-D (punt T) Distorsión	40	47	53,75	50
INVENTARIO DE TEMPERAMENTO Y CARÁCTER DE CLONINGER (TCI)				Valores de referencia
ESCALAS DEL TEMPERAMENTO				
BUSQUEDA DE NOVEDADES (NS)				
• <i>Retraimiento-exploración (NS1)</i>	6	7	8	5,9
• <i>Reflexión-Impulsividad (NS2)</i>	1	3	4	3,8
• <i>Ahorro-Gasto (NS3)</i>	4	5	5	4,5
• <i>Reglamentación-Improvisación (NS4)</i>	3	4	5	3,8
TOTAL BUSQUEDA DE NOVEDADES (NS)	15	19	21	18

“Factores genéticos y de personalidad de vulnerabilidad/protección al estrés en una muestra de médicos internos residentes. Aplicación desde la prevención de riesgos laborales”

EVITACION DEL DAÑO (Riesgo) HA				
• Optimismo-Pesimismo (HA1)	2	4	6	4,5
• Seguridad-Incertidumbre (HA2)	4	4	5	4,6
• Sociabilidad-Aislamiento (HA3)	2	4	5	4,0
• Fortaleza-Debilidad (HA4)	2	3,5	5	3,2
TOTAL EVITACION DEL DAÑO (Riesgo) HA	12	16	19	16,3
DEPENDENCIA DE LA RECOMPENSA (RD)				
• Dureza-Sensibilidad (RD1)	6	8	9	7,2
• Desapego-Apego (RD3)	5	6	7	5,5
• Independencia-Dependencia (RD4)	3	4	5	3,6
TOTAL DEPENDENCIA DE LA RECOMPENSA sin factor PERSISTENCIA	16	18	20	16,3
RDP SUBFACTOR PERSISTENCIA (P)	4	6	7	4,5
TOTAL DEPENDENCIA DE LA RECOMPENSA (con factor PERSISTENCIA)	21	23,5	25	
ESCALAS DEL CARÁCTER				
AUTODIRECCION (S)				
• Externalización-Internalización (S1)	7	7	8	5,8
• Errático-Finalista (S2)	6	7	8	5,9
• Pasividad-Iniciativa (S3)	4	4	5	3,1
• Auto-superación-Auto-aceptación (S4)	6	8	10	7,1
• Autocrítica-Autoconfianza (S5)	9	10	11	8,0
TOTAL AUTODIRECCION (S)	33,25	36	39	29,9
COOPERACIÓN (C)				
• Rechazo-Aceptación (C1)	7	7	8	6,6
• Desinterés-Empatía (C2)	5	6	6	4,9
• Distanciamiento-Adhesión (C3)	6	7	8	5,5
• Reclamación-Perdón (C4)	8	8	9	7,8
• Oportunismo-Obligación (C5)	7	8	8	6,6
TOTAL COOPERACION (C)	34	36	38	31,3
AUTOTRASCENDENCIA (ST)				
• Realismo-Abstracción (ST1)	3	5	6	5,5
• Diferenciación-Identificación (ST2)	1	3	4	3,6
• Racionalismo-Espiritualidad (ST3)	3	4	5	4,8
TOTAL AUTOTRASCENDENCIA (ST)	8	12	14,75	13,5

4.1.6. Descripción variables genéticas

En cuanto a las variables genéticas (Tabla 9), analizamos el polimorfismo Taq1A del gen ANKK1, siendo el alelo CC alelo (A2) la más frecuente en hombres y mujeres (69,77 y 71,04% respectivamente), el alelo CT (A1+) se encuentra en el 25,58% de los hombres y en el 24,73% de las mujeres y encontrándose el alelo TT (A1+) en muy pocas ocasiones en ambos grupos (4,65% y 3,23% respectivamente).

En cuanto al alelo o genotipo del polimorfismo Val158Met del gen COMT, la distribución varía en hombres y mujeres para el alelo GA o VM siendo este más frecuente en las mujeres (53,76%) que en los hombres (39,53%), el alelo GG o VV se encuentra en el 34,88% de los hombres y en el 23,66% de las mujeres y el alelo AA o MM se encuentra en el 25,58% de los hombres y en el 40,86% de las mujeres.

En cuanto al polimorfismo C957T del gen DRD2, la distribución también varía entre hombres y mujeres en la variante CT, siendo este alelo más frecuente en los hombres (46,5%) en comparación con las mujeres (31,9%), la variante CC se encuentra en el 30,23% de los hombres y en el 32,26% de las mujeres y la variante TT en el 23,26% de los hombre y en el 26,88% de las mujeres.

Tabla 9. Descripción variables genéticas por sexo. N= 136

		Hombres	Mujeres	Total
		N (%)		N (%)
Taq1A	CC (A2)	30 (69,77)	67 (72,04)	97 (71,32)
	CT	11 (25,58)	23 (24,73)	35 (25)
	(A1+) TT	2 (4,65)	3 (3,23)	5 (3,68)
ComtVal158Met	GA (VM)	17 (39,53)	50 (53,76)	67 (49,26)
	GG (VV)	15 (34,88)	22 (23,66)	37 (27,21)
	AA (MM)	11 (25,58)	21 (22,58)	32 (23,53)
C957T	CT	20 (46,51)	38 (40,86)	58 (42,65)
	CC	13 (30,23)	30 (32,26)	43 (31,62)
	TT	10 (23,26)	25 (26,88)	35 (25,74)

4.1.7. Descripción variable estrés laboral

Con respecto a la variable dependiente del estudio, el estrés laboral medido con el Inventario del Estrés Relacionado con el Trabajo (WRSI), en la firma del contrato, momento en el que todavía no han empezado su residencia y se supone no pueden presentar estrés en el trabajo (criterio de exclusión), encontramos un caso que superaba la puntuación considerada como punto de corte (puntuación de 44), en este caso se trataba de una residente que presentó una puntuación de 47 y se le excluyó del estudio.

El resto de los residentes puntuaron con una media aritmética de 32,65 con una puntuación mínima de 24 y una puntuación máxima de 43, de una puntuación máxima teórica de 72 con un punto de corte de 44.

El 25% de los residentes puntuaron por debajo de 29, el 50% de los residentes puntuaron por debajo de 32, el 75% de los residentes puntuaron por debajo de 37 y el 25% por encima de este valor (Tablas 10).

Tabla 10. Descripción variable Estrés Laboral (WRSI). N= 136

	P25	P50	P75	Valores de Referencia
Inventario de Estrés en el Trabajo (WRSI)	29	32	37	44

4.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y COMPARATIVO A LOS SEIS MESES: CASOS Y CONTROLES.

4.2.1. Análisis descriptivo y comparativo de la variable estrés laboral en los casos y en los controles.

El estrés laboral (variable dependiente) se midió a los 6 meses, tiempo en el que consideramos que los residentes podían considerarse inmersos en su primer año de residencia y por tanto detectar el estrés laboral.

El estrés laboral se midió con el Work-Related Strain Inventory (WRSI) o Inventario de Estrés relacionado con el trabajo y se obtuvo una media aritmética de $32,63 \pm 6,275$ con una puntuación mínima de 20 y una puntuación máxima de 50, de una puntuación máxima teórica de 72 con un punto de corte de 44, punto a partir del cual consideramos que existe estrés elevado.

Encontramos que 15 residentes (11,03%) superaban el punto de corte y los clasificamos como “casos” con una media aritmética de 45,4 y una puntuación máxima de 50; nuestros “controles” son el resto de residentes 121 (88,97%) con una media aritmética de 31,04 y una puntuación máxima de 40 (Gráfico 4). Esto representa una IA de estrés laboral del 11% a los 6 meses.

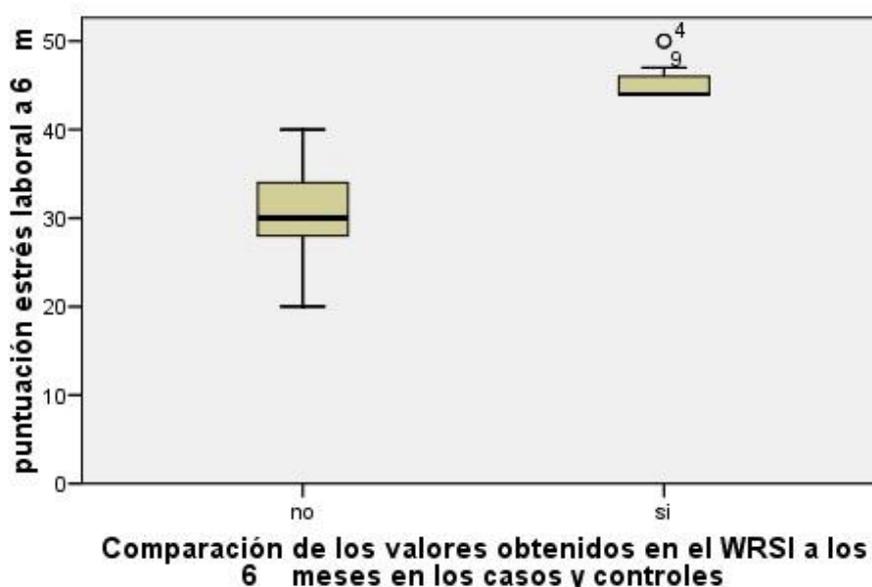


Gráfico 4. Comparación entre los casos y controles a los 6 meses del inicio del contrato en la medición del estrés por el Inventario de estrés relacionado con el trabajo (WRSI).

La puntuación entre los residentes que presentan estrés (casos) y la puntuación de los que no presentan estrés (controles) es la siguiente:

El 25% de los residentes (Tabla 11), que consideramos con estrés laboral tienen una puntuación por debajo de 44, el 50% presentan una puntuación por debajo de 44, el 75% presentan una puntuación de 46 y el 25% por encima de esta, en comparación con el 25% de los residentes que no se encuentran estresados con una puntuación por debajo de 28, el 50% que presentan una puntuación por debajo de 30, el 75% que presentan una puntuación por debajo de 34,5 y el 25% por encima no superando nunca los 40 puntos. La diferencia entre ambos grupos es significativa (p-valor < 0,001).

Tabla 11. Descripción variable Estrés Laboral (WRSI) a los 6 meses (casos y controles)

Inventario de Estrés en el Trabajo (WRSI)	Estrés Laboral						P-valor
	Si (N=15; 11,03%)			No (N= 121; 88,97%)			
	P25	P50	P75	P25	P50	P75	
	44	44	46	28	30	34,5	0,000

4.2.2. Análisis descriptivo y comparativo de las variables socio-demográficas en los casos y en los controles.

En cuanto a las variables socio-demográficas (véase Tablas 12), la edad media de nuestros casos fue de 25,94 con un rango entre 24 y 34 años y una DT de 2,41 y la edad media para nuestros controles fue de 25,69 con un rango entre 23 y 40 años y una DT de 2,49, no siendo significativa la comparación por edades entre los casos y controles (p-valor= 0,71).

De nuestros casos 6 son hombres (40%) y 9 son mujeres (60%). De los controles, 37 son hombres (30,6%) y 84 son mujeres (69,4%), no siendo significativa la comparación por sexo entre los casos y controles (p-valor= 0,56).

De nuestros casos 3 son extranjeros (20%) y 12 son españoles (80%) y de los controles 8 son extranjeros (6,6%) y 113 son españoles (93,4%), no siendo significativa la comparación por nacionalidad entre los casos y controles (p-valor= 0,10).

Todos nuestros casos 15, están solteros y de los controles 113 están solteros (93,4%) y 8 (6,6%) están casados, no siendo significativa la comparación por estado civil entre los casos y controles (p-valor= 0,59).

Sobre la convivencia, 8 (53,3%) de nuestros casos conviven con su familia de origen, 3 (18,8%) de ellos con compañeros, 3 (20%) con familia propia y 1 (6,7%) solo. De los controles 61 (50,4%) conviven con la familia de origen, 38 (31,4%) con compañeros, 14 (11,6%) con familia propia y 8 (6,6%) viven solos, no siendo significativa la comparación por convivencia entre los casos y controles (p-valor= 0,72).

En cuanto al lugar de residencia, todos nuestros casos 15 viven en medio urbano y en cuanto a los controles 119 (98,3%) viven en medio urbano y 2 (1,7%) viven en medio rural, no siendo significativa la comparación por convivencia entre los casos y controles (p-valor >0,999).

Ninguna de las variables socio-demográficas incluidas en el estudio resultó ser significativa en la comparación de los residentes que presentaban estrés laboral frente a los que no lo presentaban.

TABLA 12. Descripción y Comparación de variables socio-demográficas en los casos y controles

		Estrés Laboral		p-valor
		Si (N=15; 11,03%)	No (N= 121; 8,97%)	
Edad \bar{x} (rango) DT		25,94 (24-34) 2,41	25,69 (23-40) 2,49	0,71
Sexo N (%)	<i>Hombres</i>	6 (40)	37 (30,6)	0,56
	<i>Mujeres</i>	9 (60)	84 (69,4)	
Nacionalidad N (%)	<i>Extranjero</i>	3 (20)	8 (6,6)	0,104
	<i>Español</i>	12 (80)	113 (93,4)	
Estado Civil N(%)	<i>Soltero</i>	15 (100)	113 (93,4)	0,59
	<i>Casado</i>	0	8 (6,6)	
Convivencia N(%)	<i>Familia de origen</i>	8 (53,3)	61 (50,4)	0,72
	<i>Compañeros</i>	3 (18,8)	38 (31,4)	
	<i>Familia Propia</i>	3 (20)	14 (11,6)	
	<i>Solo</i>	1 (6,7)	8 (6,6)	
Lugar de residencia N (%)	<i>Urbano</i>	15 (100)	119 (98,3)	1,000
	<i>Rural</i>	0	2 (1,7)	

4.2.3. Análisis descriptivo y comparativo de las variables profesionales en los casos y en los controles

En cuanto a las variables profesionales (Tabla 13), el número de MIR obtenido en nuestros casos varía desde el nº 18 al 4316, la mediana se establece en 1075 con un IIC entre 380 y 1625 y en los controles el nº varía del 4 al 5560, la mediana se establece en 863 con un IIC que va de 226,5 a 1668, no siendo significativa la comparación por nº de MIR obtenido en la prueba nacional entre los casos y controles (p-valor=0,66).

El tipo de especialidad elegida en los casos fue en 11 (73,3%) Médica, en 2 (13,3%) quirúrgica, en 2 (12,5%) de Pruebas diagnósticas/Servicios Centrales y ninguno de los casos había elegido una especialidad médico-quirúrgica. En los controles, 64 (52,9%) habían elegido una especialidad Médica, 28 (23,1%) Quirúrgica, 9 (7,4%) médico-quirúrgica y 20 (16,5%) habían elegido una especialidad comprendida en las clasificadas como Pruebas Diagnósticas/Servicios Centrales, no siendo significativa la comparación por especialidad que desempeñan entre los casos y controles (p-valor=0,66).

La especialidad a la que se incorporaron fue la especialidad deseada en 12 (80%) de nuestros casos y no lo fue en 3 (20%); en cuanto a los controles 98 (81%) eligieron la especialidad deseada y 23 (19%) no lo hicieron, no siendo significativa la comparación por especialidad elegida = especialidad deseada entre los casos y controles (p-valor >0,999).

Ninguna de las variables incluidas como profesionales en el estudio resultó ser significativa en la comparación de los residentes que presentaban estrés laboral frente a los que no lo presentaban.

TABLA 13. Descripción y Comparación variables profesionales en los casos y controles.

		Estrés laboral		p-valor
		Si (N=15; 11,03%)	No (N= 121; 88,97%)	
Nº Orden MIR Mediana (IIC)		1075 (380-1625)	863 (226,5-1668)	0,66
Tipo de especialidad N (%)	Médica	11 (73,3)	64 (52,9)	0,285
	Quirúrgica	2 (13,3)	28 (23,1)	
	Médico-Quirúrgica	0 (0)	9 (7,4)	
	Pruebas Diagnósticas/Servici os Centrales	2 (12,5)	20 (16,5)	
Especialidad Médica N (%)	Si	11 (73,3)	64 (52,9)	0,133
	No	4 (26,7)	57 (47,1)	
Especialidad elegida = Especialidad deseada N (%)	No	3 (20)	23 (19)	1,000
	Si	12 (80)	98 (81)	

4.2.4. Análisis descriptivo y comparativo de las variables de antecedentes médicos personales en los casos y en los controles.

En cuanto a los antecedentes médicos (Tabla 14), ninguno de nuestros casos tuvo como antecedente médico personal trastorno de hiperactividad infantil en la infancia (único antecedente psiquiátrico diagnosticado en la muestra) en los controles 3 (2,5%) tuvo este antecedente, no siendo significativa la comparación por antecedente psiquiátrico entre los casos y controles (p-valor >0,999).

En cuanto al consumo de tabaco actual, 5 (33,3%) de los casos fuman y no fuman 10 (66,7%); en los controles 24 (19,8%) fuman y 97 (80,2%) no fuman, no siendo significativa la comparación por convivencia entre los casos y controles (p-valor= 0,31).

En cuanto a los antecedentes parentales psiquiátricos 2 (13,3%) de los casos se recogió en la historia clínica que los tenían y 13 (86,7%) no; en cuanto a los controles 38 (31,4%) tenían antecedentes parentales psiquiátricos y 83 (68,6%) no los tenían, no siendo significativa la comparación por convivencia entre los casos y controles (p-valor= 0,23).

Ninguna de las variables incluidas como antecedentes médicos personales en el estudio resultó ser significativa en la comparación de los residentes que presentaban estrés laboral frente a los que no lo presentaban.

TABLA 14. Descripción y Comparación por antecedentes médicos personales en los casos y controles.

		Estrés laboral		p-valor
		Si (N=15; 11,03%)	No (N= 121; 88,97%)	
Antecedente Patología Psiquiátrica	Si*	0 (0)	3 (2,5)	1,000
	No	15 (100)	118 (97,5)	
Consumo de tabaco actual N (%)	Si	5 (33,3)	24 (19,8)	0,312
	No	10 (66,7)	97 (80,2)	
Antecedentes parentales Psiquiátricos N (%)	Si	2 (13,3)	38 (31,4)	0,23
	No	13 (86,7)	83 (68,6)	

* Trastorno por déficit de atención en la infancia.

“Factores genéticos y de personalidad de vulnerabilidad/protección al estrés en una muestra de médicos internos residentes. Aplicación desde la prevención de riesgos laborales”

4.2.5. Análisis descriptivo y comparativo de las variables afectivas en los casos y en los controles.

Dentro de estas variables y con el fin de relacionar el estrés con sintomatología afectiva se recogieron los resultados de ansiedad, depresión y calidad de vida a los 6 meses del contrato.

La ansiedad medida como Estado y Rasgo se recogió con el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo “STAI E-R” (Tabla 15). Los valores para la ansiedad medidos por el STAI E-R, diferencian las puntuaciones para hombres y mujeres, por esta cuestión los valores se desglosan por sexo.

En nuestros casos, el 50% de los hombres tienen un valor en el STAI-E inferior a 22,5, el 75% inferior a 26,25, el 85% inferior a 26,95, el 99% inferior a 29,80 y el 1% superior a esta puntuación; con respecto a los hombres controles el 50% de los hombres tienen un valor en el STAI-E inferior a 12, el 75% inferior a 14,5, el 85% inferior a 17,3, el 99% inferior a 30 y el 1% superior a esta, siendo significativa la comparación por el “estado de ansiedad” entre los casos y controles del género masculino (p-valor= 0,001).

En las mujeres con estrés laboral, el 50% tienen un valor en el STAI-E inferior a 27, el 75% inferior a 29,5, el 85% inferior a 29,5, el 99% inferior a 30 y el 1% superior a esta puntuación; con respecto a las mujeres controles el 50% tienen un valor en el STAI-E inferior a 11, el 75% inferior a 15, el 85% inferior a 18, el 99% inferior a 21 y el 1% superior a esta, siendo significativa la comparación por el “estado de ansiedad” entre los casos y controles del género femenino (p-valor<0,001).

En los resultados para el STAI-R en los hombres con estrés se establece que el 50% tienen un valor inferior a 24,5, el 75% inferior a 27, el 85% inferior a 29,80, el 99% inferior a 30 y el 1% superior a esta puntuación; con respecto a los hombres controles el 50% de ellos tienen un valor en el STAI-R inferior a 15, el 75% inferior a 22, el 85% inferior a 28, el 99% inferior a 36 y el 1% superior a esta, siendo significativa la comparación por el “rasgo de ansiedad” entre los casos y controles del género masculino (p-valor= 0,031).

En los resultados para el STAI-R en las mujeres con estrés se establece que el 50% tienen un valor inferior a 22, el 75% inferior a 25,5, el 85% inferior a 29, el 99% inferior a 31 y el 1% superior a esta puntuación; con respecto a las mujeres controles el 50% de ellas tienen un valor en el STAI-R inferior a 12, el 75% inferior a 16, el 85% inferior a 19, el 99% inferior a 34 y el 1% superior a esta, siendo significativa la comparación por el “rasgo de ansiedad” entre los casos y controles del género femenino (p -valor $<0,001$).

La depresión medida con el Inventario de Depresión de Beck (BDI) (Tabla 19) mostró que el 25% de los residentes que fueron diagnosticados de estrés tenían una puntuación inferior a 9, el 50% una puntuación inferior a 10, el 75% inferior a 12 y el 25% superior a esta; en los residentes que no padecían estrés los resultados fueron los siguientes, el 25% mostró una puntuación de 0, el 50% de 1, el 75% inferior a 3 y el 25% superior a este valor, siendo significativa la comparación por el grado de depresión entre los casos y controles (p -valor $< 0,001$).

Es decir, tanto las variables para medir la ansiedad en sus subfactores de Estado y Rasgo como la depresión, mostraron diferencias significativas entre los casos y controles (Gráficos 5, 6 y 7).

Encontrándose nuestros casos en rangos considerados patológicos demostrando el grado de distrés asociado mediante el estrés laboral.

Gráfico 5. Comparación del Estado de Ansiedad (STAI-E) en casos (estrés laboral) y controles (No estrés laboral) a los 6 meses de inicio de la residencia. Área bajo la curva (c).

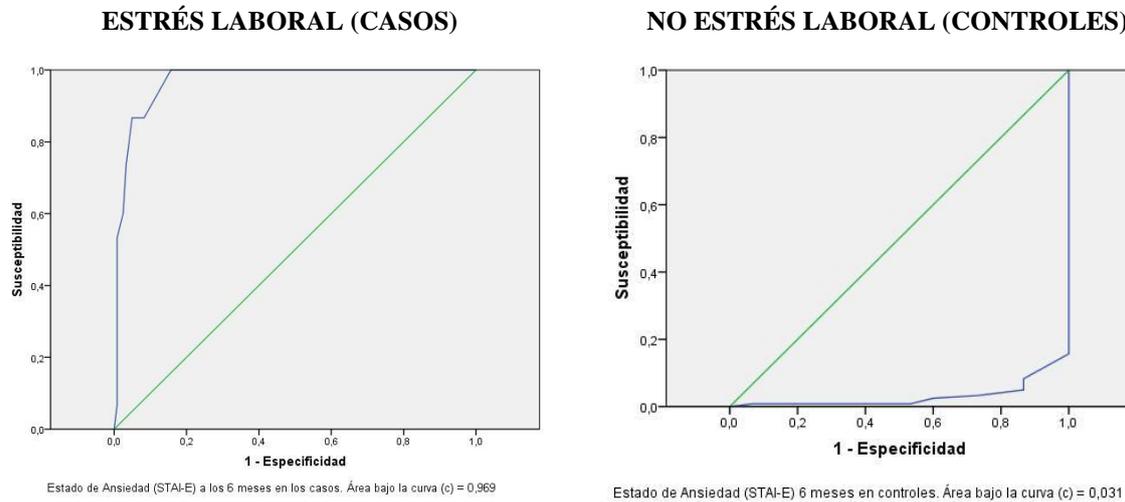


Gráfico 6. Comparación del Rasgo de Ansiedad (STAI-R) en casos (estrés laboral) y controles (No estrés laboral) a los 6 meses de inicio de la residencia. Área bajo la curva (c).

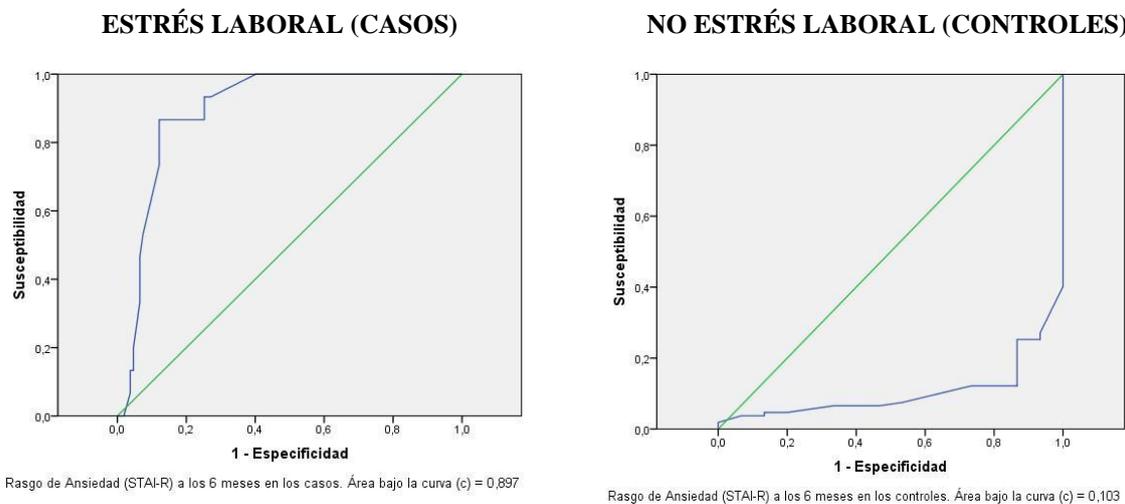


Gráfico 7. Comparación de la Depresión en casos (estrés laboral) y controles (No estrés laboral) a los 6 meses de inicio de la residencia. Área bajo la curva (c).

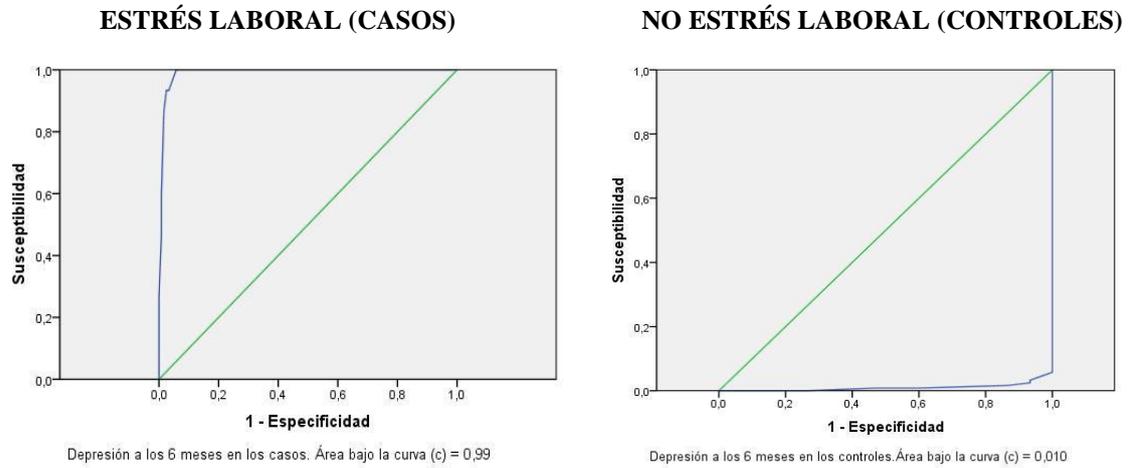


TABLA 15. Descripción variable afectiva Ansiedad Estado-Rasgo a los 6 meses Casos y Controles.

		Estrés laboral																p-valor	
		Si (N=15; 11,03%)								No (N= 121; 88,97%)									
		P50		P75		P85		P99		P50		P75		P85		P99			
		AE	AR	AE	AR	AE	AR	AE	AR	AE	AR	AE	AR	AE	AR	AE	AR	AE	AR
STAI	Hombres	22,5	24,5	26,25	27	26,95	29,80	27	30	12	15	14,5	22	17,3	28	30	36	0,001	0,031
	Mujeres	27	22	28,5	25,5	29,5	29	30	31	11	12	15	16	18	19	21	34	0,000	0,000

TABLA 16. Descripción y Comparación variable afectiva depresión a los 6 meses Casos y Controles.

		Estrés laboral						p-valor
		Si (N=15; 11,03%)			No (N= 121; 88,97%)			
		P25	P50	P75	P25	P50	P75	
BDI	Total beck	9	10	12	0	1	3	0,000

Con respecto a la Calidad de vida medida con el Cuestionario sobre Calidad de Vida: Satisfacción y Placer (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, Q-LES-Q), en nuestros casos y controles (Tabla 17; Gráfico 8):

En el análisis por grupos en los casos, se presentó la categoría “Baja Satisfacción” con la siguiente distribución: en la satisfacción con la salud física en 11 casos (73,3%), en el estado ánimo en 15 casos (100%), con el trabajo en 13 casos (88,7%), con las tareas del hogar en 10 casos (66,7%), con las relaciones sociales en 9 casos (60%), con las actividades generales en 14 casos (93,3%), con el tiempo libre en 12 casos (80%) y en la satisfacción general en 14 casos (93,30%). Mientras en los controles se estableció la categoría “Baja Satisfacción” con la siguiente distribución: en la satisfacción con la salud física en 26 casos (21,5%), en el estado ánimo en 28 casos (24%), con el trabajo en 35 casos (28,9%), con las tareas del hogar en 25 casos (20,7%), con las relaciones sociales en 36 casos (29,8%), con las actividades generales en 28 casos (23,1%), con el tiempo libre en 24 casos (19,8%) y en la satisfacción general en 2 casos (1,7%).

En los casos la categoría “Satisfacción Media” se presentó con la siguiente distribución: en la satisfacción con la salud física en 4 casos (26,7%), en el estado ánimo en no se presentó ningún caso, con el trabajo en 2 casos (13,3%), con las tareas del hogar en 4 casos (26,7%), con las relaciones sociales en 4 casos (26,7%), con las actividades generales en 1 caso (6,7%), con el tiempo libre en 2 casos (13,3%) y en la satisfacción general en 1 caso (6,7%). Mientras en los controles se estableció la categoría “Satisfacción Media” con la siguiente distribución: en la satisfacción con la salud física en 32 casos (26,4%), en el estado ánimo en 49 casos (40,5%), con el trabajo en 30 casos (24,8%), con las tareas del hogar en 34 casos (28,1%), con las relaciones sociales en 23 casos (19%), con las actividades generales en 29 casos (24%), con el tiempo libre en 45 casos (37,2%) y en ningún control para la satisfacción general.

En los casos la categoría “Satisfacción Alta” se presentó con la siguiente distribución: en la satisfacción con las tareas de hogar con 1 caso (6,7%), en relaciones sociales con 1 caso (6,7%) y en satisfacción general con 1 caso (6,7%), en el resto no se halló ningún caso.

Mientras en los controles la categoría de “Satisfacción Alta” se presentó con la siguiente distribución: la satisfacción con la salud física en 37 casos (30,6%), en el estado ánimo en 10 casos (8,3%), con el trabajo en 27 casos (22,3%), con las tareas del hogar en 33 casos (27,3%), con las relaciones sociales en 34 casos (28,1%), con las actividades generales en 42 casos (34,7%), con el tiempo libre en 19 casos (15,7%) y en la satisfacción general en 78 casos (64,5%).

En los casos la categoría la categoría “Satisfacción Muy Alta” se presentó con la siguiente distribución: en la satisfacción con el tiempo libre con 1 caso (6,7%) y en la satisfacción con las relaciones sociales con 1 caso (6,7%), no se halló ningún caso con esta categoría de satisfacción en ningún otro factor de calidad de vida. Mientras en los controles la categoría “Satisfacción Muy Alta” se presentó con la siguiente distribución: en la satisfacción con la salud física en 26 casos (21,5%), en el estado ánimo en 33 casos (27,3%), con el trabajo en 29 casos (24%), con las tareas del hogar en 29 casos (24%), con las relaciones sociales en 28 casos (23,1%), con las actividades generales en 22 casos (18,2%), con el tiempo libre en 33 casos (27,3%) y en la satisfacción general en 41 casos (33,9%).

TABLA 17. Descripción y Comparación variable afectiva Calidad de vida a los 6 meses de la firma del contrato en los casos y controles

	Estrés laboral						P-valor
	Sí (N=15; 11,03%)			No (N= 121; 88,97%)			
	P25	P50	P75	P25	P50	P75	
QLESQ-salud física	39	54	66	67	77	85	0,000
QLESQ-estado ánimo	60	64	70	78	86	89	0,004
QLESQ-trabajo	60	65	73	73	85	90	0,000
QLESQ-tareas hogar	55	60	73	67	80	85	0,000
QLESQ-Relaciones sociales	59	60	75	66	80	89	0,000
QLESQ-actividades generales	60	66	70	77	82	89	0,000
QLESQ-tiempo libre	45	54	62	67	71	79	0,000
QLESQ-Satisfacción General	50	60	68	75	75	100	0,000

Gráfico 8. QLESQ-Calidad de Vida – Satisfacción y placer en Estrés Laboral (casos) y No Estrés Laboral (controles).

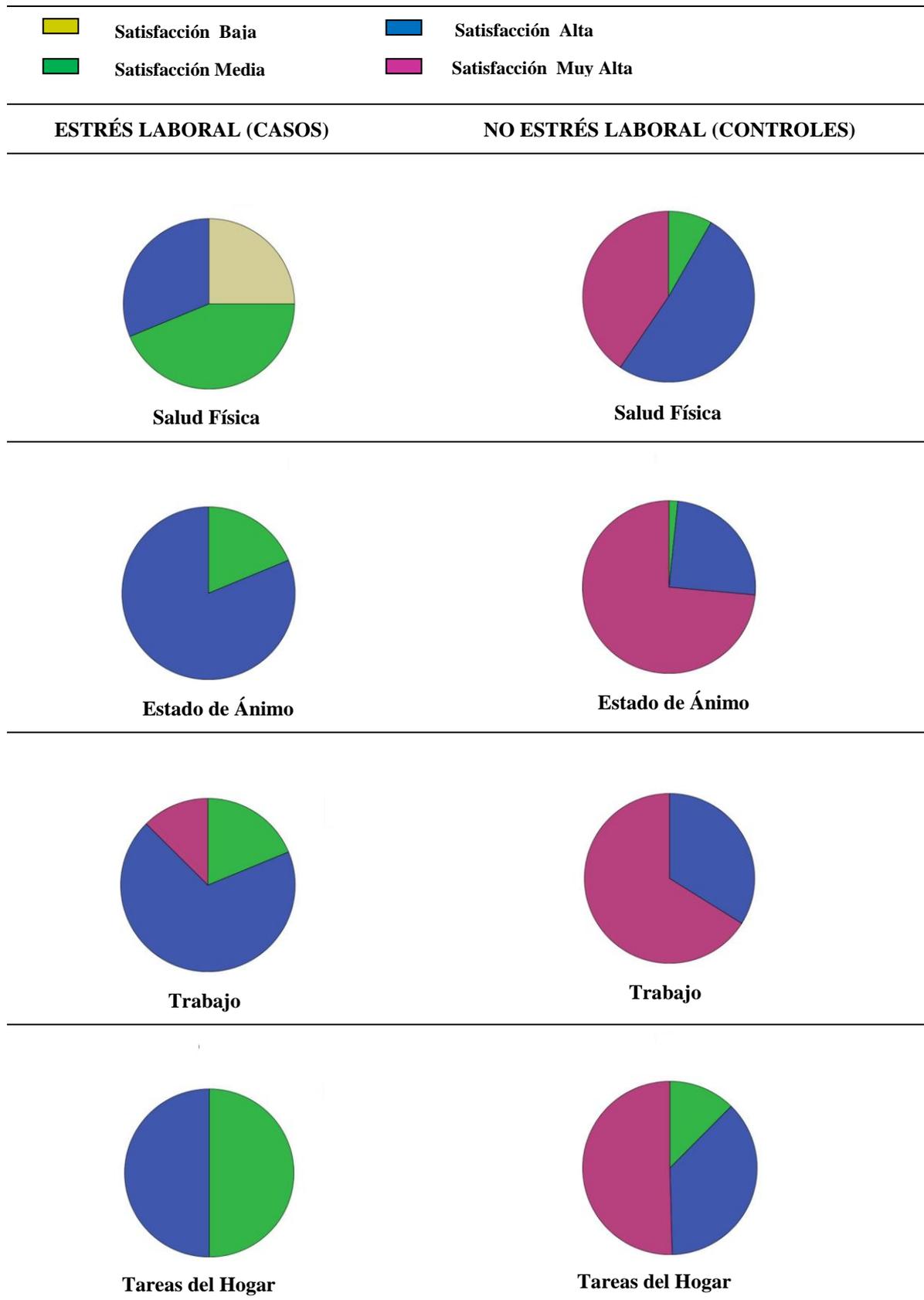
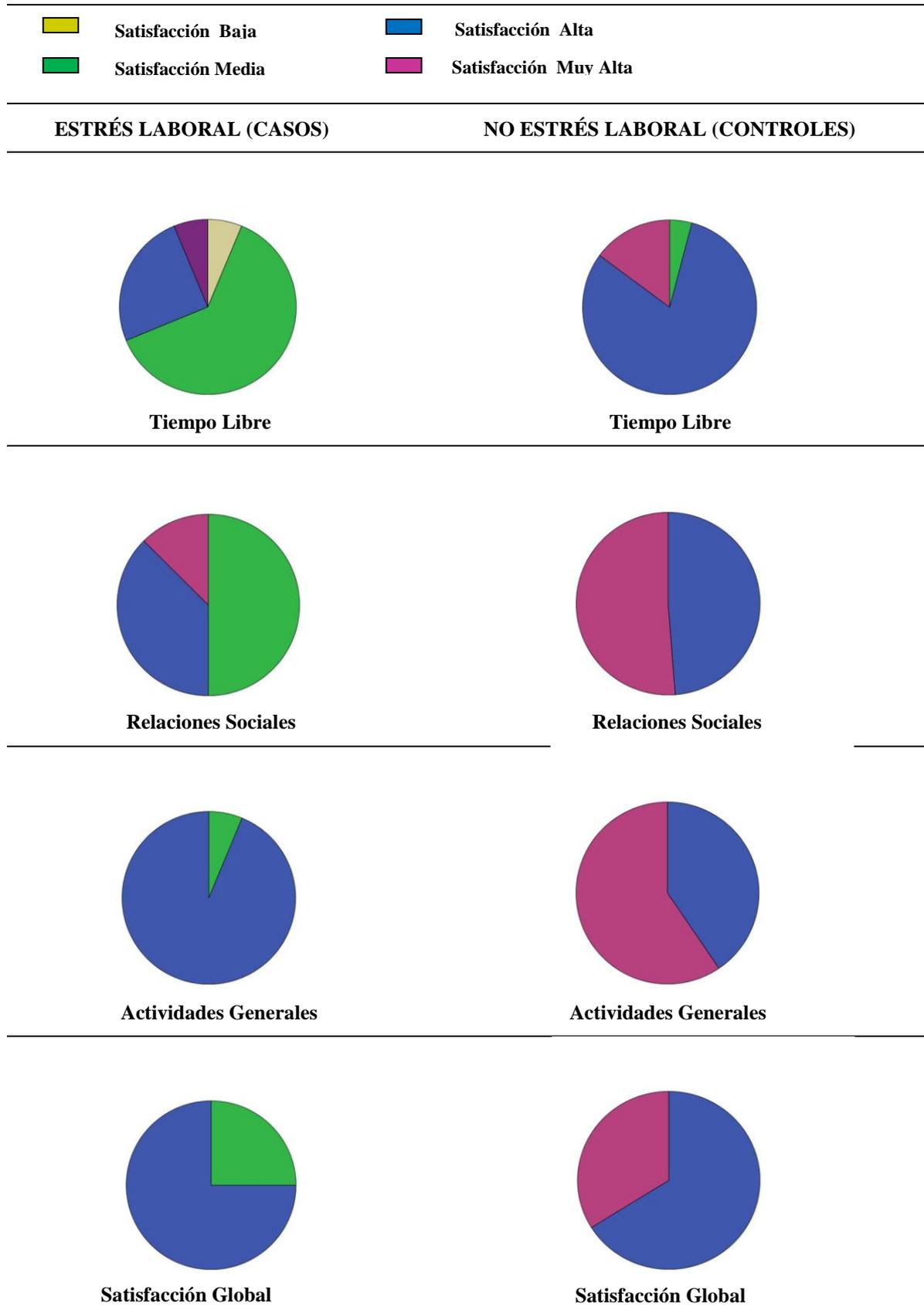


Gráfico 8 (continuación). QLESQ-Calidad de Vida – Satisfacción y placer en Estrés Laboral (casos) y No Estrés Laboral (controles).



Es decir, todas las variables afectivas estudiadas (Ansiedad, Depresión y Calidad de vida), mostraron diferencias significativas entre los casos y controles.

Encontrándose nuestros casos en rangos considerados patológicos en ansiedad medida con el STAI A-E y depresión medida por BDI, reflejando el grado de estrés asociado en los casos.

4.2.6. Análisis Descriptivo y comparativo de las variables de personalidad en los casos y en los controles.

Con respecto a las variables de personalidad (Tabla 18), los resultados del Mach-IV no demostraron diferencias significativas entre los casos y los controles (p-valor= 0,505).

En cuanto a la impulsividad el Barrat, los resultados no mostraron diferencias significativas en ninguna de las subescalas: Impulsividad motora (p-valor= 0,082); Impulsividad cognitiva (p-valor= 0,878); Impulsividad no planeada o Improvisación (p-valor= 0,483), ni en el Barrat total (p-valor= 0,259).

En cuanto a los resultados del Cuestionario BFQ- Personalidad, el Subfactor Dinamismo de la Dimensión Extraversión o Energía mostró percentiles menores en los casos que en los controles con una diferencia significativa (p-valor= 0,014), no siendo significativo el Subfactor Dominancia. Fue significativo el Subfactor Control de Emociones (p-valor <0,001) de la Dimensión Neuroticismo o Estabilidad Emocional que mostró percentiles menores en los casos que en los controles, no siendo significativa la diferencia en el Subfactor Control de Impulsos. El resto de los factores del Cuestionario BFQ, no mostraron ninguna diferencia entre los casos y los controles.

Con respecto al TCI de Cloninger, solo resultaron significativos dentro de la Escala del Temperamento el Subfactor Optimismo-Pesimismo (HA1) de la Dimensión Evitación del Daño (p-valor = 0,028) encontrándose los percentiles 50 y 75 en los casos por encima de los controles y el Subfactor Sociabilidad-Aislamiento (HA3) de la misma Dimensión (p-valor = 0,034) encontrándose los percentiles 25, 50 y 75 en los casos por encima de los controles, demostrando menor apoyo social.

Tabla 18. Descripción y Comparación variables personalidad en casos y controles

	Estrés laboral						P-valor
	Si (N=15; 11,03%)			No (N= 121; 88,97%)			
	P25	P50	P75	P25	P50	P75	
MACH-IV	62	66	70	58,5	62	70	0,505
IMPULSIVIDAD BARRAT							
<i>Impulsividad motora de Barrat</i>	12	14	17	8	12	15	0,082
<i>Impulsividad Cognitiva de Barrat</i>	9	16	19	10	14	16	0,878
<i>Improvisación de Barrat</i>	8	15	19	6,5	9	13,5	0,483
<i>Barrat total</i>	30	45	54	27	36	43	0,259
CUESTIONARIO “BIG FIVE” (BFQ)							
BFQ-E (punt T) Energía	40	47	50	43	50	56,5	0,055
BFQ-Di	43	47	50	44	51	60	0,014
BFQ-Do	37	47	54	42,5	49	56	0,492
BFQ-A (punt T) Afabilidad	49	56	60	51	57	63	0,160
BFQ-Cp	47	56	60	53	58	64,5	0,356
BFQ-Co	44	53	54	49,5	54	63	0,076
BFQ-T (punt T) Tesón	47	53	71	50	56	63	0,061
BFQ-Es	43	50	73	46	54	63	0,860
BFQ-Pe	49	54	57	51	56	61,5	0,080
BFQ-EE (punt T) Estabilidad Emocional	46	51	56	49	56	60	0,288
BFQ-Ce	42	47	54	49	54	61,5	0,000
BFQ-Ci	49	56	60	50,5	56	60	0,672
BFQ-AM (punt T) Apertura Mental	46	54	58	49	57	63	0,424
BFQ-Ac	49	54	66	53	57	63	0,160
BFQ-Ae	42	49	57	48	54	59	0,122
BFQ-D (punt T) Distorsión	40	43	51	40	47	54	0,451
INVENTARIO DE TEMPERAMENTO Y CARÁCTER DE CLONINGER (TCI)							
ESCALAS DEL TEMPERAMENTO							
BUSQUEDA DE NOVEDADES (NS)							
• <i>Retraimiento-exploracion (NS1)</i>	6	7	8	6	7	8	0,927
• <i>Reflexion-Impulsividad (NS2)</i>	1	3	8	1	3	4	0,102
• <i>Ahorro-Gasto (NS3)</i>	4	5	7	3,5	5	5	0,977
• <i>Reglamentacion-Improvisacion (NS4)</i>	3	4	5	3	4	5	0,880
TOTAL BUSQUEDA DE NOVEDADES (NS)	13	20	25	15	19	21	0,779

EVITACION DEL DAÑO (Riesgo) HA								
• Optimismo-Pesimismo (HA1)	2	5	6	2	4	5,5	0,028	
• Seguridad-Incertidumbre (HA2)	4	5	7	4	4	5	0,253	
• Sociabilidad-Aislamiento (HA3)	3	5	6	2	4	5	0,034	
• Fortaleza-Debilidad (HA4)	2	4	5	2	3	4,5	0,784	
TOTAL EVITACION DEL DAÑO (Riesgo) HA	11	19	21	12	15	19	0,132	
DEPENDENCIA DE LA RECOMPENSA (RD)								
• Dureza-Sensibilidad (RD1)	7	9	9	6	8	9	0,593	
• Desapego-Apego (RD3)	6	6	7	5	6	7	-	
• Independencia-Dependencia (RD4)	3	4	5	3	4	5	0,985	
TOTAL DEPENDENCIA DE LA RECOMPENSA	16	19	20	16	18	20	0,662	
RDP SUBFACTOR PERSISTENCIA (P)	4	5	6	4	6	7	0,672	
ESCALAS DEL CARÁCTER								
AUTODIRECCION (S)								
• Externalización-Internalización (S1)	6	7	8	7	7	8	0,267	
• Erratico-Finalista (S2)	6	6	7	6	7	8	0,695	
• Pasividad-Iniciativa (S3)	3	4	5	4	4	5	0,302	
• Auto-superación-Auto-aceptación (S4)	6	9	10	6	8	10	0,983	
• Autocrítica-Autoconfianza (S5)	7	9	10	9	10	11	0,165	
TOTAL AUTODIRECCION (S)	27	35	37	34	36	39	0,133	
COOPERACIÓN (C)								
• Rechazo-Aceptación (C1)	6	7	8	7	7	8	0,285	
• Desinterés-Empatía (C2)	5	6	6	5	6	6	0,681	
• Distanciamiento-Adhesión (C3)	6	6	7	6	7	8	0,422	
• Reclamación-Perdón (C4)	7	9	9	8	8	9	0,705	
• Oportunismo-Obligación (C5)	7	7	8	7	8	8	0,624	
TOTAL COOPERACION (C)	33	34	37	35	36	38	0,914	
AUTOTRASCENDENCIA (ST)								
• Realismo-Abstracción (ST1)	4	5	7	3	5	6	0,502	
• Diferenciación-Identificación (ST2)	2	3	4	1	3	4	0,270	
• Racionalismo-Espiritualidad (ST3)	2	4	6	3	4	5	0,931	
TOTAL AUTOTRASCENDENCIA (ST)	10	13	14	8	12	15	0,161	

Tabla 18. Descripción y Comparación de las variables de personalidad en Casos y Controles.

4.2.7. Análisis Descriptivo y comparativo de las variables genéticas en los casos y en los controles.

En el estudio de “genes candidatos” en los que el sistema dopaminérgico se encuentra involucrado se aconseja realizarlos estratificando por sexo, por lo que a continuación los resultados se dan en función del sexo.

Análisis de las variables genéticas (Tabla 19), en cuanto al Taq1A no encontramos diferencias significativas entre los casos y controles, tampoco referido en cuestión del sexo con respecto a estrés laboral.

En cuanto al genotipo del polimorfismo Val158Met del gen COMT, entre los casos y los controles encontramos diferencias significativas en los hombres en cuanto a la distribución de las tres variantes poligénicas (AA/MM, GG/VV y GA/VM) p-valor= 0,016. No existe diferencia significativa entre las mujeres casos y controles.

En cuanto al polimorfismo C957T del gen DRD2, entre los casos y los controles encontramos diferencias significativas en las mujeres en cuanto a la distribución de las tres variantes poligénicas (CC, CT y TT) p-valor= 0,036. No existe diferencia significativa entre los hombres casos y controles.

Tabla 19. Descripción y Comparación variables genéticas por sexo en los casos y controles

			Estrés Laboral		p-valor
			Si (N = 15; 11,03%)	No (N= 121; 88,97%)	
Taq1A (N;%)	Hombres	(A2) CC	3 (50)	27 (73)	0,189
		(A1+) CT	2 (33,3)	9 (24,3)	
		(A1+) TT	1 (16,7)	1 (2,7)	
	Mujeres	(A2) CC	8 (88,9)	59 (70,2)	0,587
		(A1+) CT	1 (11,1)	22 (26,2)	
		(A1+) TT	0 (0)	3 (3,6)	
ComtVal158Met (N; %)	Hombres	AA (VV)	4 (66,7)	7 (18,9)	0,016
		GG (MM)	2 (33,3)	13 (35,1)	
		GA (MV)	0 (0)	17 (45,9)	
	Mujeres	AA (VV)	1 (11,1)	20 (23,3)	0,360
		GG (MM)	4 (44,4)	18 (21,4)	
		GA (MV)	4 (44,4)	46 (54,8)	
C957T (N;%)	Hombres	CC	2 (33,3)	11 (29,7)	1,000
		CT	3 (50)	17 (45,9)	
		TT	1 (16,7)	9 (24,3)	
	Mujeres	CC	6 (66,7)	24 (28,6)	0,036
		CT	3 (33,3)	35 (41)	
		TT	0 (0)	25 (29,8)	

4.3. COMPARACIÓN ANTES-DESPUÉS DE LAS VARIABLES AFECTIVAS

Descartando normalidad para nuestras variables afectivas, se utilizó en el análisis el estadístico de Rangos de Wilcoxon. En esta medida no está incluida la variable dependiente “estrés laboral”.

Con respecto a la Calidad de Vida, solo la escala de satisfacción con el trabajo a los 6 meses difiere de la media al inicio del contrato $W = -2,136$ ($p = 0,033$).

Con respecto a la Depresión medida con el BDI, no existen diferencias en las medias al inicio del contrato y a los 6 meses y con respecto a la ansiedad, la Ansiedad medida como Estado tampoco encuentra diferencias en las medias, sin embargo es estadísticamente significativa ($p = 0,007$) la ansiedad medida como rasgo, $W = -2,696$.

4.4. CORRELACIONES VARIABLES AFECTIVAS AL INICIO DEL CONTRATO CON EL ESTRÉS LABORAL A LOS 6 MESES

Para el análisis de correlación se utilizó el estadístico rho de Spearman con la variable dependiente “estrés laboral” con el siguiente resultado:

Todas las variables afectivas correlacionan con el estrés, las que mejor correlacionan son la Depresión medida con BDI con Buena Correlación: $r = 0,694$ ($p < 0,001$) $r^2 = 0,48$ y la variable STAI-Estado que también tiene una Buena correlación: $r = 0,604$ ($P < 0,001$) $r^2 = 0,36$. La variable STAI-Rasgo posee una Moderada correlación: $r = 0,580$ ($P < 0,001$) $r^2 = 0,34$.

Con respecto a las variables de calidad de vida todas correlacionan de forma inversa, la correlación es Moderada en las variables: estado de ánimo: $r = -0,568$ ($p < 0,001$) $r^2 = 0,32$; actividades generales: $r = -0,522$ ($p < 0,001$) $r^2 = 0,27$; casa: $r = -0,519$ ($p < 0,001$) $r^2 = 0,27$; salud física $r = -0,502$ ($p < 0,001$) $r^2 = 0,25$; trabajo: $r = -0,483$ ($p < 0,001$) $r^2 = 0,23$; relaciones sociales: $r = -0,446$ ($p < 0,001$) $r^2 = 0,20$ y satisfacción general: $r = -0,416$ ($p < 0,001$) $r^2 = 0,17$. La variable tiempo libre tiene una escasa correlación: $r = -0,260$ ($p = 0,002$) $r^2 = 0,07$.

“Factores genéticos y de personalidad de vulnerabilidad/protección al estrés en una muestra de médicos internos residentes. Aplicación desde la prevención de riesgos laborales”

Por lo que podemos decir que a mayor estrés mayor depresión, el estrés predice en el 48% de los casos la depresión en las que se den las circunstancias estresantes.

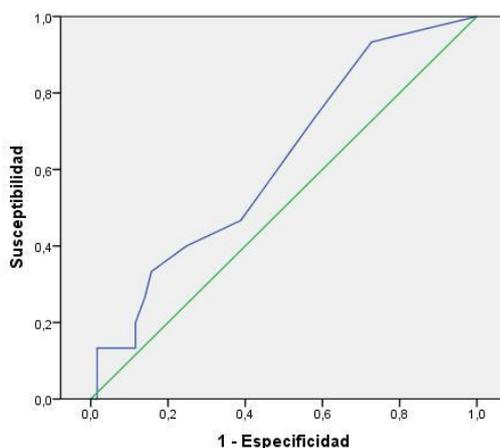
A mayor estrés mayor nivel de estado de ansiedad, el estrés predice en un 36% de los casos el estado de ansiedad y podemos decir que a mayor estrés mayor rasgo de ansiedad es decir, el estrés predice la ansiedad como rasgo en el 32% de las ocasiones en las que se den las circunstancias estresantes. En los gráficos 9 y 10 se observan las correlaciones con el área bajo la curva (c).

Tabla 20. Coeficiente rho de Spearman (r) y coeficiente de determinación (r²) de las variables afectivas y el estrés a los 6 meses.

	Coeficiente rho Spearman r	p-valor	Coeficiente de determinación r²
Depresión (BDI)	0,694	0,000	0,48
STAI-Estado	0,604	0,000	0,36
STAI-Rasgo	0,580	0,000	0,34
QLESQ-salud física	-0,502	0,000	0,25
QLESQ-estado ánimo	-0,568	0,000	0,32
QLESQ-trabajo	-0,483	0,000	0,23
QLESQ-tareas del hogar	-0,519	0,000	0,27
QLESQ-relaciones sociales	-0,446	0,000	0,20
QLESQ-tiempo libre	-0,260	0,002	0,07
QLESQ-actividades generales	-0,522	0,000	0,27
QLESQ-satisfacción global	-0,416	0,000	0,17

El estrés correlaciona de forma inversa con todas las variables de la calidad de vida, podemos decir que a mayor estrés peor calidad de vida. Así el estrés predice en un 32% el bajo estado de ánimo, en un 27% la baja calidad en las actividades generales, en un 27% la baja satisfacción con las actividades de la casa, en un 25% la baja satisfacción con la salud física, en un 23% la baja satisfacción en el trabajo, en un 20% la baja satisfacción con las relaciones sociales, en un 17% baja satisfacción general y en un 7% la baja satisfacción con el tiempo libre. En los gráficos 11-18 se observan las correlaciones con el área bajo la curva (c).

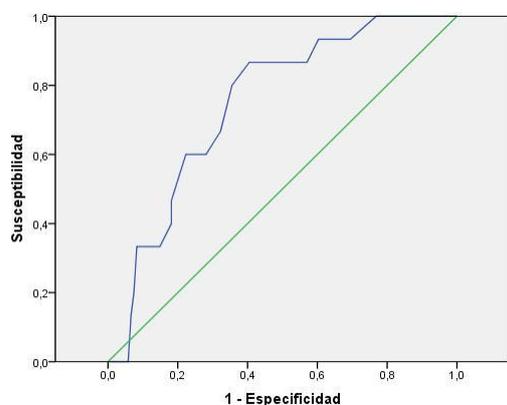
Gráfico 9. Correlación Depresión basal en los casos (estrés laboral). Área bajo la curva (c).



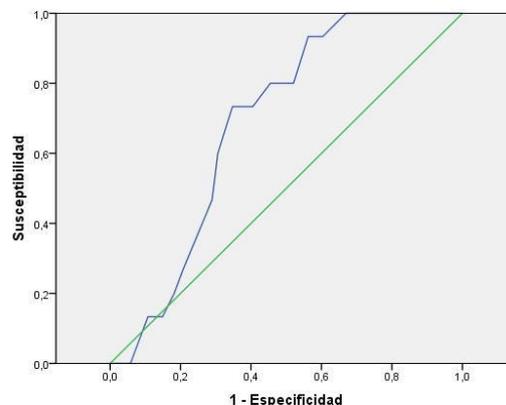
Correlación depresión basal en los casos. Área bajo la curva (c) = 0,62

Gráfico 10. Correlación Estado y Rasgo de Ansiedad basal en los casos (estrés laboral).

Área bajo la curva (c).



Correlación Ansiedad Estado (STAI-E) en los casos. Área bajo la curva (c) = 0,748



Correlación Rasgo de Ansiedad (STAI-R) en los casos. Área bajo la curva (c) = 0,689

Gráfico 11. Correlación Salud Física basal en los casos (estrés laboral). Área bajo la curva (c).

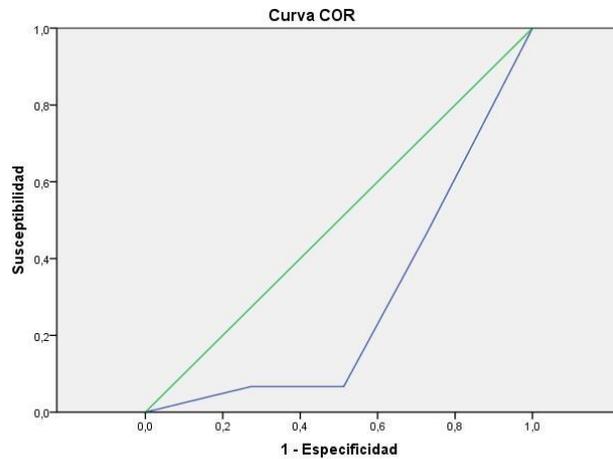


Gráfico 12. Correlación Estado de Ánimo basal en los casos (estrés laboral). Área bajo la curva (c).

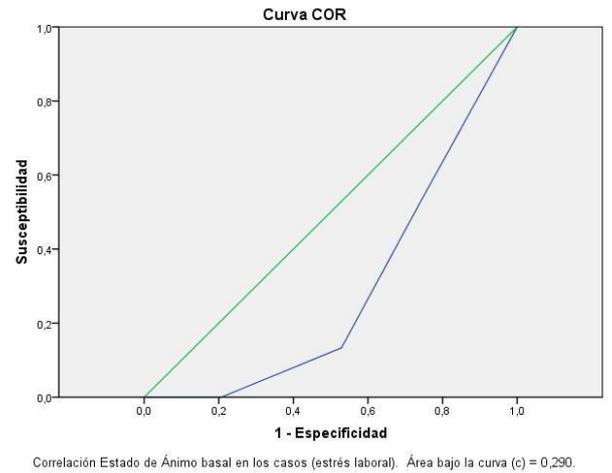


Gráfico 13. Correlación Trabajo basal en los casos (estrés laboral). Área bajo la curva (c).

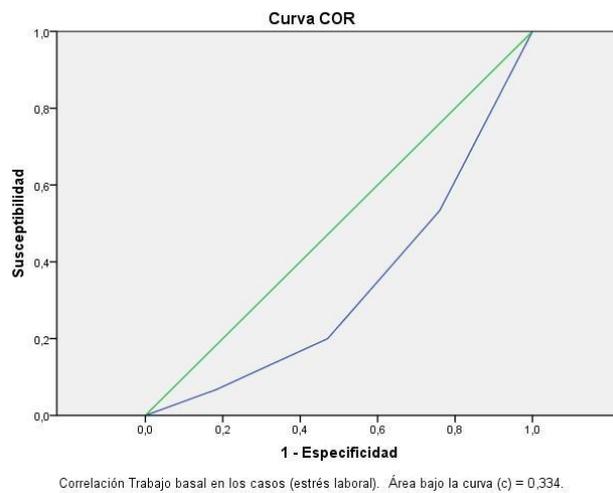


Gráfico 14. Correlación Tareas del Hogar basal en los casos (estrés laboral). Área bajo la curva (c).

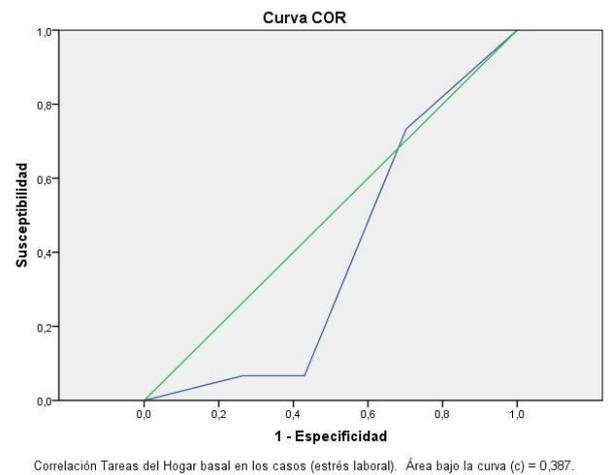


Gráfico 15. Correlación Relaciones Sociales basal en los casos (estrés laboral). Área bajo la curva (c).

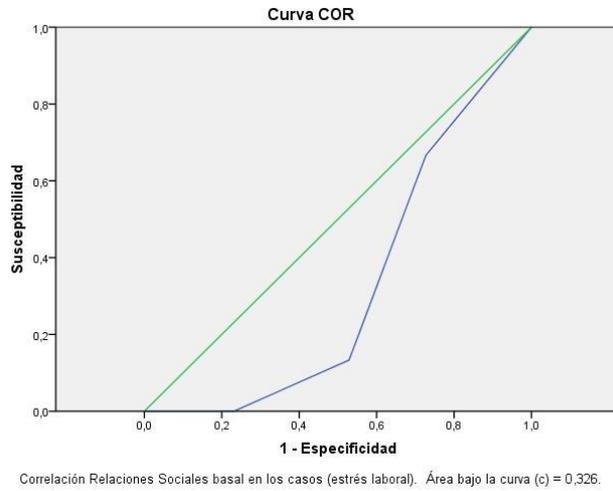


Gráfico 16. Correlación Tiempo Libre basal en los casos (estrés laboral). Área bajo la curva (c).

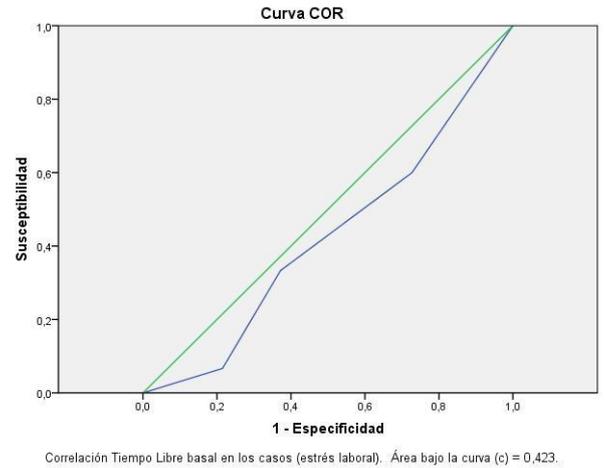


Gráfico 17. Correlación Actividades Generales basal en los casos (estrés laboral). Área bajo la curva (c).

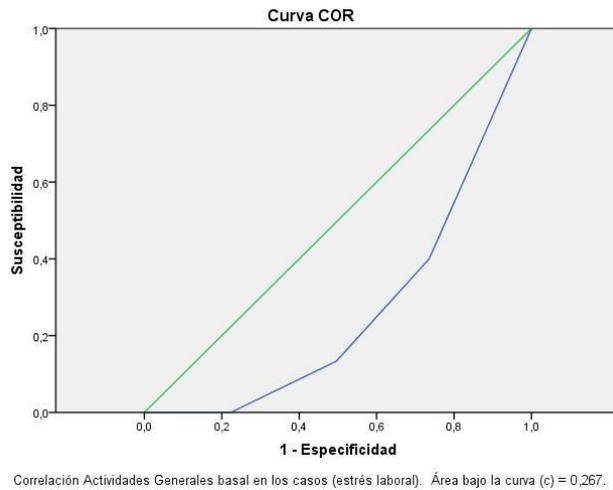
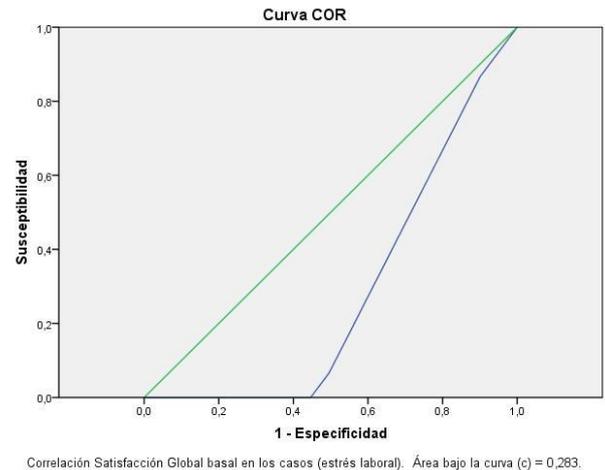


Gráfico 18. Correlación Satisfacción Global basal en los casos (estrés laboral). Área bajo la curva (c).



4.5. ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN Y RIESGO ESTRATIFICADO POR SEXO EN LOS CASOS Y CONTROLES

Debido a que algunas de las distribuciones genéticas y de personalidad con respecto a los casos y controles son significativamente diferentes entre hombres y mujeres y tras confirmar con el test de independencia condicional que el sexo se presenta como sesgo de confusión, en esta parte del estudio se decidió estratificar la muestra por sexo, estableciendo dos modelos (Modelo 1: Hombre y Modelo 2: Mujer).

Se obtuvo el OR para cada una de las variables mediante regresión logística introduciendo como variable dependiente el estrés laboral.

Las variables que en la literatura presentan un punto de corte se dicotomizaron y manejaron como variables cualitativas y el resto como variables cuantitativas.

4.5.1. ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN Y RIESGO CASOS Y CONTROLES. MODELO 1: HOMBRE

4.5.1.1. Análisis de Asociación y Riesgo de las variables socio-demográficas en los casos y en los controles.

Con respecto a las variables socio-demográficas (Tabla 21), en el análisis estratificado por sexo en los hombres entre casos y controles, solo se obtuvo algo significativo la edad mayor a 26 años (p -valor = 0,05) como factor de protección, OR de 0,156 con un IC_{95%}: 0,024; 1,001. No se pudo calcular el OR de estado civil ni de lugar de residencia ya que todos los casos eran solteros y todos los casos vivían en medio urbano.

Tabla 21. Asociación y Riesgo variables socio-demográficas en casos y controles en hombres

	Intervalo de Confianza 95%			
	Odds Ratio	p-valor	inferior	superior
Edad (>26 años)	0,156	0,05	0,024	1,001
Nacionalidad (español/extranjero)	0,176	0,135	0,022	1,395
Estado Civil	-	-	-	-
Convivencia (familia de origen/otros)	0,588	0,678	0,096	3,617
Lugar de residencia	-	-	-	-

4.5.1.2. *Análisis de Asociación y Riesgo de las variables profesionales en los casos y en los controles.*

Con respecto a las variables profesionales (Tabla 22). En el análisis estratificado por sexo en los hombres entre casos y controles, no se obtuvo ningún resultado significativo.

Tabla 22. Asociación y Riesgo variables profesionales en casos y controles en hombres

	Intervalo de Confianza 95%			
	Odds Ratio	p-valor	inferior	superior
Nº Orden MIR	1,000	0,461	0,999	1,000
Especialidad (Médica/Otras)	1,312	0,758	0,233	7,384
Especialidad elegida = Especialidad deseada	0,741	0,750	0,117	4,691

4.5.1.3. *Análisis de Asociación y Riesgo de las variables de antecedentes médicos personales en los casos y en los controles.*

Con respecto a los antecedentes médicos (Tabla 23). En el análisis estratificado por sexo en los hombres entre casos y controles, no se obtuvo ningún resultado significativo. No se pudo calcular el OR de los antecedentes psiquiátricos personales ya que ningún caso los tenía (solo tres controles tenían antecedente psiquiátrico personal y en todos ellos se debió a un trastorno por déficit de atención en la infancia).

“Factores genéticos y de personalidad de vulnerabilidad/protección al estrés en una muestra de médicos internos residentes. Aplicación desde la prevención de riesgos laborales”

Tabla 23. Asociación variables antecedentes médicos personales en casos y controles en hombres

	Intervalo de Confianza 95%			
	Odds Ratio	p-valor	inferior	superior
Antecedentes Psiquiátricos personales	-	-	-	-
Consumo de tabaco actual	0,242	0,163	0,033	1,772
Antecedentes parentales Psiquiátricos	1,607	0,683	0,165	15,627

4.5.1.4. *Análisis de Asociación y Riesgo de las variables afectivas en los casos y en los controles.*

Con respecto a las variables afectivas (Tabla 24). En el análisis estratificado por sexo en los hombres entre casos y controles, con respecto a los resultados obtenidos a la firma del contrato como valor predictivo, solo se obtuvo algo significativa la Ansiedad medida como Estado (p-valor = 0,033), con un valor de OR de 6,4 y un IC_{95%}: 0,999; 40,998. Es decir, el tener un Estado de Ansiedad alto en los hombres, es un factor de riesgo para padecer estrés laboral, siendo 6,4 veces más frecuente desarrollar estrés laboral en los hombres que tienen elevado el estado de ansiedad medido con el STAI-E al inicio del contrato (firma del contrato) que en los que no lo tienen.

Tabla 24. Asociación y Riesgo variables afectivas a la firma del contrato en casos y controles en hombres

	Intervalo de Confianza 95%			
	Odds Ratio	p-valor	inferior	superior
STAI-AE	6,4	0,033	0,999	40,998
STAI-AR	1,89	0,490	0,490	11,64
BDI	0,441	0,513	0,380	5,113
QLESQ-Salud Física	0,948	0,147	0,883	1,018
QLESQ-Estado de Ánimo	0,975	0,494	0,908	1,047
QLESQ-Trabajo	0,968	0,393	0,901	1,041
QLESQ-Tareas Hogar	0,963	0,242	0,904	1,025
QLESQ-Tiempo Libre	0,991	0,826	0,922	1,066
QLESQ-Relaciones Sociales	0,965	0,439	0,884	1,054
QLESQ-Actividades Generales	0,943	0,218	0,859	1,035
QLESQ-Satisfacción General	0,968	0,306	0,911	1,029

4.5.1.5. Análisis de Asociación y Riesgo de las variables de personalidad en los casos y en los controles

Con respecto a las variables de personalidad (Tabla 25 y 26). En el análisis estratificado por sexo en los hombres entre casos y controles, solo se obtuvo una diferencia significativa el Subfactor “Control de Emociones” de la dimensión “Estabilidad Emocional” o *Neuroticismo* del BFQ (p-valor = 0,012), por lo que tener una puntuación baja (por debajo de 50) en este subfactor, se establece como Factor de Riesgo, siendo este factor de exposición una condición que incrementa en 9,6 veces la probabilidad de padecer estrés laboral a los seis meses del inicio de la residencia frente a los hombres que puntúan superior (OR= 9,600, IC_{95%}: 1,363; 67,596).

O lo que es lo mismo, tener un buen control de emociones (puntuar por encima de 50) confiere una protección del 89,6% a los hombres frente al estrés laboral con un intervalo de confianza entre el 26,7% y el 98,5% de los casos (OR= 0,104; IC_{95%}: 0,015; 0,733).

Tabla 25. Asociación y Riesgo variables de personalidad en casos y controles en hombres

	Odds Ratio	p-valor	Intervalo de Confianza 95%	
			inferior	superior
MACH-IV	0,985	0,755	0,899	1,080
IMPULSIVIDAD BARRAT				
<i>Impulsividad motora de Barrat</i>	7,333	0,082	0,776	69,236
<i>Impulsividad Cognitiva de Barrat</i>	0,761	0,758	0,135	4,286
<i>Improvisación de Barrat</i>	1,894	0,490	0,308	11,643
<i>Barrat total</i>	0,473	0,420	0,077	2,910
CUESTIONARIO “BIG FIVE” (BFQ)				
BFQ-E (punt T) Energía	0,656	1,000	0,107	4,041
BFQ-Di	0,536	0,666	0,084	3,397
BFQ-Do	0,283	0,377	0,029	2,744
BFQ-A (punt T) Afabilidad	1,012	0,812	0,914	1,120
BFQ-Cp	1,033	0,556	0,925	1,155
BFQ-Co	0,900	1,000	0,139	5,844
BFQ-T (punt T) Tesón	0,643	0,637	0,100	4,113
BFQ-Es	1,053	1,000	0,164	6,776
BFQ-Pe	1,905	1,000	0,192	18,928
BFQ-EE (punt T) Estabilidad Emocional	0,276	0,164	0,046	1,638
BFQ-Ce	0,104	0,012	0,015	0,733
BFQ-Ci	0,577	0,546	0,049	6,734
BFQ-AM (punt T) Apertura Mental	1,176	1,000	1,033	1,340
BFQ-Ac	6,800	0,171	3,027	15,278
BFQ-Ae	0,261	0,162	0,042	1,635
BFQ-D (punt T) Distorsión	0,293	0,386	0,031	2,769

Tabla 26. Asociación y Riesgo variables de personalidad en casos y controles en hombres (Continuación)

	Intervalo de Confianza 95%			
	Odds Ratio	p-valor	inferior	superior
INVENTARIO DE TEMPERAMENTO Y CARÁCTER DE CLONINGER (TCI)				
ESCALAS DEL TEMPERAMENTO				
BUSQUEDA DE NOVEDADES (NS)				
• <i>Retraimiento-exploracion (NS1)</i>	1,35	0,750	0,213	8,551
• <i>Reflexion-Impulsividad (NS2)</i>	0,642	0,641	0,100	4,113
• <i>Ahorro-Gasto (NS3)</i>	3,043	0,332	0,321	28,803
• <i>Reglamentacion-Improvisacion (NS4)</i>	1,181	0,859	0,188	7,426
TOTAL BUSQUEDA DE NOVEDADES (NS)	1,055	0,951	0,880	5,925
EVITACION DEL DAÑO (Riesgo) HA				
• <i>Optimismo-Pesimismo (HA1)</i>	0,321	0,208	0,054	1,882
• <i>Seguridad-Incertidumbre (HA2)</i>	0,321	0,208	0,054	1,882
• <i>Sociabilidad-Aislamiento (HA3)</i>	1,7	0,567	0,276	10,453
• <i>Fortaleza-Debilidad (HA4)</i>	0,380	0,298	0,061	2,345
TOTAL EVITACION DEL DAÑO (Riesgo) HA	0,061	0,574	0,107	3,442
DEPENDENCIA DE LA RECOMPENSA (RD)				
• <i>Dureza-Sensibilidad (RD1)</i>	0,821	0,832	0,132	5,083
• <i>Independencia-Dependencia (RD4)</i>	1,041	0,965	0,166	6,504
TOTAL DEPENDENCIA DE LA RECOMPENSA sin factor PERSISTENCIA	0,656	0,650	0,106	4,041
RDP SUBFACTOR PERSISTENCIA (P)	0,656	0,650	0,106	4,041

ESCALAS DEL CARÁCTER**AUTODIRECCION (S)**

• <i>Externalización- Internalización (S1)</i>	8,75	0,055	0,953	80,259
• <i>Pasividad-Iniciativa (S3)</i>	2,142	0,428	0,324	14,131
• <i>Autocritica- Autoconfianza (S5)</i>	0,725	0,783	0,073	7,125
TOTAL AUTODIRECCION (S)	1,033	0,978	0,101	10,495

COOPERACIÓN (C)

• <i>Rechazo-Aceptación (C1)</i>	4,125	0,163	0,564	30,159
• <i>Distanciamiento- Adhesión (C3)</i>				
• <i>Reclamación-Perdón (C4)</i>	1,555	0,641	0,243	9,953
• <i>Oportunismo- Obligación (C5)</i>	1,033	0,978	0,101	10,495

**AUTOTRASCENDENCIA
(ST)**

• <i>Realismo-Abstracción (ST1)</i>	0,380	0,298	0,061	2,345
• <i>Diferenciación- Identificación (ST2)</i>	0,304	0,201	0,049	1,883
TOTAL AUTOTRASCENDENCIA (ST)	0,846	0,859	0,134	5,316

4.5.1.6. Análisis de Asociación y Riesgo de las variables genéticas en los casos y en los controles

Con respecto a las variables genéticas (Tabla 27). En el análisis estratificado por sexo en los hombres entre casos y controles se dicotomizaron los alelos de cada gen y, se obtuvo significación estadística en polimorfismo Val158Met del gen COMT en el alelo poligénico AA (p-valor= 0,026) estableciéndose como factor de riesgo, siendo este factor de exposición una condición que incrementa en 8,6 veces la probabilidad de padecer estrés laboral a los seis meses del inicio de la residencia en los hombres que tienen la variante de baja actividad (Met/Met o AA) del polimorfismo Val158Met del gen COMT en comparación con los que no poseen esta variante genética (OR= 8,571, IC_{95%}: 1,300; 56,525).

O lo que es lo mismo, el no tener la variante de baja actividad del gen COMT (Met/Met o AA) del polimorfismo Val158Met del gen COMT se considera Factor de Protección con un OR de 0,116 y un IC_{95%}: 0,017; 0,077. Por lo que el No poseer el alelo poligénico Met/Met o AA en el polimorfismo Val158Met del gen COMT confiere una protección del 88,4% a los hombres frente al estrés laboral con un intervalo de confianza entre el 92% y el 98%.

No se obtuvo significación para el resto de los polimorfismos del gen Taq1A ni C957T.

Tabla 27. Asociación y Riesgo variables genéticas en casos y controles en hombres

	Odds Ratio	p-valor	Intervalo de Confianza 95%	
			inferior	superior
Taq1 (A1+/ A2)	0,370	0,345	0,063	2,146
ComtVal158Met (MM/VM;VV)	8,571	0,026	1,300	56,525
C957T (CC/CT;TT)	0,846	0,859	0,134	5,316

4.5.2. ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN Y RIESGO CASOS Y CONTROLES.

MODELO 2: MUJER

4.5.2.1. Análisis de Asociación y Riesgo de las variables socio-demográficas en los casos y en los controles

Con respecto a las variables socio-demográficas (Tabla 28). En el análisis estratificado por sexo en las mujeres entre casos y controles, no se obtuvo ningún resultado significativo. No se pudo calcular el OR de estado civil ni de lugar de residencia ya que todos los casos eran solteras y todos los casos vivían en medio urbano.

Tabla 28. Asociación y Riesgo variables sociodemográficas en casos y controles en mujeres

	Intervalo de Confianza 95%			
	Odds Ratio	p-valor	inferior	superior
Edad (>26 años)	2,029	0,518	0,237	17,354
Nacionalidad (español/extranjero)	0,506	0,467	0,052	4,885
Estado Civil	-	-	-	-
Convivencia (familia de origen/otros)	2,541	0,294	0,595	10,845
Lugar de residencia	-	-	-	-

4.5.2.2. Análisis de Asociación y Riesgo de las variables profesionales en los casos y en los controles

Con respecto a las variables profesionales (Tabla 29). En el análisis estratificado por sexo en las mujeres entre casos y controles, no se obtuvo ningún resultado significativo.

Tabla 29. Asociación y Riesgo variables profesionales en casos y controles en mujeres

	Intervalo de Confianza 95%			
	Odds Ratio	p-valor	inferior	superior
Nº Orden MIR	0,999	0,548	0,999	1,000
Especialidad (Médica/Otras)	0,131	0,061	0,015	1,094
Especialidad elegida = Especialidad deseada	1,464	0,729	0,168	12,717

4.5.2.3. *Análisis de Asociación y Riesgo de las variables de antecedentes médicos personales en los casos y en los controles*

Con respecto a los antecedentes médicos (Tabla 30). En el análisis estratificado por sexo en las mujeres entre casos y controles, no se obtuvo ningún resultado significativo. No se pudo calcular el OR de los antecedentes psiquiátricos personales ya que ningún caso los tenía (solo tres controles tenían antecedente psiquiátrico personal y en todos ellos se debió a un trastorno por déficit de atención en la infancia)

Tabla 30. Asociación y Riesgo variables antecedentes médicos personales en casos y controles en mujeres

	Intervalo de Confianza 95%			
	Odds Ratio	p-valor	inferior	superior
Antecedentes Psiquiátricos personales	-	-	-	-
Consumo de tabaco actual	0,625	0,532	0,143	2,729
Antecedentes parentales Psiquiátricos	4,218	0,185	0,502	35,387

4.5.2.4. *Análisis de Asociación y Riesgo de las variables afectivas en los casos y en los controles*

Con respecto a las variables afectivas (Tabla 31). En el análisis estratificado por sexo en las mujeres entre casos y controles, con respecto a los resultados obtenidos a la firma del contrato como valor predictivo, se obtuvieron como significativas las variables satisfacción con:

- La “salud física” al inicio del contrato con respecto a las mujeres casos y controles ($p=0,049$) con un OR de 0,939 y un IC_{95%}: 0,882; 0,999, por lo que tener unos valores de inicio (al inicio del contrato) en satisfacción con la “salud física” altos en la escala del QLESQ confiere una protección a las mujeres del 6,1% a desarrollar estrés laboral a los 6 meses del inicio de la residencia, con un intervalo de confianza entre el 0,1% y el 11,8% de los casos.

- La variable “estado de ánimo” ($p=0,010$) con un OR de 0,918 y un IC_{95%}: 0,860; 0,979, por lo que tener unos valores de inicio (al inicio del contrato) satisfacción con la “estado de ánimo” altos en la escala del QLESQ confiere una protección a las mujeres del 8,2% a desarrollar estrés laboral a los 6 meses del inicio de la residencia, con un intervalo de confianza entre el 2,1% y el 14% de los casos.
- La variable “relaciones sociales” ($p=0,008$) con un OR de 0,911 y un IC_{95%}: 0,850; 0,976, por lo que tener unos valores de inicio (al inicio del contrato) satisfacción con la “relaciones sociales” altos en la escala del QLESQ confiere una protección a las mujeres del 8,9% a desarrollar estrés laboral a los 6 meses del inicio de la residencia, con un intervalo de confianza entre el 2,4% y el 15% de los casos.
- La variable “actividades generales” ($p=0,008$) con un OR de 0,892 y un IC_{95%}: 0,821; 0,970, por lo que tener unos valores de inicio (al inicio del contrato) satisfacción con la “actividades generales” altos en la escala del QLESQ confiere una protección a las mujeres del 10,8% a desarrollar estrés laboral a los 6 meses del inicio de la residencia, con un intervalo de confianza entre el 3% y el 17,9% de los casos.
- La variable “satisfacción general o global” ($p=0,015$) con un OR de 0,946 y un IC_{95%}: 0,905; 0,989, por lo que tener unos valores de inicio (al inicio del contrato) satisfacción con la “satisfacción general o global” altos en la escala del QLESQ confiere una protección a las mujeres del 5,4% a desarrollar estrés laboral a los 6 meses del inicio de la residencia, con un intervalo de confianza entre el 1,1% y el 9,5% de los casos.

Tabla 31. Asociación y Riesgo variables afectivas a la firma del contrato en casos y controles en mujeres

	Odds Ratio	p-valor	Intervalo de Confianza 95%	
			inferior	superior
STAI-AE	3	0,155	0,659	13,643
STAI-AR	2,5	0,231	0,557	11,203
BDI	0,096	0,110	0,005	1,691
QLESQ-Salud Física	0,939	0,049	0,882	0,999
QLESQ-Estado de Ánimo	0,918	0,010	0,860	0,979
QLESQ-Trabajo	0,953	0,139	0,895	1,015
QLESQ-Tareas Hogar	0,985	0,514	0,942	1,030
QLESQ-Tiempo Libre	0,972	0,289	0,924	1,023
QLESQ-Relaciones Sociales	0,911	0,008	0,850	0,976
QLESQ-Actividades Generales	0,892	0,008	0,821	0,970
QLESQ-Satisfacción General	0,946	0,015	0,905	0,989

4.4.2.5. Análisis de Asociación y Riesgo de las variables de personalidad en los casos y en los controles

Con respecto a las variables de personalidad (Tabla 32 y 33). En el análisis estratificado por sexo en las mujeres entre casos y controles, se obtuvieron como significativas:

- El Subfactor “Dinamismo” de la dimensión *Extraversión* o “Energía” del BFQ (p-valor = 0,025), estableciéndose como un Factor de Riesgo, siendo este factor de exposición una condición que incrementa en 6,58 veces la probabilidad de padecer estrés laboral a los seis meses del inicio de la residencia en las mujeres que tienen una puntuación baja en Subfactor “Dinamismo” (por debajo de 50 puntos) frente a las mujeres que puntúan superior (OR= 6,58, IC_{95%}: 1,270; 34,079).

O lo que es lo mismo, ser dinámica y activa es un Factor de Protección con un valor de OR de 0,152 y un IC_{95%}: 0,029; 0,787, por lo que el tener unos valores por encima de 50 en el Subfactor “Dinamismo” de la dimensión *Extraversión* o “Energía” del BFQ confiere una protección en las mujeres del 84,8% frente al estrés laboral con un intervalo de confianza entre el 21,3% y el 97,1% de los casos.

- El Subfactor “Cordialidad” de la dimensión “Afabilidad” del BFQ (p-valor = 0,046), estableciéndose como un Factor de Riesgo, siendo este factor de exposición una condición que incrementa en 4,37 veces la probabilidad de padecer estrés laboral a los seis meses del inicio de la residencia en las mujeres que tienen una puntuación baja en Subfactor “Cordialidad” (por debajo de 50 puntos) frente a las mujeres que puntúan superior (OR= 4,37, IC_{95%}: 1,050; 18,23).

O lo que es lo mismo, ser cordial es un Factor de Protección con un valor de OR de 0,229 y un IC_{95%}: 0,055; 0,953, por lo que el que el tener unos valores por encima de 50 en el Subfactor “Cordialidad” de la dimensión “Afabilidad” del BFQ confiere una protección en las mujeres del 77,1% frente al estrés laboral con un intervalo de confianza entre el 4,7% y el 94,5% de los casos.

- El Subfactor “Perseverancia” de la dimensión “Tesón” del BFQ (p-valor = 0,017), estableciéndose como un Factor de Riesgo, siendo este factor de exposición una condición que incrementa en 6,25 veces la probabilidad de padecer estrés laboral a los seis meses del inicio de la residencia en las mujeres que tienen una puntuación baja en Subfactor “Perseverancia” (por debajo de 50 puntos) frente a las mujeres que puntúan superior (OR= 6,25, IC_{95%}: 1,461; 26,739).

O lo que es lo mismo, ser perseverante es un Factor de Protección con un valor de OR de 0,160 y un IC_{95%}: 0,037; 0,685, por lo que el que el tener unos valores por encima de 50 en el Subfactor “Perseverancia” de la dimensión “Tesón” del BFQ confiere una protección en las mujeres del 84% frente al estrés laboral con un intervalo de confianza entre el 31,5% y el 96,3% de los casos.

- El Subfactor “Control de Emociones” de la dimensión *Neuroticismo* o “Estabilidad Emocional” del BFQ (p-valor = 0,011), estableciéndose como un Factor de Riesgo, siendo este factor de exposición una condición que incrementa en 7,46 veces la probabilidad de padecer estrés laboral a los seis meses del inicio de la residencia en las mujeres que tienen una puntuación baja en el Subfactor “Control de Emociones” (por debajo de 50 puntos) frente a las mujeres que puntúan superior (OR= 7,46, IC_{95%}: 1,435; 38,737).

O lo que es lo mismo, tener un buen control de emociones es un Factor de Protección con un valor de OR de 0,134 y un IC_{95%}: 0,026; 0,697, por lo que el que el tener unos valores por encima de 50 en el Subfactor “Control de Emociones” de la dimensión *Neuroticismo* o “Estabilidad Emocional” del BFQ confiere una protección en las mujeres del 86,6% frente al estrés laboral con un intervalo de confianza entre el 30,3% y el 97,4% de los casos.

- Con respecto al TCI de Cloninger, solo se obtuvo como significativa el subfactor “Sociabilidad-Aislamiento (HA3)” de la dimensión “Evitación del daño” de la Escala del Temperamento (p-valor= 0,006) estableciéndose como un Factor de Riesgo, siendo este factor de exposición una condición que incrementa en 9,86 veces la probabilidad de padecer estrés laboral a los seis meses del inicio de la residencia en las mujeres que tienen una puntuación alta (por encima de la mediana de la distribución) en el Subfactor “Sociabilidad-Aislamiento (HA3)” frente a las mujeres que puntúan bajo (OR= 9,86, IC_{95%}: 1,904; 51,104), es decir menor apoyo social.

O lo que es lo mismo, ser sociable es un Factor de Protección con un valor de OR de 0,101 y un IC_{95%}: 0,019; 0,525 por lo que el que el tener unos valores por debajo del valor de la mediana de la distribución en este subfactor, confiere una protección en las mujeres del 89,9% frente al estrés laboral con un intervalo de confianza entre el 47,5% y el 98,1% de los casos.

Tabla 32. Asociación y Riesgo variables de personalidad en casos y controles en mujeres

	Odds Ratio	p-valor	Intervalo de Confianza 95%	
			inferior	superior
MACH-IV	1,042	0,283	0,966	1,123
IMPULSIVIDAD BARRAT				
<i>Impulsividad motora de Barrat</i>	1,733	0,457	0,406	7,394
<i>Impulsividad Cognitiva de Barrat</i>	1,310	0,701	0,328	5,224
<i>Improvisación de Barrat</i>	1,25	0,752	0,313	4,981
<i>Barrat total</i>	0,55	0,419	0,128	2,345
CUESTIONARIO “BIG FIVE” (BFQ)				
BFQ-E (punt T) Energía	0,214	0,076	0,042	1,093
BFQ-Di	0,152	0,025	0,029	0,787
BFQ-Do	1,118	1,000	0,278	4,507
BFQ-A (punt T) Afabilidad	0,250	0,067	0,060	1,049
BFQ-Cp	0,275	0,087	0,065	1,169
BFQ-Co	0,229	0,046	0,055	0,953
BFQ-T (punt T) Tesón	0,250	0,055	0,061	1,021
BFQ-Es	0,795	0,734	0,197	3,218
BFQ-Pe	0,160	0,017	0,037	0,685
BFQ-EE (punt T) Estabilidad Emocional	0,947	1,000	0,220	4,078
BFQ-Ce	0,134	0,011	0,026	0,697
BFQ-Ci	0,717	0,698	0,163	3,155
BFQ-AM (punt T) Apertura Mental	0,400	0,272	0,100	1,607
BFQ-Ac	0,417	0,245	0,101	1,722
BFQ-Ae	0,352	0,252	0,086	1,438
BFQ-D (punt T) Distorsión	0,900	1,000	0,210	3,860

Tabla 33. Asociación y Riesgo variables de personalidad en casos y controles en mujeres (Continuación)

	Odds Ratio	p-valor	Intervalo de Confianza 95%	
			inferior	superior
INVENTARIO DE TEMPERAMENTO Y CARÁCTER DE CLONINGER (TCI)				
ESCALAS DEL TEMPERAMENTO				
BUSQUEDA DE NOVEDADES (NS)				
• <i>Retraimiento-exploración (NS1)</i>	0,682	0,729	0,078	5,927
• <i>Reflexión-Impulsividad (NS2)</i>	0,301	0,093	0,074	1,222
• <i>Ahorro-Gasto (NS3)</i>	0,441	0,326	0,086	2,256
• <i>Reglamentación-Improvisación (NS4)</i>	1,055	0,942	0,245	4,543
TOTAL BUSQUEDA DE NOVEDADES (NS)	0,7	0,630	0,163	2,990
EVITACION DEL DAÑO (Riesgo) HA				
• <i>Optimismo-Pesimismo (HA1)</i>	0,263	0,073	0,061	1,131
• <i>Seguridad-Incertidumbre (HA2)</i>	0,629	0,512	0,157	2,511
• <i>Sociabilidad-Aislamiento (HA3)</i>	0,101	0,006	0,019	0,525
• <i>Fortaleza-Debilidad (HA4)</i>	1,375	0,652	0,344	5,480
TOTAL EVITACION DEL DAÑO (Riesgo) HA	0,34	0,146	0,079	1,453
DEPENDENCIA DE LA RECOMPENSA (RD)				
• <i>Dureza-Sensibilidad (RD1)</i>	0,7	0,630	0,163	2,99
• <i>Independencia-Dependencia (RD4)</i>	0,914	0,915	0,175	4,759
TOTAL DEPENDENCIA DE LA RECOMPENSA sin factor PERSISTENCIA	0,757	0,741	0,146	3,918
RDP SUBFACTOR PERSISTENCIA (P)	2,254	0,256	0,554	9,159

“Factores genéticos y de personalidad de vulnerabilidad/protección al estrés en una muestra de médicos internos residentes. Aplicación desde la prevención de riesgos laborales”

ESCALAS DEL CARÁCTER

AUTODIRECCION (S)				
• <i>Erratico-Finalista (S2)</i>	1,560	0,603	0,291	8,364
• <i>Pasividad-Iniciativa (S3)</i>	1,710	0,476	0,390	7,492
• <i>Auto-superacion-Auto-aceptacion (S4)</i>	2,370	0,223	0,590	9,514
• <i>Autocritica-Autoconfianza (S5)</i>	4	0,058	0,952	16,790
TOTAL AUTODIRECCION (S)	4,166	0,071	0,885	19,607
COOPERACIÓN (C)				
• <i>Rechazo-Aceptacion (C1)</i>	1,314	0,748	0,247	6,965
• <i>Desinteres-Empatia (C2)</i>	5,714	0,067	0,885	36,886
• <i>Reclamacion-Perdon (C4)</i>	1,047	0,956	0,200	5,485
TOTAL COOPERACION (C)	3,375	0,316	0,313	36,352
AUTOTRASCENDENCIA (ST)				
• <i>Realismo-Abstraccion (ST1)</i>	1,241	0,796	0,239	6,434
• <i>Diferenciacion-Identificacion (ST2)</i>	0,954	0,956	0,182	4,998
• <i>Racionalismo-Espiritualidad (ST3)</i>	0,517	0,352	0,129	2,069
TOTAL AUTOTRASCENDENCIA (ST)	0,32	0,110	0,079	1,294

4.4.2.6. *Análisis de Asociación y Riesgo de las variables genéticas en los casos y en los controles*

Con respecto a las variables genéticas (Tabla 34). En el análisis estratificado por sexo en las mujeres entre casos y controles se dicotomizaron los alelos de cada gen y, solo se obtuvo diferencias en el poliporfismo C957T del gen DRD2 en el alelo poligénico CC (p-valor= 0,031) estableciéndose como un Factor de Riesgo, siendo este factor de exposición una condición que incrementa en 5 veces la probabilidad de padecer estrés laboral a los seis meses del inicio de la residencia a las mujeres que tienen el genotipo CC para el polimorfismo C957T del gen DRD2 en comparación con las que no poseen esta variante genética (OR= 5, IC_{95%}: 1,156; 21,627).

O lo que es lo mismo, el no tener este alelo es un factor de protección frente al estrés con un OR de 0,2 y un IC_{95%}: 0,046; 0,875. Por lo que no tener el alelo poligénico CC en el polimorfismo C957T del gen DRD2 confiere una protección del 80% a las mujeres frente al estrés laboral con un intervalo de confianza entre el 12,5% y el 95,4% frente a las que lo tienen.

Tabla 34. Asociación y Riesgo variables genéticas en casos y controles en mujeres

	Intervalo de Confianza 95%			
	Odds Ratio	p-valor	inferior	superior
Taq1 (A1+/ A2A2)	3,389	0,261	0,402	28,548
ComtVal158Met (MM/VV;MV)	2,500	0,678	0,294	21,219
C957T (CC/CT;TT)	5,000	0,031	1,156	21,627

4.6. ANÁLISIS MULTIVARIANTE EN LOS MODELOS HOMBRE Y MUJER

Para conseguir nuestro objetivo principal “Establecer algún modelo predictivo de vulnerabilidad/protección que correlacione variables de personalidad y variables genéticas con el desarrollo del estrés laboral en los médicos que inician la formación médica especializada”, en primer lugar se ajusta una regresión logística introduciendo como variable dependiente el estrés laboral medido a los 6 meses y como independientes aquellas que resultaron significativas en el análisis bivariante.

En el caso de los hombres, para personalidad el subfactor “Control de Emociones” de la dimensión “Estabilidad Emocional” del BFQ (extraversión) y, para genética la variante de baja actividad del gen COMT (Met/Met) del polimorfismo Val158Met. Además, se incluyó el Estado de Ansiedad medido con el STAI-E ya que resultó significativa en el análisis bivariante.

En el caso de las mujeres, para personalidad medida con “los 5 grandes” el subfactor “Dinamismo” de la dimensión “Energía”(extraversión), el subfactor “Cooperación” de la dimensión “Afabilidad”, el subfactor “Perseverancia” de la dimensión “Tesón”, el subfactor “Control de Emociones” de la dimensión “Estabilidad Emocional” (extaversión), y del Inventario de Temperamento y Carácter de Cloninger (TCI), el subfactor “Sociabilidad-Aislamiento (HA3)” (apoyo social) de la dimensión Evitación del daño de la Escala del Temperamento.

Además en el caso de las mujeres, se incluyeron las siguientes variables del cuestionario de satisfacción y placer de Calidad de vida (QLESQ) que resultaron significativas en el análisis bivariante: satisfacción con la “salud física” satisfacción con el “estado de ánimo” satisfacción con las “relaciones sociales”, satisfacción con las “actividades generales” y satisfacción con la “satisfacción general o global”

Se realizó un análisis multivariante para llegar al modelo predictivo final permitiendo introducir variables con una significación del 5% y excluyendo variables con una significación del 10%. En el modelo de regresión se hace un estudio previo de relaciones entre las posibles variables independientes para evitar problemas de multicolinealidad en el modelo. Es decir, que las variables independientes, sean independientes.

A continuación se muestra el OR de las variables significativas y su IC al 95% para cada uno de los modelos así como el p-valor de Hosmer Lemeshow y el área bajo la curva ROC.

4.6.1. RESULTADOS MODELO PREDICTIVO 1: HOMBRE

En el caso de los hombres, no fue posible establecer un modelo predictivo que relacionara variables de personalidad con genética, por lo que a continuación se muestra un modelo para personalidad, un modelo para genética y un modelo que asocia el *Estado de Ansiedad* con genética.

MODELO PREDICTIVO 1A: HOMBRE

Podemos construir un modelo predictivo para los hombres con una única variable de personalidad: valores altos de neuroticismo (OR= 9,6) con una validez de criterio (área bajo la curva) de 0,747 (Tabla 35; Gráfico 19).

Tabla 35. Modelo Predictivo 1A: Hombres. Subfactor Control de Emociones de la dimensión extraversión para el riesgo de padecer estrés laboral a los seis meses de iniciar la residencia médica.

ESTRÉS	Odds Ratio	p-valor	Intervalo Confianza 95 %	
			inferior	superior
BFQ-Ce	9,6	0,023	1,363	67,58
p-valor Hosmer Lemeshow	-			
área bajo la curva ROC	0,747			

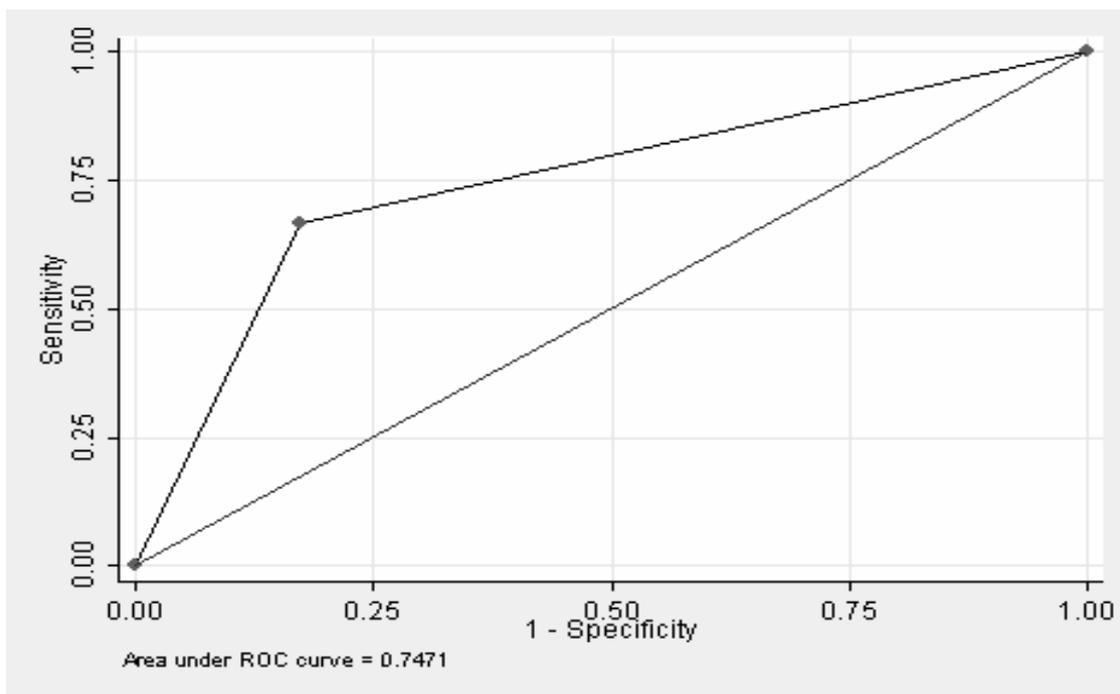


Gráfico 19. Área bajo la curva para el modelo 1A: Hombres. Control de Emociones (BFQ).

MODELO PREDICTIVO 1B: HOMBRE

Podemos construir un modelo predictivo para los hombres con una única variable genética: la variante de baja actividad del gen COMT (Met/Met o AA) del polimorfismo Val158Met del gen COMT (OR= 8,75) con una validez de criterio (área bajo la curva) de 0,739 (Tabla 36; Gráfico 20).

Tabla 36. Modelo Predictivo 1B: Hombres. Variante de baja actividad del gen COMT (Met/Met o AA) en hombres para el riesgo de padecer estrés laboral a los seis meses de iniciar la residencia médica.

ESTRÉS	Odds Ratio	p-valor	Intervalo Confianza 95 %	
			inferior	superior
COMTVAL158MET (MM)	8,571	0,026	1,300	56,525
p-valor Hosmer Lemeshow	-			
área bajo la curva ROC	0,739			

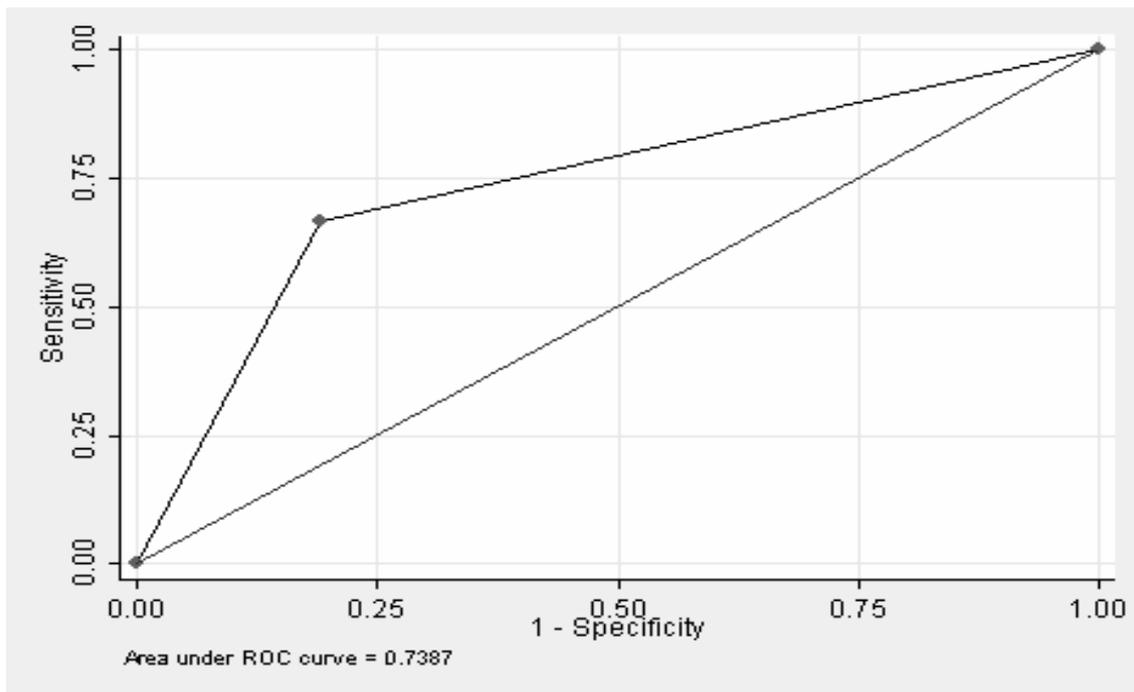


Gráfico 20. Área bajo la curva para el modelo 1B: Hombres. Modelo Predictivo Multivariado, variante de baja actividad del gen COMT (Met/Met o AA) en hombres para el riesgo de desarrollar estrés laboral a los seis meses de iniciar la residencia médica.

MODELO PREDICTIVO 1C: HOMBRE

Podemos construir un modelo predictivo para los hombres con la variable de *ansiedad estado* en la firma del contrato y la variante de baja actividad del gen COMT (Met/Met o AA) del polimorfismo Val158Met del gen COMT, la variable con mayor magnitud de efecto como riesgo para desarrollar estrés laboral a los seis meses del inicio de la residencia en este modelo para los hombres es la genética (OR= 14,56), seguida de la ansiedad (OR=12, 07). El modelo presenta una calibración con un p-valor H-L de 0,268 y una validez de criterio (área bajo la curva) de 0,868 (Tabla 37; Gráfico 21).

Tabla 37. Modelo Predictivo Multivariado 1C: Hombres. Variante de baja actividad del gen COMT (Met/Met o AA) y variable Ansiedad-Estado en hombres para el riesgo de desarrollar estrés laboral a los seis meses de iniciar la residencia médica.

ESTRÉS	Odds Ratio	p-valor	Intervalo Confianza 95 %	
			inferior	superior
STAI-AE	12,07	0,045	1,055	138,175
COMTVAL158MET (MM)	14,562	0,026	1,373	154,458
p-valor Hosmer Lemeshow	0,341			
Área bajo la curva ROC	0,815			

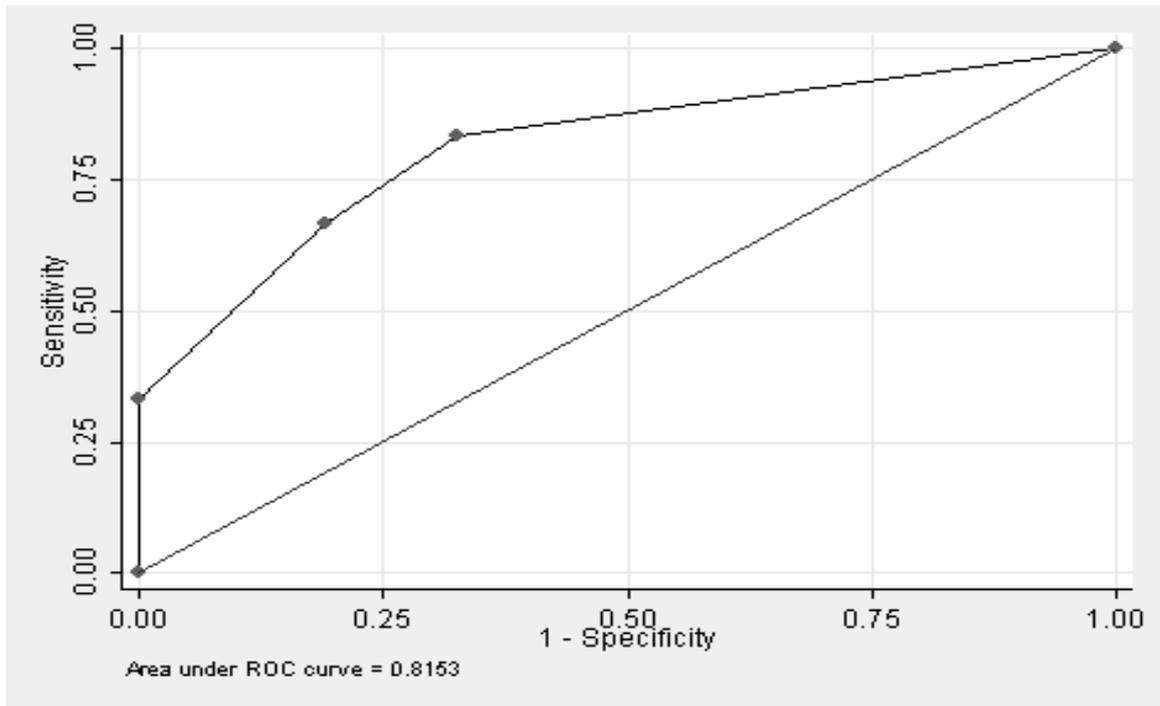


Gráfico 21. Área bajo la curva para el modelo 1C: Hombres. Modelo Predictivo Multivariado, variante de baja actividad del gen COMT (Met/Met o AA) y variable Ansiedad-Estado en hombres para el riesgo de desarrollar estrés laboral a los seis meses de iniciar la residencia médica.

4.6.2. RESULTADOS MODELO PREDICTIVO 2: MUJER

En el caso de las mujeres, resultó factible construir un modelo predictivo con variables de personalidad y variables genéticas.

La variable con mayor magnitud de efecto como riesgo para desarrollar estrés laboral a los seis meses del inicio de la residencia en el modelo son los valores altos de neuroticismo (OR= 17,69), seguido de valores bajos de extraversión (OR=11,93), seguido de tener la variante CC para el polimorfismo C957T del gen DRD2 (OR= 7,54) y tener valores bajos en perseverancia (OR=6,1), este modelo presenta una calibración con un p-valor H-L de 0,710 y una validez de criterio (área bajo la curva) de 0,91 (Tabla 38; Gráfico 22).

MODELO PREDICTIVO 2: MUJER

Tabla 38. Modelo Predictivo Multivariado 2: Mujer. Genotipo CC para el polimorfismo C957T del gen DRD2 y variables de personalidad del BFQ para mujeres para el riesgo de desarrollar estrés laboral a los seis meses de iniciar la residencia médica.

ESTRÉS	Odds Ratio	p-valor	Intervalo Confianza 95 %	
			inferior	superior
C957T (CC)	7,538	0,044	1,059	53,612
BFQ-Ce	17,688	0,010	1,973	158,560
BFQ-Di	11,933	0,024	1,387	102,675
BFQ-Pe	6,099	0,062	0,914	40,701
p-valor Hosmer Lemeshow	0,718			
área bajo la curva ROC	0,912			

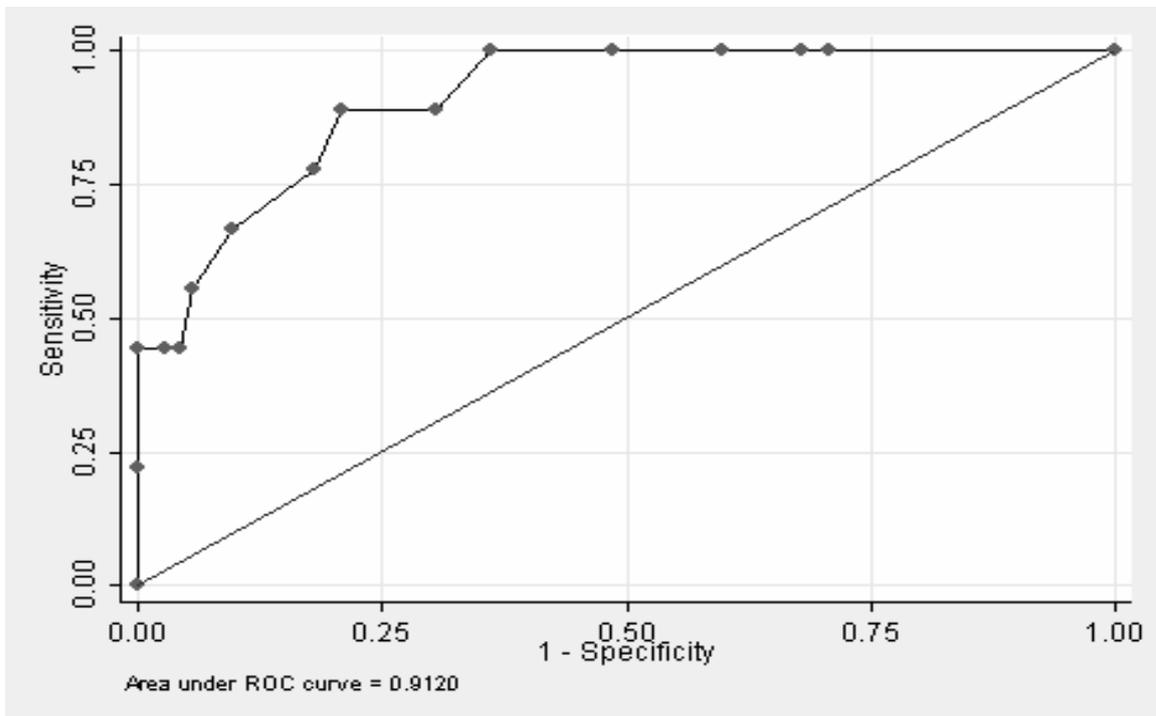


Gráfico 22. Área bajo la curva para el modelo 2: Mujeres. Modelo Predictivo Multivariado, genotipo CC para el polimorfismo C957T del gen DRD2 y variables de personalidad del BFQ para el riesgo de desarrollar estrés laboral a los seis meses de iniciar la residencia médica.

CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN

El inicio de la formación médica especializada (residencia) es un factor considerado por muchos autores (Revicki, et al., 1993; Morales, et al., 1995; Gardiner, et al., 2004; Buddeberg-Fisher, et al., 2005; Buddeberg-Fisher, et al., 2008; Zurroza Estrada, et al., 2009) como factor desencadenante de estrés laboral en el grado patológico (distrés) debido a los numerosos cambios que ocurren en el estilo de vida de estos médicos.

Estudios anteriores al presente trabajo han demostrado la relación entre el perfil de personalidad con el estrés laboral (Bienvenu, et al., 2003; Brown, et al., 1998; Costa, et al., 1992, Buydens-Branchey, et al., 2002; Alim, et al., 2008) y estudios que relacionan algunos perfiles genéticos con el estrés laboral (Pezawas, et al., 2005; Heinz, et al., 2006; Malhotra, et al., 2002; Zubieta, et al., 2003; Winterer, et al., 2003; Bau, et al., 2000; Zhou, et al., 2008; Chen, et al., 2006).

A partir de los antecedentes previos, la hipótesis principal planteada en el presente trabajo de investigación es: “Que existe relación entre el perfil genético y el perfil de personalidad y se puede construir algún modelo predictivo que asocie ambos y determine la vulnerabilidad/protección frente al estrés laboral considerado como patológico (distrés) en los médicos que inician su formación médica especializada”, para ello nos planteamos las siguientes hipótesis de trabajo que discutimos a continuación, en función de los objetivos marcados y los resultados obtenidos en este proyecto diseñado como un *casos-control anidado* en una cohorte.

La primera hipótesis parte con demostrar la existencia del estrés laboral al inicio de la residencia (H1), para ello el estrés laboral fue medido a la incorporación en el Hospital Universitario 12 de Octubre en los médicos que inician su formación médica especializada (MIR), en el reconocimiento médico de inicio y a los seis meses del inicio de la residencia.

Se deciden los seis meses de inicio de la residencia como tiempo adecuado en la presente investigación, por considerarse tiempo suficiente para que el MIR se encuentre inmerso en el “inicio de su primer año de residencia” y avalado este tiempo con otros estudios de investigación que han utilizado este periodo de tiempo para desarrollar estrés laboral (Whitley et al, 1991); (Revicki, et al., 1996).

Al manejarse una cohorte, se ha podido diagnosticar el estrés partiendo de una situación en la que ninguno de los residentes tenían esta condición al inicio del estudio siendo la incidencia acumulada a los seis meses del inicio de la residencia del 11%. No se han encontrado estudios de incidencia acumulada, sin embargo si se han identificado estudios de prevalencia de estrés laboral al inicio de la residencia médica especializada, estos presentan mayor porcentaje de estrés laboral, por ejemplo Zurroza-Estrada en 2009, encuentra una prevalencia del 50% en niveles de estrés moderado-alto en residentes al inicio de su formación, otros autores comentan de prevalencias “altas” o “muy altas”.

Esta discrepancia en los resultados puede estar relacionada con las diferentes herramientas de medición del estrés empleadas y metodología de medición del estrés laboral en los diferentes estudios.

Con respecto a las variables socio-demográficas, a diferencia de otros autores que refieren mayor prevalencia del estrés laboral en mujeres (Carlson, et al., 1981); (Firth-Cozens, 1987) ; (Arenas Osuna, 2006); en la presente investigación no hemos encontrado diferencias significativas en función del sexo, tampoco la han encontrado otros autores (Zurroza-Estrada et al., 2009); (Granada et al., 2010); (Whitley et al, 1991); (Whitley et al, 1994) (Tabla 39).

Con respecto al estado civil, existen estudios que relacionan el estar soltero con mayor niveles de estrés que en los residentes que están casados (Revicki, et al., 1996) (Whitley et al, 1991) (Whitley et al, 1994), sin embargo otros estudios refieren la mayor prevalencia de estrés en médicos residentes casados, con mayores manifestaciones fisiológicas y patología especialmente asociada en la mujer (Arenas Osuna, 2006). En esta investigación no se ha observado una diferencia significativa entre los casos y los controles, esto podría explicarse en parte, por el hecho que la mayoría de los residentes son solteros y tan solo ocho de toda la muestra están casados, ninguno de los residentes casados han desarrollado estrés laboral a los seis meses aunque sus niveles de estrés no menores que los que están solteros (Tabla 39).

Con respecto a la nacionalidad, el 8,1% total de la muestra son residentes extranjeros, el 20% de los que desarrollan estrés laboral a los seis meses es extranjero, no siendo significativa la diferencia entre residentes españoles y extranjeros.

En dos estudios internacionales realizados con médicos senior y médicos residentes en Estados Unidos, Reino Unido y Australia utilizando la misma herramienta para medir el estrés laboral *el inventario de estrés relacionado con el trabajo* (WRSI), no se reportaron diferencias en cuanto a género o estado civil, sin embargo si encontraron mayor nivel de estrés en los médicos de Reino Unido que explican por el nivel de responsabilidad que se exige a los residentes en formación.

Los niveles de estrés de los residentes de la muestra son similares a los niveles de estrés obtenidos en Estados Unidos y Australia y al igual que en los resultados de los estudios mencionados, inferiores a los niveles de estrés detectados en Reino Unido en médicos senior y algo inferiores que los detectados en residentes de los tres países mencionados. Hay que mencionar que los estudios referidos se realizan en residentes y médicos de Urgencias y el presente estudio se realiza en todas las especialidades médicas (Tabla 39).

Autor	Lugar ($\bar{x} \pm DT$)	Sexo ($\bar{x} \pm DT$)	Estado civil ($\bar{x} \pm DT$)			
Whitley et al, 1991*	Estados Unidos n = 488	33,5 ± 8,7	Hombres n = 623	33,4 ± 8,8	Casados N = 443	33,9 ± 8,6
	Australia n = 81	33,7 ± 7,8	Mujeres n = 310	34,8 ± 9,5	Solteros N = 491	34,3 ± 9,5
	Reino Unido n = 334	35,1 ± 9,8				
Whitley et al, 1994**	Estados Unidos n = 764	32,9 ± 9,0	Hombres n = 845	33,4 ± 9,0	Casados n = 858	34,0 ± 9,1
	Australia n = 91	33,2 ± 7,4	Mujeres n = 211	35,3 ± 1,0	Solteros n = 198	34,9 ± 9,4
	Reino Unido n = 201	37,0 ± 9,8				
Presente estudio 2013***	España n = 136	32,63 ± 6,3	Hombres n = 43	35,9 ± 5,5	Casados n = 8	30,7 ± 6,5
			Mujeres n = 93	31,1 ± 6,1	Solteros n = 128	32,7 ± 6,3

Tabla 39. Resultados del estrés laboral (WRSI) en diferentes estudios internacionales y en la presente Investigación.

* Muestra: Médicos Residentes de Urgencias a los 6 meses del inicio de formación

** Muestra: Médicos senior y residentes en formación de Urgencias

*** Muestra: Médicos Residentes de todas las especialidades a los 6 meses del inicio de formación

No se han encontrado diferencias en cuanto a la edad, convivencia (familia de origen, familia propia, compañeros, solo) ni en cuanto al lugar de residencia (urbano; rural).

Con respecto a los antecedentes médicos, a diferencia de lo reportado por otros autores (Carlson, et al., 1981); (Firth-Cozens, 1987), (Zoccolillo, et al., 1986); (Clark, et al., 1984), tampoco ha sido significativo el resultado con respecto a los antecedentes psiquiátricos personales o familiares, los resultados sobre antecedentes psiquiátricos personales pueden explicarse en parte, porque la mayoría de los residentes no los tienen, solo tres tienen antecedentes psiquiátricos personales, en este caso los tres tienen antecedente de trastorno por déficit de atención en la infancia.

El 29,4% de la muestra tenían antecedentes familiares psiquiátricos, esta prevalencia es mayor que la atribuida a la población española en la Encuesta Nacional de Salud del año 2006, en la que se determina una prevalencia de mala salud mental en España del 21,5%.

Los antecedentes adictivos de la muestra fueron recogidos pero solo se obtuvieron resultados cuando se les preguntó por el tabaco, con una prevalencia del 21,32%. El consumo ocasional de alcohol, no fue recogido como antecedente adictivo. Con respecto al consumo de tabaco no se obtuvo ninguna diferencia entre los sujetos con estrés laboral y los sujetos que no presentaban estrés laboral. En el estudio de Arenas Osuna 2006, con un muestra de 1089 residentes de la Ciudad de Méjico, se obtuvo una prevalencia de tabaquismo del 26% y alcoholismo 17%, no se pudo identificar ninguna otra adicción.

Con respecto a las variables profesionales, aunque los niveles de estrés son más altos en las especialidades médicas estos resultados no son significativos, al igual que en otros estudios de investigación (Garnés, 2001), otros autores obtienen mayores niveles de estrés en médicos residentes de especialidades quirúrgicas (Zurroza-Estrada, 2009) sin llegar a ser significativos los resultados.

Entre los datos recogidos con respecto a las variables profesionales se identificó el número obtenido en la prueba de acceso a la especialidad MIR y si la especialidad elegida coincidía con la especialidad deseada para observar si estos factores podrían contribuir al desarrollo del estrés laboral, ninguno de los resultados fueron significativos.

La segunda hipótesis plantea que existe relación entre el estrés laboral y las variables afectivas de ansiedad, depresión y calidad de vida (H2).

Algunos autores describen una prevalencia de trastornos psicopatológicos de un 31% en residentes de primer año (Morales, 1995) y otros hasta en un 49% (Granada et al., 2010). Otros estudios objetivan con el inventario de estrés fisiológico que todos los residentes presentan manifestaciones y/o patología asociada, 65% en la esfera psicológica (Arenas Osuna, 2006).

En la muestra de este estudio la prevalencia de la depresión a los seis meses fue del 6%, y de la ansiedad del 13,24%, resultados más bajos que los obtenidos por los autores referidos, pero mayores a los identificados en población española de 25-34 años, que presentan una prevalencia del 3,4% y del 4,2% respectivamente (Haro, et al., 2006).

Estudios anteriores demuestran una clara correlación del estrés laboral con trastornos psicopatológicos (Revicki y Mayo, 1985, 1989; Revicki et al, 1988, 1993a, 1993b; Whitley et al, 1993). Por ejemplo, Revicki et al. (1993a) encontraron que el estrés relacionado con el trabajo era un contribuidor significativo directo de síntomas de la depresión en residentes de medicina de urgencias.

En un estudio de médicos rurales, el estrés relacionado con el trabajo fue un predictor fuerte y directo de la depresión (Revicki et al., 1988). En el estudio de Revicki y col. en 1996 en técnicos de urgencias, las puntuaciones del cuestionario de estrés (WRSI) fueron los predictores más fuertes de trastornos psicológicos y, más importante, los cambios en las puntuaciones del estrés relacionado con el trabajo encontraron que estaban fuertemente relacionados con cambios en los trastornos psicológicos en el período de 6 meses.

Estos resultados son concordantes con los establecidos en estudios mencionados anteriormente. Todas las variables afectivas correlacionan con el estrés, las que mejor correlacionan son la depresión y la ansiedad medida como *estado* con una “buena correlación” con el estrés laboral y, ansiedad como rasgo presenta una “moderada correlación”.

Se puede decir que a mayor estrés mayor depresión, el estrés predice en el 48% de los casos la depresión en las que se den las circunstancias estresantes. A mayor estrés mayor nivel de estado de ansiedad, el estrés predice en un 36% de los casos el estado de ansiedad y podemos decir que a mayor estrés mayor rasgo de ansiedad es decir, el estrés predice la ansiedad como rasgo en el 32% de las ocasiones en las que se den las circunstancias estresantes.

Con respecto a las variables de calidad de vida, todas correlacionan de forma inversa y todas presentan un “moderada correlación” con el estrés laboral, a excepción de la calidad con el tiempo libre que aunque presenta correlación, la clasificamos como “escasa correlación” con el índice de correlación una vez utilizado el estadístico “rho de Spearman”.

Según el trabajo de Buddeberg-Fisher en 2005, los puntajes de los médicos residentes con respecto a la satisfacción con la vida son significativamente más bajos que los de la población normal. Entre el 7-10% de los encuestados mostraron puntuaciones de ansiedad por encima del corte, y el 1.4% por encima de las puntuaciones de corte en depresión. Los rasgos de personalidad tales como un alto sentido de la coherencia y baja expresividad son los factores de protección para el bienestar y la satisfacción con la vida.

En esta investigación, el estrés predice en un 32% el bajo estado de ánimo, en un 27% la baja calidad en las actividades generales, en un 27% la baja satisfacción con las actividades de la casa, en un 25% la baja satisfacción con la salud física, en un 23% la baja satisfacción en el trabajo, en un 20% la baja satisfacción con las relaciones sociales, en un 17% baja satisfacción general y en un 7% la baja satisfacción con el tiempo libre.

La tercera hipótesis plantea que existe diferencia entre el perfil de personalidad de los residentes que presentan estrés laboral a los seis meses de inicio de la residencia y el perfil de personalidad de los residentes que no lo presentan (H3).

Es este estudio se ha demostrado estas diferencias de personalidad así, los residentes que desarrollaron estrés a los seis meses del inicio de la residencia, se establecieron con un perfil de personalidad según el cuestionario de los “5 grandes” factores de personalidad (BFQ) entre poco y moderadamente dinámicos y activos o con un perfil de baja extraversión, poco capaces de dominar emociones o con un perfil alto en neuroticismo. Estos resultados coinciden con estudios previos en los que la baja extraversión y el alto neuroticismo se asocian al estrés (Bienvenu, et al., 2003; Brown, et al., 1998; Costa, et al., 1992).

La extraversión y el neuroticismo, entre las dimensiones del modelo de cinco factores, han recibido el mayor apoyo científico en términos de asociación con la diferencia de funcionamiento de los distintos sistemas neurobiológicos (Matthews y Gilliland, 1999).

Por otra parte, según el Inventario de Clonninger (TCI) los residentes que presentan estrés laboral a los seis meses se clasifican como pesimistas y tímidos, en la dimensión “Evitación del Daño”, estos resultados coinciden con los encontrados por otros autores (Carver, 1997; Fredrickson, 2001; Ong, et al., 2006 y Tugade, et al., 2004). Sin embargo no hemos encontrado relación con la Dimensión de Búsqueda de Novedades con el estrés (Noble, et al., 1998).

Debido a que las distribuciones de los perfiles resultaron diferentes en hombres y mujeres, se decidió al estratificar por sexo la personalidad añadiendo los resultados a los modelos genéticos. Esto se encuentra avalado por estudios previos en los que se encuentran diferencias entre hombres y mujeres en cuanto a las características de personalidad, (Zhang et al., 2009).

Al estratificar por sexo, el perfil de personalidad en los hombres que desarrollaron estrés laboral, resultó ser significativo solamente en el factor de control de emociones, con un perfil alto en neuroticismo.

En las mujeres que desarrollaron estrés laboral, resultaron significativos los valores bajos en los factores de dinamismo o extraversión, baja cordialidad, baja perseverancia, bajo control de emociones o alto neuroticismo en los “5 grandes” y, valores altos en aislamiento en la dimensión “evitación del daño” de TCI, es decir menor apoyo social.

Estos resultados son concordantes con Costa, et al., 1992 que en su estudio relacionó la extraversión y el tesón (perseverancia) con la resiliencia y con los resultados de Carver, (1997) que identificó a los individuos resilientes con la presencia de niveles más bajos de negación, de conducta de evitación y de comportamientos de huida y, con los trabajos de Ong, et al., 2006 y Tugade, et al., 2004 con el optimismo disposicional y emocionalidad positiva alta en individuos resilientes.

Aunque las diferencias de género en algunos estudios no son concluyentes (Judge, et al., 2011), en otros los autores defienden las diferencias entre hombres y mujeres como por ejemplo con respecto a la *iniciativa profesional*, en el que Zhang et al., en el trabajo publicado en 2009 demuestran que mientras en los hombres la genética pesaría muy poco en relación con los factores ambientales, en las mujeres las características de personalidad heredables, como son los valores altos de extraversión y bajos de neuroticismo condicionarían el éxito en esta faceta.

Estos hallazgos podrían explicar el motivo por el cual los resultados en las mujeres que desarrollan estrés laboral en este estudio, presentan un perfil tan coherente y compacto entre las variables genéticas y de personalidad y en los hombres no se logra establecer un modelo predictivo que asocie estas variables, siendo posible que la genética en los hombres se asocie menos con factores de personalidad y mas con factores ambientales.

La cuarta hipótesis plantea que existe diferencia entre el perfil genético de los residentes que presentan estrés laboral a los seis meses de inicio de la residencia es diferente al perfil genético de los residentes que no lo presentan (H4).

Con respecto a las diferencias en genética, debido a que algunas de las distribuciones con respecto a los casos y controles son significativamente diferentes entre los géneros para presentar o no estrés laboral y por recomendaciones de investigadores previos para alguno de los polimorfismos estudiados (Sazci, et al., 2004; Hoenicka, et al.), se establecieron también dos modelos, uno para hombres y otro para mujeres.

Las investigaciones anteriores han mostrado grandes diferencias de género en las influencias genéticas sobre eventos de la vida, las relaciones sociales y las conductas delictivas (por ejemplo, Eley, Lichtenstein, y Stevenson, 1999; Lichtenstein y Pedersen, 1995; Saudino, Pedersen, Lichtenstein, McClearn, y Plomin, 1997). Por lo tanto, existe la necesidad de examinar las posibles diferencias de género en las bases genéticas en el estrés laboral.

En cuanto a las genética del comportamiento, Bolinsky, Neale, Jacobson, Prescott, y Kendler (2004), han encontrado que hay muy poca influencia genética en hechos deseables en los hombres, pero las mujeres muestran una influencia genética sustancial en los eventos de la vida (por ejemplo, mejoras en la situación financiera, hacer nuevos amigos, etc.; Saudino et al, 1997).

También se han encontrado mayores efectos genéticos en los eventos negativos de la vida, tales como dificultades interpersonales, dificultades legales y dificultades financieras en las mujeres en comparación con los hombres, y además se ha encontrado que la diferencia entre las estimaciones de heredabilidad de las mujeres frente a los hombres en estos eventos eran grandes.

Con respecto al polimorfismo Val158Met del gen COMT (H4a), se ha encontrado asociación significativa con el estrés, como en estudios previos (Malhotra, et al., 2002; Zubieta, et al., 2003; Winterer, et al., 2003, aunque solo se ha encontrado para los hombres.

La frecuencia de la variante de baja actividad del gen COMT (Met/Met) en hombres que padecen estrés laboral es del 66,7% mientras que la frecuencia de este alelo entre los que no lo padecen es del 18,9%. La variante de actividad media del gen COMT (Val/Met) no se encontró en ninguno de los casos.

Como resultado de esta Investigación, el tener el genotipo de baja actividad COMT (Met/Met) en los hombres, es un factor de riesgo para desarrollar estrés. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Heinz A. y colaboradores en 2006, aunque ellos no obtuvieron diferencias en cuanto al sexo.

Las diferencias observadas en el género pueden ser explicadas por el efecto de la enzima COMT para la metabolización de los catecolestrogénos en las mujeres según Sazci et al., 2004 o el grupo de Xie et al. 1999, que han encontrado que el efecto de los estrógenos pueden inhibir la transcripción del gen COMT, que a su vez podría interactuar con los efectos del genotipo Val159Met del gen COMT.

En el trabajo de investigación realizado por Hoenicka et al., 2009 se demostró una asociación significativa en hombres con esquizofrenia y la variante 158Val como factor de riesgo (diferente comportamiento al estrés), sin embargo obtuvieron los mismos resultados cuando se evaluaron a las mujeres, no encontrándose asociación entre la esquizofrenia y las variantes del gen COMT en mujeres.

Con respecto al polimorfismo C957T del gen DRD2 (H4b), también se encontraron diferencias en cuanto al género.

La frecuencia del genotipo CC en las mujeres que padecen estrés es del 60% mientras que la frecuencia de este genotipo entre los que no se estresan es del 40%, ninguna mujer con estrés laboral presentó la variante TT. El análisis de casos-controles en los hombres no demostró asociación en las distribuciones del polimorfismo C957T con respecto al estrés.

No se ha encontrado bibliografía que relacione los genotipos de la C957T con el estrés laboral, sin embargo existen trabajos que encuentran asociación del genotipo CC para el polimorfismo C957T del gen DRD2 en los pacientes alcohólicos (Ponce, 2006), al Trastorno Antisocial de la personalidad en pacientes alcohólicos (Ponce, et al., 2008), a la esquizofrenia (Lawford y cols, 2005), (Hoenicka, et al., 2006), al abuso de sustancias (Perkins, et al., 2008) y al trastorno por estrés post traumático (Voisey, et al., 2009).

En cuanto al polimorfismo del alelo TaqI-A1 del gen ANKK1 (H4c) no se ha podido relacionar con el estrés laboral. Diferente a los resultados obtenidos por otros autores (Bau et al., 2000), en el que demuestran interacción entre el polimorfismo genético y el ambiente, centrándolo en la posible influencia del alelo TaqI-A1 sobre el afrontamiento al estrés, por medio de una posible “vulnerabilidad en la interacción ambiental ante el estrés” y su relación con rasgos temperamentales asociados como evitación del daño.

La quinta hipótesis plantea que se puede establecer un modelo predictivo de vulnerabilidad/protección que correlacione variables de personalidad y variables genéticas con el desarrollo del estrés laboral en los médicos que inician la formación médica especializada (H5).

Según lo discutido anteriormente se establecieron dos modelos predictivos en función del sexo.

Con respecto al Modelo 1: Hombre, no fue posible establecer un modelo predictivo que relacionara variables de personalidad con genética, sin embargo pudieron establecerse un modelo de personalidad con el “bajo control de emociones” o alto neuroticismo, otro modelo con genética con el “genotipo de baja actividad COMT (Met/Met)” y otro que asociaba el *estado de ansiedad* con la variante MM del polimorfismo de la COMT.

Este resultado podría ser explicados en parte, por la hipótesis de Zhang et al., 2009, estudio realizado con a 1.285 pares de gemelos idénticos (449 hombres y 836 pares femeninos) y 849 pares de mellizos del mismo sexo (283 varones y 566 pares femeninos) en relación con la iniciativa empresarial, en la que concluye que los hombres se encuentran más condicionados por factores ambientales que por factores genéticos.

Zhang encontró que la extraversión y el neuroticismo median las influencias genéticas sobre la tendencia de las mujeres a convertirse en empresarias, mientras que en los hombres median factores compartidos de extraversión e influencias ambientales. Siendo posible que la genética en los hombres se asocie menos con factores de personalidad que en las mujeres en el desarrollo del estrés laboral. Otros estudios no han encontrado tal diferencia (Timothy A. Judge et al., 2012).

En el caso del Modelo 2: Mujer, pudo establecerse un modelo muy compacto entre las variables de personalidad de los cinco grandes factores (BFQ) Dinamismo (extraversión), control de emociones (neuroticismo) y perseverancia (de la dimensión tesón) con la variante CC del polimorfismo C957T del gen DRD2.

Estos resultados podrían explicarse también con la hipótesis de Zhang (2009) que concluye que las mujeres demuestran una fuerte tendencia genética basada en las características heredables de extraversión y neuroticismo en la iniciativa empresarial.

Discusión General

Los resultados de este estudio demuestran que aunque el resultado final sea el mismo (estrés laboral) el funcionamiento interno de los hombres y mujeres es diferente en cuanto a algunas variables de personalidad y especialmente en cuanto a la genética, referidas ambas al estrés laboral, en los residentes que comienzan su formación médica especializada en el Hospital Universitario 12 de Octubre.

Por una parte, en los hombres, en los que no fue posible establecer un modelo predictivo que relacionara variables de personalidad con genética, pudiera ser que en el desarrollo del estrés laboral actúe predominantemente la “interacción gen - medio ambiente” mientras en las mujeres sea la “interacción gen – gen” la que medie en el desarrollo del estrés laboral; estos resultados merecen que en estudios futuros sobre el estrés se incluyan factores ambientales como variables de estudio y los resultados se analicen separando los géneros.

Por otra parte, los resultados de esta Investigación concluyen con la asociación en las mujeres del polimorfismo homocigoto CC de la C957T del gen DRD2 con desarrollar estrés laboral. Este resultado abre nuevas líneas de investigación, ya que por un lado este polimorfismo no se había relacionado con el estrés laboral y por otro no se habían observado diferencias en el comportamiento del mismo con respecto al género.

CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES

En este proyecto de investigación realizado en una muestra de 136 residentes que iniciaron su formación especializada en el Hospital Universitario 12 de Octubre. En este estudio de casos-contróles anidado en una cohorte, se ofrecen las siguientes conclusiones acordes a los objetivos marcados:

Primera conclusión: Se identificó estrés laboral en los médicos que inician su formación médica especializada, con una Incidencia Acumulada del once por ciento a los seis meses.

Segunda conclusión: Existe correlación entre el estrés laboral y las alteraciones en las variables afectivas de ansiedad, depresión y calidad de vida. Todas las variables afectivas correlacionan con el estrés, pudiéndose afirmar que, a mayor estrés mayor depresión y a mayor estrés, mayor estado y rasgo de ansiedad. El estrés correlaciona de forma inversa con todas las variables de la calidad de vida.

Tercera conclusión: Existe diferencia entre el perfil de personalidad de los residentes que presentan estrés laboral (casos) y el perfil de personalidad de los residentes que no lo presentan (contróles), encontrándose que los *casos* tienen niveles más altos de neuroticismo y menores de extraversión que los *contróles* y muestran mayores niveles de pesimismo y menor apoyo social. A su vez encontramos diferencias entre los hombres y mujeres.

Cuarta conclusión: En los hombres que presentaron estrés laboral se encontró como característica principal de la personalidad el mayor nivel de neuroticismo, encontrándose que en los hombres que presentan este perfil, el riesgo de padecer estrés laboral se incrementa en diez veces en comparación con los hombres que no tienen esta característica de la personalidad.

Quinta conclusión: En las mujeres el riesgo de padecer estrés laboral a los seis meses de inicio de la residencia se incrementa del siguiente modo, en diez veces si tienen poco apoyo social, en siete veces si tienen alto nivel de neuroticismo, en siete veces si tienen valores bajos en extraversión, en seis veces si son poco perseverantes y, en cuatro veces si presentan un nivel bajo de cordialidad en comparación con las mujeres que no presentan estas características de la personalidad.

Sexta conclusión: Existe diferencia entre el perfil genético de los residentes que presentan estrés laboral y los que no lo presentan, las diferencias principales se encuentran en función del género.

Séptima conclusión: En los hombres que presentaron estrés laboral, se encontró como característica principal la mayor frecuencia de la variante de baja actividad del gen COMT (Met/Met) del polimorfismo Val158Met, encontrándose el riesgo de padecer estrés laboral incrementado en nueve veces en los hombres que presentan este polimorfismo en comparación con los que no lo presentan.

Octava conclusión: En las mujeres que presentaron estrés laboral, se encontró como característica principal la mayor frecuencia del genotipo CC para el polimorfismo C957T del gen DRD2, encontrándose el riesgo de padecer estrés laboral incrementado en cinco veces en las mujeres que presentan este polimorfismo en comparación con las que no lo presentan.

Novena conclusión: No se ha podido relacionar el estrés laboral con el polimorfismo del alelo TaqI-A1 del gen ANKK1.

Debido a los hallazgos de nuestra investigación, el modelo predictivo de vulnerabilidad/protección frente al estrés con las variables de personalidad y variables genéticas se construyó por separado para los hombres y mujeres.

Décima conclusión: En los hombres no se pudo establecer un modelo predictivo de vulnerabilidad/protección que relacionara variables de personalidad y variables genéticas con el desarrollo del estrés laboral, sin embargo si pudieron construirse tres modelos predictivos, uno con “alto neuroticismo” con una alta validez de criterio; otro con la variante de baja actividad del gen COMT (Met/Met o AA) del polimorfismo Val158Met del gen COMT con una alta validez de criterio y; otro modelo con la misma variable genética y con la variable “estado de ansiedad” con una calibración y una validez de criterio muy alta, ésta se encuentra cercana a la unidad.

Decimoprimer conclusión: En las mujeres, resultó factible construir un modelo predictivo con variables de personalidad y variables genéticas, formado por “alto neuroticismo”, “baja extraversión”, “bajo tesón” y la variante CC para el polimorfismo C957T del gen DRD2, este modelo presenta una calibración y una validez de criterio muy alta, ésta se encuentra cercana a la unidad.

BIBLIOGRAFIA

- Alim, T., Feder, A., Graves, R., Wang, Y., Weaver, J., Westphal, M., . . . Charney, D. (2008). Trauma, resilience, and recovery in a high-risk African-American population. *Am J Psychiatry*; 165, 1566-1575.
- Ameyaw, M., Syvanen, A., Ulmanen, I., Ofori-Adjei, D., & McLeod, H. (2000). Pharmacogenetics of catechol-O-methyltransferase: frequency of low activity allele in a Ghanaian population. *Hum Mutat*; 16 (5), 445-6.
- Ampollini, P., Marchesi, C., Signifredi, R., & Maggini, C. (1997, may). Temperament and personality features in panic disorder with or without comorbid mood disorders. *Acta psychiatr Scand*; 95 (5), 420-3.
- Anisman, H., & Lapierre, J. (1984). Aspectos del stress y la depresión: formulaciones y propuestas. *Psicopatología y estrés*; 194-238.
- Arenas Osuna J, Estrés en médicos residentes en una Unidad de Atención Médica de tercer nivel (2006). *Cirujano General*; 28 (2), 103-109.
- Baldwin, P., Dodd, M., & Wrate, R. (1997). Young doctors' health, II: Health and health behaviour. *Soc Sci Med*; 45, 41-44.
- Barr, C., & Kidd, K. (1993). Population frequencies of the A1 allele at the dopamine D2 receptor locus. *Biological Psychiatry*; 34, 204-209.
- Bau, C., Almeida, S., & Hutz, M. (2000). The TaqI A1 allele of the dopamine D2 receptor gene and alcoholism in Brazil: association and interaction with stress and harm avoidance on severity prediction. *Am J Med Genet*; 96 (3), 302-306.
- Bernam, S., & Noble, E. (1995). Reduced visuospatial performance en children with the D2 dopamine receptor A1 Allele. *Behav Genet*; 25 (1), 45-58.
- Bernam, S., & Noble, E. (1997). The D2 dopamine receptor (DRD2) gene and family stress. *Behav Genet*; 27 (1), 33-43.
- Berton, O., & et al (2006). Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science*; 311, 864-868.
- Bienvenu, O., & Stein, M. (2003, Apr). Personality and anxiety disorders: a review. (J. H. Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Ed.) *J Pers Disord*; 2 (17), 139-51.
- Binder, E., & et al (2008). Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA*; 299, 1291-1305.

- Blair, K., Richell, R., Mitchell, D., Leonard, A., Morton, J., & Blair, R. (2006a). They know the words, but not the music: affective and semantic priming in individuals with psychopathy. *Biol Psychol*; 73, 114-123.
- Blum, K., Braverman, E., & Comings, D. (1996c). Reward Deficiency Syndrome. *American Scientist. The Magazine of Sigma XI, The Scientific Research Society*; 84, 132-145.
- Blum, K., Braverman, E., Holder, J., Lubar, J., Monastra, V., & Miller, D. (2000). Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *J Psychoactive Drugs*; 32 Suppl: i-iv, 1-112.
- Bobes, J., et al. Manual de Trastornos Adictivos, 2ª Ed. 2011. Capítulo 6.4. Aspectos genéticos de las drogodependencias Hoenicka J, Ponce G, Jiménez-Arriero MA, 106-112.
- Bolinsky, P. K., Neale, M. C., Jacobson, K. C., Prescott, C. A., & Kendler, K. S. (2004). Sources of individual differences in stressful life event exposure in male and female twins. *Twin Research and Human Genetics*, 7, 33–38.
- Bonnano, G. (2004). Loss, trauma, and human resilience: have we underestimated the human capacity to thrive after extremely aversive events? *Am Psychol*; 59, 20-28.
- Bradley, R., & al, e. (2008). Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropinreleasing hormone receptor gene. *Arch. Gen. psychiatr*; 65, 190-200.
- Braver, T., Barch, D., & Cohen, J. (1999). Cognition and control in schizophrenia: a computational model of dopamine and prefrontal function. *Biol Psychiatry*; 46, 312-28.
- Brown, E., Woolston, D., & Frol, A. (2008). Amygdala volume in patients receiving chronic corticosteroid therapy. *Biol. Psychiatry*; 63, 705-709.
- Brown, T., Chorpita, B., & Barlow, D. (1998, May). Structural relationships among dimensions of the DSM-IV anxiety and mood disorders and dimensions of negative affect, positive affect, and autonomic arousal. *J Abnorm Psychol*; 2 (107), 179-92.
- Buddeberg- Fisher, B., Klaghofer, R., & Buddeberg, C. (2005). Stress at work and well-being in junior residents. *Z Psychosom Med Psychother*; 51(2), 163-78.
- Buddeberg- Fisher, B., Klaghofer, R., Stamm, M., Siegrist, J., & Buddeberg, C. (2008, Oct). Work stress and reduced health in young physicians: prospective evidence from Swiss residents. *Int Arch Occup Environ Health*; 82 (1), 31-38.
- Buddeberg-Fisher, B., Stamm, M., Buddeberg, C., & Klaghoger, R. (2009). Anxiety and depresión in residents-results of a Swiss longitudinal study. *Psychosom Med Psychother*; 55, 37-50.
- Burmeister, M. (1999). Basic concepts in the study of diseases with complex genetics. *Biological Psychiatry*; 45, 522-532.
- Butterfield, P. (1988). The stress of residency. A review of the literature. *Archives of Internal Medicine*; 148 (6), 1428-35.
- Buydens-Branchey, L., Branchey, M., Hudson, J., & Dorota Majewska, M. (2002, Jan-Feb). Perturbations of plasma cortisol and DHEA-S following discontinuation of cocaine use in cocaine addicts. *Psychoneuroendocrinology*; 27(1-2), 83-97.

“Factores genéticos y de personalidad de vulnerabilidad/protección al estrés en una muestra de médicos internos residentes. Aplicación desde la prevención de riesgos laborales”

- Carlson, G., & Miller, D. (1981). Suicide, affective disorders and women physicians. *Am J Psychiatry*; 138, 1330-1334.
- Carver, C. (1997). You want to measure coping but your protocol's too long: consider the brief COPE. *Int. J. Behav. Med*; 4, 92-100.
- Caspi, A., & al, e. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*; 301, 386-389.
- Charney, D. (2003). Neuroanatomical circuits modulating fear and anxiety behaviors. *Acta Psychiatry Scand, Suppl*, 38-50.
- Charney, D. (2004). . Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. *Am. J. Psychiatry*; 161, 195-216.
- Checkoway, H., & Demers, P. (1994). Occupational Case-Control Studies. *Epidemiol Rev*; 16 (1), 151-162.
- Chen, Z., & et, a. (2006). Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science*; 314, 140-143.
- Cicchetti, D., & Blender, J. (2006). A multiple-levels-of-analysis perspective on resilience: implications for the developing brain, neural plasticity, and preventive interventions. *Ann NY Acad Sci*; 1094, 248-258.
- Clark, D., Salazar-Grueso, E., Grabler, P., & Fawcett, J. (1984). Predictors of depression during the first 6 months of internship. *Am J Psychiatry*; 141, 1095-8.
- Cloninger, C. (1987). A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Archives of General Psychiatry*; 44(6), 573-588.
- Collier, V., McCue, J., Markus, A., & Smith, L. (2002). The effects of sleep loss and fatigue on resident-physicians: A multi-institutional, mixed method study. *Ann Intern Med*; 136, 384-90.
- Comings, D., & Blum, K. (2000). Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res*; 126, 325-41.
- Comings, D., Wu, S., Chiu, C., Ring, R., Gade, R., & Ahn, C. (1996). Polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct, and oppositional defiant disorder: the additive and subtractive effect of the three dopaminergic genes--DRD2, D beta H, and DAT1. *Am J Med Gene*; 67 (3), 264-88.
- Comité Mixto OIT/OMS (1950). *Primera Reunión Comité Mixto OIT/OMS de Medicina del Trabajo*.
- Conde, V., & Useros, E. (1975). Adaptación castellana de la Escala de Evaluación Conductual para la Depresión de Beck. *Psiquiatr Psicol Med Eur Am Lat*; 12, 217-236.
- Costa, P., & McCrae, R. (1992). Normal Personality Assessment in Clinical Practice: The NEO Personality Inventory. *Psychological Assessment*; 4 (1), 5-13.
- Cox, T. (1988). Psychobiological factors in stress and health. In S. y. Fisher (Ed.), *Handbook of life stress, cognition and health*. Chinchester: Wiley & Sons.

“Factores genéticos y de personalidad de vulnerabilidad/protección al estrés en una muestra de médicos internos residentes. Aplicación desde la prevención de riesgos laborales”

- Damestov, N., Brouillete, L., & Poulin, L. (1993). Stress and residents' lifestyle. *Can Fam Physician; 39*, 1576-80.
- de Kloet, E., Derijik, R., & Meijer, O. (2007). Therapy insight: is there an imbalanced response of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in depression? *Nature Clin Pract Endocrinol Metab; 3*, 168-179.
- de Kloet, E., Joels, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Rev. Neurosci; 6*, 463-475.
- De Neve, J. (2011). Functional polymorphism (5-HTTLPR) in the serotonin transporter gene is associated with subjective well-being: evidence from a US nationally representative sample. *J Hum Genet; 56* (6), 456-9.
- Deckard, G., Meterko, M., & Field, D. (1994). Physician burnout: An examination of personal, professional and organizational relationships. *Medical Care; 32*, 745-754.
- Denollet, J., & Conraads, V. (2011, Aug). Type D personality and vulnerability to adverse outcomes in heart disease. *Cleve Clin J Med, 78* (Suppl), S13-19.
- Denollet, J., Sys, S., Stroobant, N., Rombouts, H., Gillebert, T., & Brutsaert, D. (1996, Feb 17). Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease. *Lancet; 347* (8999), 417-21.
- Derijk, R., & de Kloet, E. (2008). Corticosteroid receptor polymorphisms: determinants of vulnerability and resilience. *Eur. J Pharmacol, 583*, 303-311.
- Drevets, W., Price, J., Simpson, J. j., Todd, R., Reich, T., Vannier, M., & Raichle, M. (1997, Apr 24). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature; 386* (6627), 824-7.
- Duan, J., Wainwright, M., Comeron, J., Saitou, N., Sanders, A., Gelernter, J., & Gejman, P. (2003). Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. *Hum Mol Genet; 12*, 205-216.
- Dubertret, C., Gouya, L., Hanoun, N., Deybach, J., Adés, J., Hamon, M., & Gorwood, P. (2004). The 3' region the DRD2 gene is involved in genetic susceptibility to schizophrenia. *Squizophrenia Research; 67*, 75-85.
- Dubrovsky, B. (2005). Steroids, neuroactive steroids and neurosteroids in psychopathology. *Prog.Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry; 29*, 169-192.
- Duman, R., & Monteggia, L. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol. Psychiatry; 59*, 1116-1127.
- ECVT. (2010). *Encuesta de Calidad de Vida en el Trabajo. Ministerio de Trabajo e Inmigración. Subdirección General de Estadística.*
- Egan, M., & al, e. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell; 112*, 483-490.

- Eisch, A., & al, e. (2003). Brain-derived neurotrophic factor in the ventral midbrain-nucleus accumbens pathway: a role in depression. *Biol. Psychiatry*; 54, 994-1005.
- ENCT. (2007). *VI Encuesta Nacional sobre Condiciones de Trabajo*. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Ministerio de Trabajo e Inmigración.
- Feder, A., Nestler, E., & Charney, D. (2009). Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nat Rev Neurosci*; 10 (6), 446-457.
- Fineman. (1979). A Psychological model of stress and its application to managerial unemployment. *Humans Relations*; (32), 323 - 345.
- Firth-Cozens, J. (1987). Emotional distress in junior house officers. *BMJ*; 295, 533-536.
- Firth-Cozens, J. (1988). La fatiga psíquica entre los médicos residentes jóvenes. *Br Med J (ed. esp)*; 3, 87-91.
- Frank, M., Moustafa, A., Haughey, H., Curran, T., & Hutchinson, K. (2007). Genetic triple dissociation reveals multiple roles for dopamine in reinforcement learning. *Proc natl Acad Sci USA*; 104, 16311-16316.
- Fredrickson, B. (2001). The role of positive emotions in positive psychology. The broaden-and-build theory of positive emotions. *Am Psychol*; 56, 218-226.
- Gail, M., Williams, R., Bayar, D., & Brown, C. (1976). How many controls? *Journal of Chronic Diseases*; 29, 723-731.
- Gardiner, M., Lovell, G., & Williamson, P. (2004, Oct). Physician you can heal yourself! Cognitive behavioural training reduces stress in GPs. *Fam Pract*; 21 (5), 545-51.
- Garnés Ros, AF (2001). Estudio de las fuentes de estrés laboral en médicos residentes. *Centro de Salud*. Pag. 568-572
- Gillespie, N., Whitfield, J., Williams, B., Heath, A., & Martin, N. (2005). The relationship between stressful life events, the serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and major depression. *Psychol. Med*; 35, 101-111.
- Goldstein, D., & Cavalleri, G. (2005). Genomics: understanding human diversity. *Nature*; 437, 1241-1242.
- Gozalo Palomares, A. (2003). Estrés y cardiopatía isquémica: Respuesta fisiológica adaptativa.
- Granada Jiménez, O., Morales Socorro, M., & López-Ibor Aliño, J. (2010). Psicopatología y factores de riesgo durante la residencia. *Actas Esp Psiquiatr*; 38 (2), 65-71.
- Grandy, D., Litt, M., Allen, L., Bunzow, J., Marchionni, M., & Makam, H. (1989). The human dopamine D2 receptor gene is located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a TaqI RFLP. *Am J Hum Genet*; 45(5), 778-85.
- Gründemann, R., Nijboer, I., & Schellart, A. (1991). *Arbeidsgebondenheid van WAO-intrede. Deelrapport 1: Resultaten van de enquête*. Ministerie van Sociale Zaken en Werkgekegenheid, La Haya.

- Gutman, A., Yang, Y., Ressler, K., & Davis, M. (2008). The role of neuropeptide Y in the expression and extinction of fear-potentiated startle. *J Neurosci*; 28, 12682-12690.
- Hamberger, L., & Stone, G. (1983). Burnout prevention for human service professionals, proposal for a systematic approach. *Journal of Holistic Medicine*; 149-162.
- Hariri, A., & al, e. (2005). A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Arch. Gen Psychiatry*; 62, 146-152.
- Haro, J., Palacín, C., Vilagut, G., Martínez, M., Bernal, M., & Luque, I. (2006). Prevalencia y factores asociados de los trastornos mentales en España: Resultados del estudio ESEMED-España. *Med Clin (Barc)*; 126(12), 442-451.
- Hasler, G., Drevets, W., Manji, H., & Charney, D. (2004). Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology*; 2004, 1765-1781.
- Heim, C., & Nemeroff, C. (2001). The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol. Psychiatry*; 49, 1023-1039.
- Heinz, A., & Smolka, M. (2006). The effects of catechol O-methyltransferase genotype on brain activation elicited by affective stimuli and cognitive tasks. *Rev. Neurosci*; 17, 359-367.
- Hirvonen, M., Lumme, V., Pesonen, U., Nagren, K., Vahlberg, T., Cheinin, H., & Hietala, J. (2009). C957T polymorphism of the human dopamine D2 receptor gene predicts extrastriatal dopamine receptor availability in vivo. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 33, 360-636.
- Hoenicka, J., Aragues, M., Rodriguez-Jimenez, R., Ponce, G., Martinez, I., Rubio, G., . . . Palomo, T. (2006). C957T DRD2 polymorphism is associated with schizophrenia in Spanish patients. *Acta Psychiatr Scand*; 114, 435-438.
- Hoenicka, J., Garrido, E., Ponce, G., Rodriguez-Jiménez, R., Martínez, I., Rubio, G., . . . Palomo, T. (2009). Sexually Dimorphic Interaction Between the DRD1 and COMT Genes in Schizophrenia. *American J. Of Medical Genetics; Part B*, 948-954.
- Holmesa, A., Lachowiczb, J., & Sibley, D. (2004). Phenotypic analysis of dopamine receptor knockout mice; recent insights into the functional specificity of dopamine receptor subtypes. *Neuropharmacology*; 47 (8), 117-1134.
- Huerta, D., Acosta, O., Polo, S., Martínez, R., Oré, R., & Miranda, C. (2007). Polimorfismo Val108/158Met en el gen dopaminérgico catecolo-metil transferasa (COMT) en una población mixta peruana y su importancia para los estudios neuropsiquiátricos. *An Fac med Lima*; 68(4), 321-7.
- Huertas, E., Ponce, G., Koenecke, M., Poch, C., Espana-Serrano, L., Jimenez-Arriero, M., & Hoenicka, J. (2010). The D2 dopamine receptor gene variant C957T affects human fear conditioning and aversive priming. *Genes Brain Behav*; 9, 103-109.
- INSHT, NTP 318. (s.f.). *NTP 318: El estrés: proceso de generación en el ámbito laboral*. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.

- Ioannidis, J., & Panagiotou, O. (2011). Comparison of effect sizes associated with biomarkers reported in highly cited individual articles and in subsequent meta-analyses. *JAMA*; 305, 2200-2210.
- Ising, M., et al. (2008). Polymorphisms in the FKBP5 gene region modulate recovery from psychosocial stress in healthy controls. *Eur. J Neurosci*; 28, 389-398.
- Jabbi, M., et al. (2007). Convergent genetic modulation of the endocrine stress response involves polymorphic variations of 5-HTT, COMT and MAOA. *Mol. Psychiatry*; 12, 483-490.
- Jacobsen, L., Pugh, K., Mencl, W., & Gelernter, J. (2006). C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor gene modulates the effect of nicotine on working memory performance and cortical processing efficiency. *Psychopharmacology (Berl)*; 188, 530-540.
- Jiménez Arriero, M. Á. (2004). El alelo Taq1-A1 en el Alcoholismo. *Facultad de Medicina*. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid. *Tesis Doctoral*
- Judge, T., Remus, I., & Zhang, Z. (2011). Genetic influences on core self-evaluations, job satisfaction, and work stress: A behavioral genetics mediated model. *Organizational Behaviour and Human Decision Processes*; 117, 208-220.
- Kahn, R., & Byodiére, P. (1992). Stress in organizations. In M. D. Hough (Ed.), *Handbook of industrial and organizational psychology* Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press. Vol. 3, pp. 571-650.
- Kaleigh, S. (2002). Genetic Polymorphism and SNPs. *Genomics and Proteomics*.
- Karg, K., Burmeister, M., Shedden, K., & Sen, S. (2011). The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry*; 68 (5), 444-54.
- Karlamangla, A., Singer, B., McEwen, B., Rowe, J., & Seeman, T. (2002). Allostatic load as a predictor of functional decline. MacArthur studies of successful aging. *J Clin Epidemiol*; 55, 696-710.
- kaufman, J., & al, e. (2004). Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 101, 17316-17321.
- Kaufman, J., & al, e. (2006). Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. *Biol. Psychiatry*; 59, 673-680.
- Kempton, M., Haldane, M., Jogia, J., Chistodoulou, T., Powell, J., Collier, D., . . . Frangou, S. (2009). The effects of gender and COMT Val158Met polymorphism on fearful facial affect recognition: a fMRI study. *Int. J. Neuropsychopharmacol*; 12, 371-381.
- Kendler, K., Kuhn, J., Vittum, J., Prescott, C., & Riley, B. (2005). The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Arch. Gen. Psychiatry*; 62, 529-535.

- Kim, J., & al, e. (2007). Interactions between life stressors and susceptibility genes (5-HTTLPR and BDNF) on depression in Korean elders. *Biol. Psychiatry*; 62, 423-428.
- Kocabas, N., Karakaya, A., & Cholerton, S. (2001). Catechol omethyltransferase (COMT) genetic polymorphism in Turkish population. *Arch Toxicol*; 75, 407-9.
- Korte, S., Koolhaas, J., & McEwen, B. (2005). The Darwinian concept of stress: benefits of allostasis and costs of allostatic load and the trade-offs in health and disease. *Neurosci Biobehav. Rev*; 29, 3-38.
- Korte, S., Koolhass, J., Wingfield, J., & McEwen, B. (2005). The Darwinian concept of stress: benefits of allostasis and costs of allostatic load and the trade-offs in health and disease. *Neurosci. Biobehav. Rev*; 29, 3-38.
- Kreek, M., Laforge, K., & Butelman, E. (2002). Pharmacotherapy of addictions. *Nature Reviews Drug Discovery*; 1, 710-726.
- Kreek, M., Nielsen, D., Butelman, E., & Laforge, K. (2005). Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nature Neuroscience*; 8 (11), 1450-1457.
- Krishnan, V., & al, e. (2007). Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell*; 131, 391-404.
- Krishnan, V., & Nestler, E. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*; 455, 894-902.
- Laakso, A., Pohjalainen, T., Kajander, J., Haaparanta, M., Solin, O., Syvalahti, E., & Hietala, J. (2005). The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene is associated with increased activity of striatal L-amino acid decarboxylase in healthy subjects. *Pharmacogenet Genomics*; 15(6), 387-91.
- Latif, S., Bauer-Sardina, I., Ranade, K., Livak, K., & Kwok, P. (2001). Fluorescence polarization in homogeneous nucleic acid analysis II:5'-nuclease assay. *Genome Res*; 11 (3), 436-440.
- Lawford, B., Young, R., Swagell, C., Barnes, M., Burton, S., Ward, W., . . . Morris, C. (2005). The C/C genotype of the C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor is associated with schizophrenia. *Schizophr Res*; 73, 31-37.
- Lechin, F., Van der Dijs, B., & Lechin, M. (1996). Plasma Neurotransmitters and Functional Illnes. *Psychother Psychosom*; 65, 293-318.
- Levy, R., Olden, K., Naliboff, B., Bradley, L., Francisconi, C., Drossman, D., & Creed, F. (2006). Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*; 130 (5), 1447-58.
- Lu, A., & al, e. (2008). Conditional mouse mutants highlight mechanisms of corticotropin-releasing hormone effects on stress-coping behavior. *Mol. Psychiatry*; 13, 1028-1042.
- Lu, R., Lee, J., Ko, H., & Lin, W. (2001). Dopamine D2 receptor gene (DRD2) is associated with alcoholism with conduct disorder. *Alcohol Clin Exp Res*; 25(2), 177-84.

- Madrid, G., McMurray, J., Lee, J., Anderson, B., & Comings, D. (2001). Stress as a mediating factor in the association between the DRD2 TaqI polymorphism and alcoholism. *Alcohol; 23* (2), 117-22.
- Malhotra, A., Kestler, L., Mazzanti, C., Bates, J., Goldberg, T., & Goldman, D. (2002). A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *Am J Psychiatry; 159*, 652-4.
- Mandelli, L., & et al. (2007). Interaction between serotonin transporter gene, catechol-O-methyltransferase gene and stressful life events in mood disorders. *Int. J. Neuropsychopharmacology; 10*, 437-447.
- Mannisto, P., & Kaakkola, S. (1999). Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacological Reviews; 51* (4), 593-628.
- Martín Hernández, P., Salanova Soria, M., & Peiró Silla, J. (2003). El estrés laboral: ¿Un concepto cajón-de-sastre? *Relaciones Laborales; 10* (11), 167-185.
- Martínez Plaza, A. (2007). *Riesgos psicosociales. Repercusión neurológica del estrés*. Madrid: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.
- Masten, A. (2001). Ordinary magic. Resilience processes in development. *Am Psychology; 56*, 227-238.
- Masten, A., & Coatsworth, J. (1998). The development of competence in favorable and unfavorable environments. Lessons from research on successful children. *Am Psychol; 53*, 205-220.
- McBurnett, K., Lahey, B., Rathouz, P., & Loeber, R. (2000, Jan). Low salivary cortisol and persistent aggression in boys referred for disruptive behavior. *Arch Gen Psychiatry; 57* (1), 38-43.
- McCue, J. (1985). The distress of internship. Causes and prevention. *Journal Medicine New England; 312*(7), 449-52.
- McEwen, B. (2003). Mood disorders and allostatic load. *Biol. Psychiatry; 54*, 200-207.
- McEwen, B., & Milner, T. (2007). Hippocampal formation: shedding light on the influence of sex and stress on the brain. *Brain Res. Rev; 55*, 343-355.
- McEwen, B., & Milner, T. (2007). Hippocampal formation: shedding light on the influence of sex and stress on the brain. *Brain Res Rev; 55*, 343-355.
- McGaugh, J. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu Rev. Neurosci; 27*, 1-28.
- McGeer, E., Kremer, B., & Hayden, M. (1993). Monoamines and their metabolites in Huntington's disease brain: Evidence for decreased catechol-O-methyltransferase activity. *Biol Psychiatry; 33*, 551-3.

- McGrath, J. (1976). Stress and behaviour in organizations. In DUNNETTE (Ed.), *Handbook of Industrial and Organizational Psychology* (pp. 1351 – 1395). Chicago: Rand McNally.
- McGraugh, J. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu Rev. Neurosci*; 27, 1-28.
- McGue, M., Slutske, W., Taylor, J., & Iacono, W. (1997). Personality and substance use disorders: I. Effects of gender and alcoholism subtype. *Alcohol Clin Exp Res*; 21(3), 513-20.
- Matthews, G., & Gilliland, K. (1999). The personality theories of H. J. Eysenck and J. A. Gray: A comparative review. *Personality and Individual Difference*, 26, 583–626.
- Merín, CV et al. (1995). El estrés laboral: bases teóricas y marco de intervención. *Ansiedad y Estrés*; 1, 113-130.
- Mingote Adán, C. (1995). *Satisfacción, estrés laboral y calidad de vida del médico*. Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.
- Morales, P., & López-Ibor, J. (1995). Stress and adjustment at the beginning of postgraduate medical training. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*; 23(5), 241-248.
- Morgan, C., & al, e. (2004). Plasma neuropeptide-Y concentrations in humans exposed to military survival training. *Biol. Psychiatry*; 47, 902-909.
- Morgan, C., & al, e. (2004). Relationships among plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol levels, symptoms of dissociation, and objective performance in humans exposed to acute stress. *Arch Gen Psychiatry*; 61, 819-825.
- Munafo, M., Brown, S., & Hariri, A..(2008) Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdale activation: a meta-analysis. *Biol. Psychiatry*; 63, 852-857.
- Munafo, M., Durrant, C., Lewis, G., & Flint, J. (2009). Gene X environment interactions at the serotonin transporter locus. *Bol. Psychiatry*;, 65, 211-219.
- Nestler, E. (2000). Genes and Addiction. *Nat Genet*; 26, 277-281.
- Noble, E., Ozkaragoz, T., Ritchie, T., Zhang, X., Belin, T., & Sparkes, R. (1998). D2 and D4 Dopamine Receptor Polymorphisms and Personality. *American Journal of Medical Genetics*; 81, 257-267.
- Nokelaimen, P., & Flint, J. (2002). Genetic effects on human cognition: lessons from the study of mental retardation syndromes. *J Neurol Neurosur Psych*.;72, 287-96.
- NTP 318. (1994). *El estrés: proceso de generación en el ámbito laboral*. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.
- NTP 445. (1998). *NTP 445: Carga mental de trabajo fatiga*. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. INSHT.

- NTP 455. (1998). *Trabajo a turnos y nocturno: aspectos organizativos*. Instituto nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. .
- Olesen, J., & Leonardi, M. (2003). The burden of brain diseases in Europe. *Eur J Neurol*; 10 (5), 471-477.
- Ong, A., Bergeman, C., Bisconti, T., & Wallace, K. (2006). Psychological resilience, positive emotions, and successful adaptation to stress in later life. *J Pers Soc Psychol*; 91, 730-749.
- OSHA. (2009, Octubre). *Estres Laboral y Evaluación de Riesgos*;54.
- Palmatier, M., Kang, A., & Kidd, K. (1999). Global variation in the frequencies of functionally different catechol-Omethyltransferase alleles. *Biol Psychiatry*; 46 (4), 557-67.
- Papp, K., Stoller, E., Sage, P., Aikens, J., Owens, J., & Avidan, A. (2004). The effects of sleep loss and fatigue on resident-physicians: A multi-institutional, mixed method study. *Acad Med*; 79, 394-406.
- Pargament, K., Smith, B., Koenig, H., & Perez, L. (1998). Patterns of positive and negative religious coping with major life stressors. *J Sci Study Relig*; 37, 710-724.
- Pérez-Nieto, C.-V. M.-T. (2001). La ansiedad, la ira y el estrés asistencial en el ámbito hospitalario: un estudio sobre sus relaciones y la eficacia del tratamiento. *Ansiedad y Estrés*; 7, 247-257.
- Perkins, K., Lerman, C., Grottenthaler, A., Ciccocioppo, M., Milanak, M., Conklin, C., . . . Benowitz, N. (2008). Dopamine and opioid gene variants are associated with increased smoking reward and reinforcement owing to negative mood. *Behav Pharmacol*; 19, 641-649.
- Pezawas, L., & al, e. (2005). 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature Neurosci*; 8, 828-834.
- Phyllis, G., & Marjo-Riitta, L. (2000). *Mental health in the workplace : introduction*. International Labour Organization.
- Pino Morales, S., & López Ibor, A. (1995). Stress and adjustment at the beginning of postgraduate medical training. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*; 23 (5), 241-248.
- Plomin, R., & Crabbe, J. (2000). DNA. *Psychol Bull*; 126, 806-828.
- Ponce, G., Hoenicka, J., Jimenez-Arriero, M., Rodriguez-Jimenez, R., Aragues, M., Martin-Sune, N., . . . Palomo, T. (2008). DRD2 and ANKK1 genotype in alcohol-dependent patients with psychopathic traits: association and interaction study. *Br J Psychiatry*; 193, 121-125.
- Ponce, G., Jiménez-Arriero, M., Rubio, G., Hoenicka, J., Ampuero, I., Ramos, J., & Palomo, T. (2003, Nov). TaqI A Polymorphism In Drd2 And Antisocial Personality Disorder In A Sample Of Alcoholic Spanish Men. *The European Journal of Psychiatry*, 7(18), 356-60.

“Factores genéticos y de personalidad de vulnerabilidad/protección al estrés en una muestra de médicos internos residentes. Aplicación desde la prevención de riesgos laborales”

- Pugno, P. (1981). Psychologic stresses encountered by residents physicians. *Famil. Med*; 13, 9-16.
- Reuben, D. (1983). Psychologic effects of residency. *South Med J*; 76, 380-383.
- Revicki, D., & Gershon, R. (1996). Work-related stress and psychological distress in emergency medical technicians. *J Occup Health Psychol*; 1 (4), 391-396.
- Revicki, D., May, H., & Whitley, T. (1991). Reliability and Validity of the Work-Related Strain Inventory Among Health Professionals. *Behav Medicine*; 17 (3), 111-120.
- Revicki, D., Whitley, T., & Gallery, M. (1993). Organizational characteristics, perceived work stress, and depression in emergency medicine residents. *Behavioral Medicine*; 19 (2), 74-81.
- Risch, N., & Merikangas, K. (1996). The future of genetic studies of complex human diseases. *Science*; 273, 1516-1517.
- Risch, N., Herrell, R., Lehner, T., Liang, K., Eaves, L., Hoh, J., . . . Merikangas, K. (2009, Jun). Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA*; 301 (23), 2462-71.
- Rodriguez-Jiménez, R., Avila, C., Ponce, G., Ibáñez, M., Rubio, G., Jiménez-Arriero, M., . . . Palomo, T. (2006). The TaqIA polymorphism linked to the DRD2 gene is related to lower attention and less inhibitory control in alcoholic patients. *Eur Psychiatry*; 21 (1), 66-69.
- Rutter, M. (1985). Resilience in the face of adversity. Protective factors and resistance to psychiatric disorder. *Br J Psychiatry*; 147, 598-611.
- Rutter, M. (2006). Implications of resilience concepts for scientific understanding. *Ann. NY Acad. Sci*; 1094, 1-12.
- Ryff, C., & Keyes, C. (1995). The structure of psychological well-being revisited. *J Pers Soc Psychol*; 69, 719-727.
- Sajdyk, T., & al, e. (2008). Neuropeptide Y in the amygdala induces long-term resilience to stress-induced reductions in social responses but not hypothalamic-adrenal-pituitary axis activity or hyperthermia. *J Neurosci*; 28, 893-903.
- Sajdyk, T., & Gehlert, D. (2004). Interactions between NPY and CRF in the amygdala to regulate emotionality. *Neuropeptides*; 38, 225-234.
- Saudino, K. J., Pedersen, N. L., Lichtenstein, P., McClearn, G. E., & Plomin, R. (1997). Can personality explain genetic influences on life events? *Journal of Personality and Social Psychology*, 72(1), 196-206.
- Sazci, A., Ergul, E., Kucukali, G., Kilic, G., Kaya, G., & Kara, I. (2004). Catechol-Omethyltransferase gene Val108/158Met polymorphism, and susceptibility to schizophrenia: association is more significant in women. *Brain Res.Mol*; 132, 51-56.

- Schaid, D. (2004). Evaluating associations of haplotypes with traits. *Genetic Epidemiology*; 27, 348-364.
- Schellart, A., Kaar, I., Het, V., & Gründemann, R. (1993). *The work related character or work disablement*. La haya: SDU.
- Schernhammer, E. (2005). Taking their own lives-the high rate of physician suicide. *N Engl J Med*; 352, 2473-6.
- Schinka, J., Letsch, E., & Crawford, F. (2002). DRD4 and novelty seeking: results of meta-analyses. *Am J Med Genetic*; 114 (6), 643-8.
- Schmack, K., & al, e. (2008). Catechol-O-methyltransferase val158met genotype influences neural processing of reward anticipation. *Neuroimage*; 42, 1631-1638.
- Schwartz, A., Black, E., Goldstein, M., Jozefowicz, R., & Emmings, F. (1987). Levels and causes of stress among residents. *J Med Educ*; 62, 744-753.
- Selye, H. (1956). *The stress of life*. New York: McGraw-Hill.
- Shanafelt, T., Bradley, K., Wipf, J., & Back, A. (2002). Burnout and selfreported patient care in an internal medicine residency program. *Ann Intern Med*; 136, 358-367.
- Sher, L. (2005, May). Type D personality: the heart, stress, and cortisol. *QJM*; 98 (5), 323-9.
- Sierra, J. C., Ortega, V., & Zubeidat, I. (2003). Ansiedad, angustia y estrés: tres conceptos a diferenciar. *Rev. Mal-Estar Subj*; 3 (1), 10-59.
- Simpson, L., & Grant, L. (1991). Sources and magnitude of job stress among physicians. *Journal of Behavioral Medicine*; 14 (1), 27-42.
- Smolka, M., & al, e. (2007). Gene-gene effects on central processing of aversive stimuli. *Mol. Psychiatry*; 12, 307-317.
- Southwick, S., Vythilingam, M., & Charney, D. (2005). The psychobiology of depression and resilience to stress: implications for prevention and treatment. *Annu Rev Clin Psychol*; 1, 255-291.
- Stein, M., Cambell-Sills, L., & Gelernter, J. (2009, Jan 16). Genetic variation in 5HTTLPR is associated with emotional resilience. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, doi:1002/ajmg.b.30916.
- Sullivan, R., & Gratton, A. (1999). Lateralized effects of medial prefrontal cortex lesions on neuroendocrine and autonomic stress responses in rats. *J Neurosci*; 19 (7), 2834-40.
- Toyry, S., Rasanen, K., Kujala, S., Aárimaa, M., Juntunen, J., & Kalimo, R. (2000). Self-reported health, illness, and self-care among Finnish physicians: a national survey. *Arch Fam Med*; 9, 1079-85.
- Tugade, M., & Fredrickson, B. (2004). Resilient individuals use positive emotions to bounce back from negative emotional experiences. *J Pers Soc Psychol*; 86, 320-333.

- Tyssen, R., Vaglum, P., Grønvold, N., & Ekeberg, Ø. (2001). Factors in medical school that predict postgraduate mental health problems in need of treatment: a nationwide and longitudinal study. *Med Educ*; 35, 110-120.
- Usiello, A., Rouge-Pont, F., Picetti, R., Dierich, A., LeMeur, M., Piazza, P., & Borrelli, E. (2000). Distinct functions of the two isoforms of dopamine D2 receptors. *Nature*;408, 199-203.
- Van Winkel, R., Henquet, C., Rosa, A., Papiol, S., Fañanas, L., & De Hert, M. (2008). Polymorphism moderates sensitivity to stress in Psychosis: An experience-sampling study. *Am J Med genet*; 147(Part B), 10-7.
- Vanyukov, M., Moss, H., Plail, J., Blackson, T., Mezzich, A., & Tarter, R. (1993, Jan). Antisocial symptoms in preadolescent boys and in their parents: associations with cortisol. *Psychiatry Res*; 46(1), 9-17.
- Vignal, A., Milan, D., SanCristobal, M., & Eggen, A. (2002). A review on SNP and other types of molecular markers and their use in animal genetics. *Genetics Selection Evolution*; 34, 275-305.
- VII_ENCT. (2011). *Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Ministerio de Empleo y Seguridad Social.*
- Voisey, J., Swagell, C., Hughes, I., Morris, C., Van Daal, A., Noble, E., . . . Lawford, B. (2009). The DRD2 gene 957C>T polymorphism is associated with posttraumatic stress disorder in war veterans. *Depress Anxiety*; 26, 28-33.
- Watanabe, M., Harada, S., Nakamura, T., Ohkoshi, N., Yoshizawa, K., & Hayashi, A. (2003). Association between catechol-omethyltransferase gene polymorphisms and wearing-off and dyskinesia in Parkinson's disease. *Neuropsychobiology*; 48, 190-3.
- Whitley TW, G. M. (1989). Factors associated with stress among emergency medicine residents. *Annals of emergency Medicine*; 18 (11), 1157-61.
- Whitley TW Gallery ME, Allison EJ Jr. et al (1991). Factors associated with stress among emergency medicine residents *Ann Emerg Med* ; 20, 1157-1161.
- Whitley TW, Allison E J Jr Gallery ME et al (1991). Work-related stress and depression among physicians pursuing postgraduate training in emergency medicine: An international study. *Ann Emerg Med*;20, 992-996.
- Williams, L., O'Connor, R., Grubb, N., & O'Carroll, R. (2012, Jun). Type D personality and three-month psychosocial outcomes among patients post-myocardial infarction. *J Psychosom. Res*; 72 (6), 422-26.
- Winterer, G., & Goldman, D. (2003). Genetics of human prefrontal function. *Brain Reserach Reviews*; 43 (1), 134-63.

- Wu, R., Cheng, C., Chen, K., Lu, S., Shan, D., & Ho, Y. (2001). The COMT L allele modifies the association between MAOB polymorphism and PD in Taiwanese. *Neurology*; 56 (3), 375-82.
- Xie, T., Ho, S., & Ramsden, D. (1999). Characterization and implications of estrogenic down-regulation of human catechol-O-methyltransferase gene transcription. *Mol. Pharmacol*; 56, 31-38.
- Xu, H., Kellendonk, C., Simpson, E., Keilp, G., Polan, H., Kandel, E., & Gilliam, T. (2007). DRD2 C957T polymorphism interacts with the COMT Val158Met polymorphism in human working memory ability. *Schizophr Res*; 90, 104-107.
- Yehuda, R., Brand, S., & Yang, R. (2006). Plasma neuropeptide Y concentrations in combat exposed veterans: relationship to trauma exposure, recovery from PTSD, and coping. *Biol. Psychiatry*; 59, 660-663.
- Yehuda, R., Brand, S., Golier, J., & Yang, R. (2006). Clinical correlates of DHEA associated with posttraumatic stress disorder. *Acta Psychiatr Scand*; 114, 187-193.
- Zhang, Y., Bertolino, A., Fazio, L., Blasi, G., Rampino, A., Romano, R., . . . Sadee, W. (2007). Polymorphisms in human dopamine D2 receptor gene affect gene expression, splicing, and neuronal activity during working memory. *Proc Natl Acad Sci USA*(104); 20552-20557.
- Zhang, Z., Zyphur, M., Narayanan, J., Arvey, R., Chaturvedi, S., Avolio, B., . . . Larsson, G. (2009). The genetic basis of entrepreneurship: Effects of gender and personality. *Organizational Behavior and Human Decision Processes*; 110, 93-107.
- Zhao, H., Zhang, S., Merikangas, K., Trixler, M., Wildenauer, M., Sun, F., & Kidd, K. (2000). Transmission/disequilibrium tests using multiple tightly linked markers. *The American Journal of Human Genetics*; 67, 936-946.
- Zhou, Z., & et. al. (2008). Genetic variation in human NPY expression affects stress response and emotion. *Nature*(452), 997-1001.
- Zoccolillo, M., Murphy, G., & Wetzel, R. (1986). Depression among medical students. *J Affect Disord*; 11, 91-96.
- Zubieta, J., Heitzeg, M., Smith, Y., Bueller, J., Xu, K., & Xu, Y. (2003). COMT val158met genotype affects muopioid neurotransmitter responses to pain stressor. *Science*; 299, 1240-3.
- Zurroza Estrada, A., Oviedo Rodríguez, I., & Ortega Gómez, R. (2009, Marz-Abr). Relación entre rasgos de personalidad y el nivel de estrés en los médicos residentes. *Revista de Investigación Clínica*; 61 (2), 110-118.

INDICE DE TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

Índice de Tablas

Tabla 1	Análisis descriptivo de la muestra general coincidente con la firma del contrato.	149
Tabla 2.	Descripción variables profesionales coincidente con la firma del contrato.	150
Tabla 3.	Descripción antecedentes médicos	151
Tabla 4.	Descripción variable afectiva Ansiedad Estado -Rasgo a la firma del contrato.	152
Tabla 5.	Descripción variable afectiva Depresión a la firma del contrato	152
Tabla 6.	Descripción variable afectiva Calidad de vida a la firma del contrato (P25,P50, P75).	153
Tabla 7.	Descripción variable afectiva Calidad de vida a la firma del contrato. Baja, media, alta y muy alta.	154
Tabla 8.	Descripción variables personalidad.	157
Tabla 9.	Descripción variables genéticas por sexo.	159
Tabla 10.	Descripción variable estrés en la firma del contrato. Medidas de posición.	160
Tabla 11.	Descripción y Comparación variable estrés en el trabajo (variable dependiente) a los 6 meses. Medidas de posición.	162
Tabla 12.	Descripción y Comparación de variables socio-demográficas en los casos y controles	164
Tabla 13.	Descripción y Comparación variables profesionales en los casos y controles.	165
Tabla 14.	Descripción y Comparación antecedentes médicos personales en los casos y controles.	166
Tabla 15.	Descripción y Comparación variable afectiva ansiedad 6 meses Estado-Rasgo en los casos y controles.	171
Tabla 16.	Descripción y Comparación variable afectiva Depresión a los 6-9 meses en los casos y controles.	171
Tabla 17.	Descripción y Comparación variable afectiva Calidad de vida a los 6 meses en los casos y controles.	173
Tabla 18.	Descripción y Comparación de las variables de personalidad en Casos y Controles.	177

Tabla 19.	Descripción y Comparación variables genéticas por sexo en los casos y controles.	180
Tabla 20.	Coeficiente rho de Spearman (r) y coeficiente de determinación (r ²) de las variables afectivas y el estrés a los 6 meses.	182
Tabla 21.	Asociación y Riesgo variables socio-demográficas en casos y controles en hombres.	187
Tabla 22.	Asociación y Riesgo variables profesionales en casos y controles en hombres.	187
Tabla 23.	Asociación y Riesgo variables antecedentes médicos personales en casos y controles en hombres.	188
Tabla 24.	Asociación y Riesgo variables afectivas a la firma del contrato en casos y controles en hombres.	189
Tabla 25.	Asociación y Riesgo variables de personalidad en casos y controles en hombres.	190
Tabla 26.	Asociación y Riesgo variables de personalidad en casos y controles en hombres (continuación).	191
Tabla 27.	Asociación y Riesgo variables genéticas en casos y controles en hombres	193
Tabla 28.	Asociación y Riesgo variables socio-demográficas en casos y controles en mujeres.	194
Tabla 29.	Asociación y Riesgo variables profesionales en casos y controles en mujeres.	194
Tabla 30.	Asociación y Riesgo variables antecedentes médicos personales en casos y controles en mujeres.	195
Tabla 31.	Asociación y Riesgo variables afectivas a la firma del contrato en casos y controles en mujeres.	197
Tabla 32.	Asociación y Riesgo variables de personalidad en casos y controles en mujeres.	200
Tabla 33.	Asociación y Riesgo variables de personalidad en casos y controles en mujeres (Continuación).	201
Tabla 34.	Asociación y Riesgo variables genéticas en casos y controles en mujeres.	203
Tabla 35.	Modelo Predictivo Multivariado 1A: Hombres. Subfactor Control de Emociones para el riesgo de padecer estrés laboral a los seis meses de iniciar la residencia médica.	205
Tabla 36.	Modelo Predictivo Multivariado 1B: Hombres. Variante de baja actividad del gen COMT (Met/Met o AA) en hombres para el riesgo de padecer estrés laboral a los seis meses de iniciar la residencia médica.	206
Tabla 37.	Modelo Predictivo Multivariado 1C: Hombres. Variante de baja actividad del gen COMT (Met/Met o AA) y variable Ansiedad Estado en hombres para el riesgo de padecer estrés laboral a los seis meses de iniciar la residencia médica.	207

Tabla 38.	Modelo Predictivo Multivariado 2A: Mujer. Genotipo CC para el polimorfismo C957T del gen DRD2 y variables de personalidad del BFQ para mujeres para el riesgo de padecer estrés laboral a los seis meses de iniciar la residencia médica.	209
Tabla 39.	Resultados del estrés laboral (WRSI) en diferentes estudios internacionales y en la presente Investigación.	214

Índice de Gráficos

Gráfico 1.	Problemas de salud percibidos por la población trabajadora española. VII ENCT	48
Gráfico 2.	Distribución de especialidades de los participantes en el estudio	150
Gráfico 3.	Distribución de las categorías de La Calidad de Vida – Satisfacción y placer según el QLESQ en los residentes a la firma del contrato.	155
Gráfico 4.	Comparación entre los casos y controles a los 6 meses del inicio del contrato en la medición del estrés por el WRSI.	161
Gráfico 5.	Comparación del Estado de Ansiedad (STAI-E) en casos (estrés) y controles (No estrés laboral) a los 6 meses de inicio de la residencia. Área bajo la curva (c).	169
Gráfico 6.	Comparación del Rasgo de Ansiedad (STAI-R) en casos (estrés) y controles (No estrés laboral) a los 6 meses de inicio de la residencia. Área bajo la curva (c).	169
Gráfico 7.	Comparación de la Depresión en casos (estrés) y controles (No estrés laboral) a los 6 meses de inicio de la residencia. Área bajo la curva (c).	170
Gráfico 8.	QLESQ-Calidad de Vida – Satisfacción y placer en Estrés Laboral (casos) y No Estrés Laboral (controles).	174
Gráfico 9.	Correlación Depresión basal en los casos (estrés laboral). Área bajo la curva (c).	183
Gráfico 10.	Correlación Estado y Rasgo de Ansiedad basal en los casos (estrés laboral). Área bajo la curva (c).	183
Gráfico 11.	Correlación Salud Física basal en los casos (estrés laboral). Área bajo la curva (c).	184
Gráfico 12.	Correlación Estado de Ánimo basal en los casos (estrés laboral). Área bajo la curva (c).	184
Gráfico 13.	Correlación Trabajo basal en los casos (estrés laboral). Área bajo la curva (c).	184
Gráfico 14.	Correlación Tareas del Hogar basal en los casos (estrés laboral). Área bajo la curva (c).	184
Gráfico 15.	Correlación Relaciones Sociales basal en los casos (estrés laboral). Área bajo la curva (c).	185

“Factores genéticos y de personalidad de vulnerabilidad/protección al estrés en una muestra de médicos internos residentes. Aplicación desde la prevención de riesgos laborales”

Gráfico 16.	Correlación Tiempo Libre basal en los casos (estrés laboral). Área bajo la curva (c).	185
Gráfico 17.	Correlación Actividades Generales basal en los casos (estrés laboral). Área bajo la curva (c).	185
Gráfico 18.	Correlación Satisfacción Global basal en los casos (estrés laboral). Área bajo la curva (c).	185
Gráfico 19.	Área bajo la curva para el modelo 1A: Hombres. Control de Emociones	206
Gráfico 20.	Área bajo la curva para el modelo 1B: Hombres. Variante de baja actividad del gen COMT (Met/Met o AA) en hombres para el riesgo de padecer estrés laboral a los seis meses de iniciar la residencia médica.	207
Gráfico 21.	Área bajo la curva para el modelo 1B: Hombres. Variante de baja actividad del gen COMT (Met/Met o AA) y variable Ansiedad Estado en hombres para el riesgo de padecer estrés laboral a los seis meses de iniciar la residencia médica.	208
Gráfico 22.	Área bajo la curva para el modelo 2A: Mujeres. Genotipo CC para el polimorfismo C957T del gen DRD2 y variables de personalidad del BFQ para mujeres para el riesgo de padecer estrés laboral a los seis meses de iniciar la residencia médica.	209

Índice de Figuras

Figura 1.	Respuesta Fisiológica al estrés.	66
Figura 2.	Síndrome general de adaptación al estrés.	68
Figura 3.	Respuesta neuroendocrina al estrés.	69
Figura 4.	Esquema de los cambios en el metabolismo de los neurotransmisores producido por diversas situaciones de estrés (adaptado por Gozalo Palomares, 2003)	72

ANEXOS

ANEXO I. ESPECIALIDADES DESARROLLADAS EN EL H. 12 DE OCTUBRE

ESPECIALIDADES DE 3 AÑOS	Radiofísica Hospitalaria
ESPECIALIDADES DE 4 AÑOS	ESPECIALIDADES DE 5 AÑOS
Alergología	Angiología y Cirugía Vascular
Análisis Clínicos	Cardiología
Anatomía Patológica	Cirugía Cardiovascular
Anatomía Patológica	Cirugía General y del Apto Digestivo
Anestesiología y Reanimación	Cirugía Oral y Maxilofacial
Aparato Digestivo	Cirugía Ortopédica y Traumatología
Bioquímica Clínica	Cirugía Pediátrica
Dermatología M-Q y Venereología	Cirugía Plástica, Estética y Reparadora
Endocrinología y Nutrición	Cirugía Torácica
Farmacia Hospitalaria	Medicina Intensiva
Hematología y Hemoterapia	Medicina Interna
Inmunología	Neurocirugía
Medicina del Trabajo	Urología
Medicina Física y Rehabilitación	
Medicina Nuclear	
Medicina Preventiva y S. Pública	
Microbiología y Parasitología	
Nefrología	
Neumología	
Neurología	
Obstetricia y Ginecología	
Oftalmología	
Oncología Médica	
Oncología Radioterápica	
Otorrinolaringología	
Pediatría y sus Áreas Específicas	
Psicología Clínica	
Psiquiatría	
Radiodiagnóstico	
Reumatología	

ANEXO II. INVENTARIO DE ESTRÉS RELACIONADO CON EL TRABAJO (WRSI) (REVICKI Y MAY, 1983)

Respuestas:

1. Nunca se aplica a mí
 2. Se aplica un poco a mí
 3. Se aplica a mí mucho
 4. Se aplica a mí siempre
- Ponga una cruz sobre el número de la respuesta elegida

	1	2	3	4
1. El trabajo interfiere en mi vida de familia				
2. Mis expectativas iniciales sobre el trabajo se han cumplido				
3. Estoy más nervioso de lo que solía estar				
4. Soy todavía el colaborador que solía ser				
5. A veces me aísló para no tener contacto con nadie				
6. Parece que no pudiera obtener el reconocimiento que merezco				
7. Me siento culpable cuando no cumplo bien mi cometido				
8. Los compañeros colaboran en el trabajo adecuadamente				
9. Mi productividad ha mejorado				
10. Mis responsabilidades son muy diferentes a las que yo esperaba				
11. Mi desarrollo profesional y mi cualificación siguen mejorando				
12. Mi preocupación por el trabajo hace difícil que me libere de él en casa				
13. A menudo siento que los demás quieren aprovecharse de mí				
14. Mis discusiones en casa con los más próximos a mí han aumentado últimamente				
15. Me despisto a veces en el trabajo				
16. Trabajo mucho pero me cunde menos				
17. El reconocimiento por mi contribución al trabajo ha sido siempre escaso				
18. A menudo llego tarde al trabajo				

ANEXO III. CONSENTIMIENTO INFORMADO

INFORMACIÓN PARA EL VOLUNTARIO SANO

Esta hoja de consentimiento informado puede estar utilizando algunas palabras que Vd. no comprenda. Por favor, pida que el profesional que le informa le explique cualquier palabra o información que Ud. no entienda claramente.

PROPÓSITO DEL TRABAJO

Estamos estudiando diferentes factores genéticos, bioquímicos y de personalidad que pueden ayudar a comprender determinadas funciones cognitivas, neuropsicológicas y de afrontamiento de estrés. El objetivo de la parte del trabajo realizada con voluntarios sanos, es estudiar las correlaciones entre variables genéticas, bioquímicas y de personalidad, con vulnerabilidad al estrés. Por otra parte, al tratarse de voluntarios sanos, los resultados obtenidos se utilizarán como datos de grupo control en el estudio de enfermedades psiquiátricas, tales como trastornos psicóticos y trastornos adictivos.

PROCEDIMIENTO

Le extraerán aproximadamente 20 mililitros de sangre desde una vena de su brazo. Se usará la muestra de sangre para extraer una muestra de su ADN. Además se medirán catecolaminas y metabolitos en orina, y creatinina, actividad MAO plaquetaria y cortisol en plasma. Se le entregarán unos cuestionarios autoaplicados, y realizarán unos test psicológicos de unos 50-60 minutos de duración total.

RIESGOS E INCONVENIENTES

La extracción sanguínea podría causar (como cualquier otro simple análisis de sangre) de forma eventual una pequeña molestia en el lugar del pinchazo: ligerísimo sangrado, cardenal, etc, así como también podría experimentar un suave mareo. Se tomarán precauciones para minimizar estas posibilidades.

BENEFICIOS

Este trabajo ayudará a comprender la relación entre variables genéticas, bioquímicas y de personalidad, así como a conocer posibles factores de vulnerabilidad o protección para afrontamiento de estrés. Por otra parte, el disponer de un banco de datos en voluntarios sanos servirá como grupo control para muestras con patología psiquiátrica.

CONFIDENCIALIDAD

Su nombre no aparecerá en ningún escrito ni publicación. Las muestras de ADN se almacenarán en un lugar protegido y se tomarán las medidas necesarias para mantener su carácter confidencial. El resto de datos será guardado con adecuadas medidas de seguridad, confidencialidad y acceso restringido a los investigadores.

DONACION DE MUESTRA DE TEJIDOS

Me han informado que mis muestras estarán codificadas y que no se revelará mi identidad a nadie sin mi permiso, excepto cuando lo exija la ley. La naturaleza y propósito de los procedimientos descritos y los riesgos potenciales me han sido suficientemente explicados.

Mi firma en este formulario no indica que he renunciado a ningún derecho legal que normalmente me correspondería como sujeto en un estudio de investigación con seres humanos. Entiendo y permito que todas las muestras que he proporcionado pasarán a ser propiedad y ser utilizadas con los fines descritos anteriormente (hoja 1) y que no recibiré ninguna compensación material adicional (económica, etc.).

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Yo,

(nombre y apellidos)

- he leído la hoja de información que se me ha entregado, también la referida donación de muestra de tejido
- he podido hacer preguntas sobre el estudio
- he recibido suficiente información sobre el estudio
- he hablado con el informador:
- Comprendo que **mi participación es voluntaria.**
- Comprendo que **puedo retirarme del estudio:** cuando quiera, sin tener que dar explicaciones.
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del sujeto

fecha

Persona que obtiene el consentimiento informado

fecha

ANEXO IV. AGRUPACIÓN POR TIPO DE ESPECIALIDAD PARA EL ESTUDIO

Especialidades Médicas	Especialidades Quirúrgicas	Especialidades Médico-Quirúrgicas	Pruebas Diagnósticas/SSCC	TOTAL
Alergología	Anestesiología	Dermatología	Análisis Clínicos	
Aparato Digestivo	Cx. Vascular	Oftalmología	Anat. Patológica	
Cardiología	Cx. Máxilofacial	Otorrinolaringología	Bioquímica	
Endocrino	Cx. Plástica		Farmacia	
Familia	Ginecología		Inmunología	
M. Interna	Neurocirugía		Microbiología	
Med. Nuclear	Traumatología		Radiodiagnóstico	
Med. del Trabajo	Urología		Radiofísica	
Nefrología				
Neumología				
Neurología				
Oncología Médica				
Oncología Radioteráp				
Pediatría				
Psiquiatría				
Rehabilitación				
Reumatología				
UVI-Cuidados Intensi				
75 (55,15%)	30 (22,96%)	9 (6,62%)	22 (16,18%)	136

