



UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS

"Dr. Raúl Dorticós Torrado"

Estrés y sus repercusiones Psiconeuroendocrinoinmunológicas.

Autores: *Pablo Felipe Avilleira Torres

**Melissa Maura Agüero Mayor

*** Isis Rocío Avilés Martínez

Tutor: ****Milagros León Regal

Curso Académico: 2022-2023

*Alumno ayudante de neurocirugía de segundo año de medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos "Raúl Dorticós Torrado". Correo: pabloavilleira@gmail.com

**Alumna ayudante de imagenología de segundo año de medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos "Raúl Dorticós Torrado". Correo: melissagüero@gmail.com

*** Alumna Ayudante de Imagenología se segundo año de medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos "Raúl Dorticós Torrado". Correo: rocióis@gmail.com

**** Dr. en Medicina. Especialista de 2do grado en Fisiología Normal y patológica. Máster en Ciencias. Investigador Auxiliar. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos.

Mayo,20

Año 65 de la Revolución

Resumen

El estrés presenta una serie de mecanismos Fisiológicos desencadenados con un amplio sistema de acción el cual abarca gran número de sistemas dentro del organismo. La Psiconeuroendocrinoinmunología constituye una importante rama de la ciencia que tiene sus fundamentos teóricos en dicha afirmación. La presente revisión bibliográfica tuvo como objetivo explicar los mecanismos desencadenados como respuesta al estrés y vinculando dicho proceso con la Psiconeuroendocrinoinmunología. Para ello se consultaron un total de 22 referencias bibliográficas, entre ellas gran número de revistas científicas. Se concluyó que, el estrés constituye un importante ejemplo de integración entre diferentes sistemas del organismo y que existen un gran número de evidencias clínicas que demuestran dicha afirmación.

Palabras Clave: Estrés Crónico, Estrés agudo, neuropsicoendocrinología, psicoimmunología.

Summary

Stress presents a series of Physiological mechanisms triggered with a wide system of action which covers a large number of systems within the organism. Psychoneuroendocrinoimmunology constitutes an important branch of science that has its theoretical foundations in this statement. The objective of this bibliographic review was to explain the mechanisms triggered as a response to stress and linking this process with Psychoneuroendocrinoimmunology. For this, a total of 23 bibliographical references were consulted, including a large number of scientific journals. It was concluded that stress is an important example of integration between different body systems and that there is a large number of clinical evidences that demonstrate this statement.

Keywords: Chronic Stress, Acute Stress, neuropsychocrinology, psychoimmunology.

Introducción.

Las primeras narraciones de patologías relacionadas con estrés las podemos encontrar en piezas clásicas como la *Ilíada*, Las cartas de Cicerón a sus amigos, en la *Épica de Gilgamesh* y en múltiples obras shakesperianas, como *Macbeth* y el propio *Hamlet*, donde el trauma causado ante la muerte de un ser querido crea estados de estrés insoportables para los protagonistas en mención. Más adelante en el tiempo aparece la narración fascinante en el *Diario de Samuel Pepys* acerca del terrible incendio de la ciudad de Londres en 1666 que dejó su «huella psicológica» en todos aquellos expuestos a la tragedia,¹ por tanto podemos afirmar que:

Los trastornos por estrés han estado presentes a lo largo de la historia y del decursar de la humanidad desde sus inicios. Generalmente mediados por las contradicciones de diferente carácter que han surgido en las diferentes épocas del ser humano y en su desarrollo. Los relatos iniciales acerca de cómo el estrés afecta al ser humano se remontan a recuentos históricos de la literatura mundial más antigua. En la actualidad se define al estrés ya no como un trastorno estático sino como una patología de integración en la cual se vinculan gran número de sistemas como son el sistema nervioso, endocrino e inmune.^{1,2}

En cuanto a su aparición como entidad clínica ante los ojos del mundo, su primera descripción fue hecha durante la Guerra Civil estadounidense, cuando los soldados caídos en combate, así como allegados de la tropa que vivían estos momentos de angustia, desarrollaban un síndrome particular que consistía principalmente en la presencia de alteraciones del sistema cardiovascular, que recibió el nombre del corazón del soldado. Se creía que era principalmente de etiología cardioneurológica y presentaban síntomas como debilidad generalizada, palpitaciones, taquicardia, sudoración y fatiga física. Dichos síntomas constituyen patrones comunes que se encuentran en lo que hoy en día se conoce como estrés, cada vez restringidos menos al área militar y de desastres, y que de

manera peligrosa se correlacionan con el desarrollo y mantenimiento de patologías medicas crónicas y sus comorbilidades psiquiátricas respectivas. ^{1,2}

En los años sesenta y setenta, los veteranos de la guerra de Vietnam desarrollaron trastornos relacionados con los traumas y pérdidas humanas en combate, con importantes limitaciones e incapacidades para su funcionamiento en la vida cotidiana. Presentaban reexperimentaciones del trauma vivido hacía más de una década y los describían como «si estuviera sucediendo en vivo y en directo». Su aparición era directamente proporcional con la gravedad del factor estresante, desde la muerte de la tropa hasta haber sido capturado y encarcelado como prisionero de guerra. Su calcula que más o menos 75% de los combatientes desarrollaron en mayor o menor grado un trastorno relacionado con el estrés del combate. La aparición de este trastorno en estos veteranos, las pérdidas de tiempo productivo y la incapacidad global en el funcionamiento llevaron a desarrollar la nosología utilizada hoy en día de trastorno de estrés postraumático (TEPT). ¹

Pero la historia no para aquí. En la bibliografía médica actual existe la descripción del síndrome de la guerra del golfo Pérsico, que desarrollaron un porcentaje significativo de aquellos que acudieron a las filas en la Tormenta del Desierto. Aproximadamente unos 50.000 soldados presentaban problemas de salud física y mental a su retorno a casa. Las quejas más frecuentes fueron síndromes de fatiga crónica, olvidos frecuentes, incapacidad para concentrarse, insomnio, dolores osteoarticulares, dificultad respiratoria. Muchos de los afectados sostienen que la etiología de su constelación de síntomas se debía a la exposición a gases químicos y agentes biológicos, como los gases nerviosos y de mostaza. Se cree que pueden ser el resultado de la exposición a toxinas no identificadas, pero en la mayoría de los casos cabe resaltar que la sintomatología y su gravedad estaban estrechamente asociadas con encontrarse en un área de combate¹

Dichos antecedentes constituyen la base para que a inicios del siglo XX científicos de renombre comenzaran, producto del desarrollo científico de la época, a realizar investigaciones relacionadas con el estrés y la respuesta al mismo en diferentes situaciones "desencadenantes" lo cual tiene su origen en 1915 con las figuras de Walter Cannon y años después Hans Selye. Walter Cannon, fisiólogo y considerado uno de los padres de la fisiología del estrés, analizó la respuesta del animal dentro del laboratorio de experimentación ante una situación de amenaza o presión externa y en obras como Cambios Corporales en Situaciones de Dolor, Hambre, Temor y Rabia explica en forma detallada que la respuesta del organismo frente al estrés nos permite reaccionar ante una situación de amenaza o emergencia con todo el potencial físico, superar el peligro, y lograr un proceso de adaptación frente a las circunstancias que nos rodea, lo cual se conoce además como síndrome de "lucha o huida".^{1,2}

Ya en el año 1911 Walter Cannon estudió las relaciones entre emociones, fisiología y salud. Esta figura entendía que debía haber un equilibrio mental y físico a través de todo el organismo y, en 1929, crea el término homeostasis. Cannon estudió en animales la relación y efecto entre las emociones y las percepciones en el sistema nervioso autónomo, describiendo la reacción de ataque o huida como respuesta involuntaria ante un entorno externo adverso. El investigador desarrolló, en conjunto con su estudiante Phillip Bard, el modelo sobre las emociones conocido como la teoría Cannon–Bard que plantea la simultaneidad de las emociones y de las respuestas corporales asociadas.^{2,3}

Este principio de homeostasis fue el concepto central en el modelo de estrés descrito por Cannon en 1932 con la publicación de su obra: La Sabiduría del Cuerpo, refiriéndose a la estabilidad de los sistemas fisiológicos y ofreciendo un criterio optimista sobre la capacidad del cuerpo para enfrentarse a todo tipo de agentes estresantes.^{2,3}

Cannon preparó el terreno para gran parte del trabajo de parte del trabajo de Hans Selye y que suele ser considerado el otro padre de este campo. En la década del 1930 Selye comienza a trabajar en el campo de la endocrinología, estudiando la comunicación hormonal del cuerpo humano. Además, inicia investigaciones sobre los posibles efectos que produciría la implantación de extracto de ovario para el organismo. En el proceso de experimentación con animales, en este caso ratas, Selye sin intención alguna comienza a someter a dichos roedores a situaciones de estrés disímiles. Con el decursar de los meses, Selye examinó las ratas y descubrió algo extraordinario: tenían úlceras pépticas, las glándulas suprarrenales muy grandes y los tejidos del sistema inmunitario reducidos de lo cual le atribuyó como responsable al extracto ovárico.^{2,3}

Es por ello que establece un grupo de control basado en ratas a las que inyectaba diariamente una solución salina, en vez del extracto, pero a las que igualmente sometía a situación de estrés importantes sin intencionalidad ninguna. Al analizar a dicho grupo, luego de algún tiempo, obtuvo resultados idénticos a los anteriormente planteados. Se concluye entonces que los efectos obtenidos nada tenían que ver con el extracto de ovario. Quizá los cambios en el cuerpo de las ratas eran una especie de respuesta no específica del organismo a una situación general desagradable producida en este caso por Selye. Para comprobarlo, puso algunas en el tejado del edificio de investigación, en invierno, y otras en la sala de la caldera; a otras las sometió a un ejercicio obligado o a procedimientos quirúrgicos. En todos los casos halló un incremento en la incidencia de úlceras pépticas, un agrandamiento de las glándulas suprarrenales y una atrofia de los tejidos inmunitarios.^{2,3}

Es así que surge el término de "estrés" el cual adquirió de sus conocimientos de física y que se refiere a la presión que ejerce un cuerpo sobre otro (la fatiga de materiales). Definiendo, además, dos postulados importantes a los que englobaría con el nombre de Síndrome de Adaptación General: El cuerpo dispone de un conjunto de respuestas asombrosamente similares para un amplio grupo de

agentes estresantes y en determinadas condiciones, los agentes estresantes pueden causar enfermedades. ^{2,3}

Junto a lo cual desarrolló un esquema general de tres partes sobre el modo en que funciona la respuesta de estrés. En la fase inicial (alarma) se percibe un agente estresante, salta una alarma metafórica en el cerebro que informa sobre el estado del organismo y se producen adrenalina y cortisol con el propósito de restaurar la homeostasis. El segundo estadio (adaptación o resistencia) se produce cuando se pone en marcha de forma eficaz el sistema de respuesta de estrés y se recupera el equilibrio. Cuando el estrés es prolongado, se entra en el tercer estadio, que Selye denomina «agotamiento», donde surgen las enfermedades asociadas al estrés agudo o crónico. ^{2,3}

Dichos antecedentes constituyen la base histórica y científica para el posterior desarrollo conceptual del estrés con un enfoque eminentemente fisiológico y que no llega a ser posible hasta finales del siglo XX. A la par del cual evoluciona, además, la Psiconeuroendocrinoinmunología (PNEI) como una rama de las Ciencias Médicas que constituye un nexo de integración entre gran número de sistemas. Y es que durante los últimos años un amplio espectro de ramas de la investigación médica ha venido en auge. Destacando entre ellas la evolución de una nueva disciplina mediante la cual se puede comprender la interrelación existente cuerpo-mente. ³

Se apoya en la teoría de que todos los sistemas se interconectan entre sí y en la interrelación e interdependencia de todos los fenómenos del cuerpo humano. La relación entre las distintas partes del organismo debe permitirles funcionar armónicamente como un todo y en permanente interconexión con el medio en que se desarrollan. Este enfoque sistémico se orienta a descubrir la naturaleza precisa de la relación entre los factores orgánicos, psicológicos y ambientales. ^{4,5,6}

Otro investigador que aportó a lo que es hoy la PNIE como ciencia fue Hans Selye (1907-1982), de la Universidad de Montreal. El cual, como ya se mencionaba anteriormente, demostró en experimentos con animales que el cuerpo se adapta a condiciones adversas y amenazantes, publicando en 1950 su investigación “El estrés”, a partir del cual toma relevancia el concepto **estrés** e introduce el constructo **síndrome general de adaptación**, que agrupa un conjunto de síntomas fisiológicos no causados directamente por una condición médica. ^{4,7}

En 1962, los médicos Meyer y Haggerty reportaron la asociación entre la dosis de estrés familiar y la aparición de infecciones por Estreptococos en niños, sin embargo, tendrían que trascurrir varios años hasta que se describieran los mecanismos moleculares que explican este fenómeno. Sin duda una de las explicaciones de este fenómeno es la indisoluble relación entre la mente y el cuerpo, descrita por George Solomon en la década de los 60, el cual estudió los factores psicosociales como predisponentes o protectores para padecer enfermedades autoinmunes. Este concepto propone el modelo del ser humano como un ente biopsicosocial, donde existe una interrelación entre dichas esferas. Sin embargo, no es hasta 1977 que los investigadores H. Besedovsky y cols., observaron que la activación inmune desencadenaba una conducta inmunológica del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA), demostrando con ello la relación existente entre cerebro y sistema inmunológico. Fue este uno de los primeros pasos para explicar las observaciones de Meyer y Haggerty. ^{7,8}

Y es precisamente en esta década de los 70 donde nace el término de Psiconeuroinmunología, como resultado de un experimento realizado en la Universidad de Rochester por el psicólogo Robert Ader y el inmunólogo Nicholas Cohen. Ambos estudiaron el condicionamiento del sistema inmunológico, lo que abrió la posibilidad de influir con técnicas psicológicas, para potenciarlo o inhibirlo de acuerdo a las necesidades existentes. ^{8,9}

Todo esto unido a las cifras que se ofrecen por la base en los datos de la Asociación Americana de Psicología (APA por sus siglas en inglés) determina que el estrés es una enfermedad emergente que cada año incrementa y que se percibe de manera diferente tanto en hombres como en mujeres, siendo las mujeres quienes experimentan estrés con mayor frecuencia en comparación con los hombres. En América latina, el estrés laboral es un factor psicosocial considerado una “epidemia de la vida laboral moderna”, el cual podría acrecentarse debido a que la Organización Internacional del Trabajo (OIT) ha advertido un deterioro en la situación laboral, especialmente en mujeres y jóvenes por el incremento del desempleo. ^{10,11}

Entonces por lo anteriormente expuesto y los datos cada vez más crecientes de poblaciones sometidas a diversas situaciones de estrés, podemos plantear la siguiente problemática que sustentara nuestra investigación.

Problema científico.

¿Cómo actúan fisiológicamente los mecanismos como respuesta ante el estrés, teniendo como base la psicología y los sistemas nervioso, endocrino e inmune?

Justificación del estudio.

Esta investigación está motivada por un grupo de elementos y datos analizados de personas que son sometidas a estrés en diferentes situaciones, se evidencian cifras alarmantes que continúan en incremento. Es por eso que surge la necesidad de abarcar con mayor profundidad el tema del presente trabajo. Teniendo en cuenta el escaso número de estudios e investigaciones que aborden este tema con profundidad. Por lo tanto, resulta interesante e importante comprender un poco más sobre el mecanismo fisiológico por el cual el estrés constituye un factor de riesgo, como antes se mencionaba, para diferentes patologías y por consiguiente en este trabajo se plantea los siguientes objetivos.

Objetivos.

Objetivo General:

- 1- Explicar los mecanismos fisiológicos desencadenados como respuesta al estrés y vinculando dicho proceso con la Psiconeuroendocrinoinmunología.

Objetivos Específicos:

- 1- Describir como ocurre fisiológicamente la respuesta al estrés en nuestro organismo.
- 2- Mencionar los diferentes elementos que constituyen la integración de los sistemas psiquis, neurológico, endocrino e inmune en cuanto a la Psiconeuroendocrinoinmunología como ciencia.

Desarrollo.

Varios han sido los autores que han conceptualizado de una manera u otra al estrés. Diversos estudios definen el estrés como un patrón de respuestas del organismo frente a exigencias externas (Levi, 1998; Lu et al., 2015; García Herrero, Mariscalá, Gutiérrez, y Ritzel, 2013). Por su parte, McGrath y Altman (1970) definen el estrés como un “desequilibrio sustancial entre la demanda y la capacidad de respuesta”. (García-Herrero, Gutiérrez y Ritzel et al, 2013, p. 214), así mismo se le define como un estado con síntomas psicológicos, físicos o sociales, donde para la persona es difícil establecer un enlace entre sus habilidades y las expectativas puestas en ellos (Pasca y Wagner, 2012).^{12,13}

Los autores concuerdan en gran medida que se considera al estrés como un proceso de adaptación del ser humano, sobre todo un proceso de interrelación con el medio circundante, en la cual influyen gran número de factores tanto internos como externos y que determinan la aparición de disímiles manifestaciones clínicas en correspondencia con la magnitud del estrés al que se está sometido.¹³

Ya que definimos que es el estrés pues nos preguntamos: ¿Cómo ocurre esta cascada de mecanismos fisiológicos en respuesta al estrés?

Muchos estudios fueron los que han analizado dicha respuesta y desde los estudios de Walter Cannon y Hans Selye ya existían numerosos conceptos claves bien descritos. La nueva información producida por estudios científicos en neuroendocrinología y psiconeuroinmunología en este nuevo siglo, nos permite entender con mayor detalle la respuesta fisiológica del estrés, las interacciones multidireccionales entre los cuatro sistemas antes mencionados y sus consecuencias en la salud del individuo. Es necesario tener en cuenta que los estudios de la respuesta del estrés realizados por Cannon y Selye fueron llevados a cabo estrictamente con animales en el laboratorio de experimentación, mientras que los estudios actuales incluyen muestras con seres humanos.^{8,14}

El estrés emocionalmente está caracterizado por síntomas de ansiedad, irritación, ira y cólera, preocupación, tristeza, pánico, y estados de desesperanza, los cuales

son de naturaleza transitoria. El ingrediente principal de la respuesta emocional del estrés es de naturaleza cognitiva debido al hecho de que el estímulo externo deberá ser percibido como estresante. El modelo descrito por Lazarus y Folkman propone que, en respuesta a un estímulo externo de naturaleza estresante, el individuo evalúa cognitivamente la posible amenaza que este evento representa (primary appraisal) y los recursos propios o capacidad para responder a dicho estímulo (secondary appraisal). Este proceso de evaluación cognitiva primario y secundario determina la forma e intensidad de la reacción emotiva en relación al estímulo externo. Es importante mencionar que la evaluación cognitiva por parte de un individuo generalmente varía dependiendo de los rasgos de personalidad, autoeficacia percibida (Bandura), experiencia previa con el estímulo estresante, y nivel de soporte social. Por lo tanto, la respuesta emocional del individuo puede variar aun cuando las condiciones de estímulos estresantes pudieran ser semejantes (Lazarus). Investigadores interesados en la respuesta emocional del estrés fijan su interés en eventos estresantes de carácter universal. Seleccionan situaciones de estrés que generalmente afectan psicológicamente a la gran mayoría de personas. Entre este tipo de eventos encontramos las situaciones de divorcio, encarcelamiento, exámenes académicos, perdida de seres queridos, cuidado permanente de familiares con discapacidad física, diagnóstico de enfermedades terminales (Spielberger & Moscoso, Moscoso; Martin & Dean), dificultades financieras y otras que típicamente causan distrés emocional. Es importante indicar que esto también varía debido a los diferentes estilos de afrontamiento y disponibilidad económica. Finalmente, merece destacar que la respuesta emocional del estrés es básicamente de naturaleza transitoria y temporal, en todo caso nos estamos refiriendo a un proceso de estrés agudo^{2,4,15}

Por lo tanto, los autores del presente trabajo consideran necesario profundizar, algunas nociones básicas sobre cómo se desarrolla el estrés en el organismo humano para lo cual resulta importante comprender determinadas nociones primarias como son, que, durante el estrés, el análisis del estresor se descompone en tres fases: Recepción del estresor y filtro de las informaciones sensoriales por el tálamo. Luego, programación de la reacción al estrés poniendo en juego el

córtex prefrontal (implicado en la toma de decisión, la atención, la memoria a corto plazo) y el sistema límbico por un análisis comparativo entre la nueva situación y los “recuerdos”: la respuesta se hará en función de la experiencia. Y finalmente, activación de la respuesta del organismo (vía la amígdala [memoria emocional] y el hipocampo [memoria explícita]). Esta respuesta pone en juego el complejo hipotálamo-hipofisiario, así como la formación reticular y el locus coeruleus del tallo cerebral (parte del sistema nervioso autónomo, SNA) libera noradrenalina en áreas cerebrales mesolímbicas-corticales, con lo cual se incrementa la sensación de alarma e hipervigilancia. De manera paralela la rama simpática del SNA a través de los nervios espláncnicos que llegan a la médula de la glándula suprarrenal estimula la liberación de adrenalina a la sangre para incrementar la eficiencia del corazón, pulmones y vasos sanguíneos. Esta respuesta es eficaz por unos cuantos minutos, lo cual en la mayoría de los casos es suficiente para huir de un peligro o en respuesta a una condición de estrés. Sin embargo, cuando la situación se prolonga más de lo normal o el gasto energético es mayor, el organismo requiere mecanismos alostáticos adicionales que dependen de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA). (Ver Anexo 1) Esto permite al organismo aprovechar reservas de energía e inhibir procesos inmunes como la inflamación para así evitar la nocicepción. ^{2,4,16}

Además, el síndrome general de adaptación se descompone también en tres fases: La primera es la fase de alerta. En reacción a un estresor, el hipotálamo estimula las suprarrenales (en su parte medular) para secretar la adrenalina, cuyo objetivo es suministrar la energía en caso de urgencia. Habrá entonces una serie de respuestas del organismo como un aumento de la frecuencia cardíaca, una vasodilatación, un aumento de la vigilancia (puesta en juego también por la noradrenalina [NA]). La segunda fase es la fase defensa (o resistencia) que se activa solamente si el estrés se mantiene. ^{16,17}

Las suprarrenales (en la zona fasciculada) van a secretar entonces un segundo tipo de hormona, el cortisol, ya que esta es una hormona de naturaleza química esteroide que repercute principalmente en el metabolismo de los hidratos de

carbono, con poderosa acción catabólica. Este mediador químico estimula la gluconeogénesis garantizando un efecto hiperglucemiante y, por lo tanto, el suministro de los recursos energéticos necesarios para responder a demandas persistentes del ambiente. Simultáneamente, a corto plazo, el cortisol mantiene efectos activadores sobre componentes moleculares y celulares del sistema inmunitario, preparando y alertando al organismo de posibles infecciones. Su papel, es esta vez, el de mantener constante el nivel de glucosa sanguínea para nutrir los músculos, el corazón, el cerebro. Por una parte, la adrenalina suministra la energía de urgencia; por otra, el cortisol asegura la renovación de las reservas. Es una fase de resistencia, el organismo debe “aguantar”. La fase de agotamiento (o de relajamiento) se instala si la situación persiste y se acompaña de una alteración hormonal crónica (con consecuencias orgánicas y psiquiátricas). Si la situación persiste todavía más, es posible que el organismo se encuentre desbordado, inclusive agotado. Poco a poco las hormonas secretadas son menos eficaces y comienzan a acumularse en la circulación. Resultado: el organismo está invadido de hormonas que tendrán un impacto negativo sobre la salud. ^{4,11,18,19}

Esta respuesta fisiológica cumple una misión protectora y es activada en forma instantánea. La respuesta del estrés como anteriormente mencionamos ha sido vinculada con frecuencia a ajustes neuroendocrinos, específicamente a la activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), por el cual las células neurosecretoras presentes en el núcleo paraventricular del hipotálamo (HPT) secretan hormona liberadora de corticotropina (CRH o CRF), que actúa en la hipófisis anterior o adenohipófisis, promoviendo la síntesis y secreción de adrenocorticotropina (ACTH). Este polipéptido es liberado a la circulación periférica hasta interactuar con receptores específicos ubicados en el área fasciculada de la corteza suprarrenal, estimulando la secreción de glucocorticoides (GC), siendo el cortisol el más significativo en seres humanos ^{2,18,19}

Es así que el Sistema Nervioso Central es especialmente sensible a los efectos del cortisol secretado por el eje HPA. Debe mencionarse que, tanto en condición de estrés agudo como crónico, esta hormona consigue atravesar la barrera

hematoencefálica, producto de las facilidades de transporte que le confiere su naturaleza química esteroide. A su vez, el cortisol logra ingresar al interior neuronal y unirse a receptores intracelulares, conformando el complejo esteroide-receptor y promoviendo la transcripción de genes específicos. Simultáneamente es necesario aclarar que se distribuyen ampliamente por el SNC dos tipos de receptores de cortisol: receptores de mineralocorticoides (MR) o tipo I y receptores de glucocorticoides (GR) o tipo II, con especial presencia en el hipocampo. Durante situaciones fisiológicas basales, el cortisol actúa sobre los receptores MR, de mayor afinidad a los GC. Estos receptores (MR) controlan la inhibición tónica del eje HPA, mientras que, frente a situaciones de estrés, donde se registra un aumento en la concentración de cortisol, se ocupan los receptores GR de baja afinidad a los GC, los cuales permiten la inhibición en la secreción de CRF y ACTH respectivamente.^{18,19,20}

Esta establecido de que el estrés libera otros factores y hormonas neuroendocrinas que regulan el sistema inmune. Estas incluyen la hormona del crecimiento (GH), la prolactina, vasopresina, glucagón, endorfinas, encefalinas y oxitocina entre otras. El cortisol liberado por las glándulas suprarrenales facilita la preparación del sistema inmune para manejar sus defensas contra bacterias, virus, heridas e inflamaciones (Marketon & Glaser). Los mecanismos psicofisiológicos de la respuesta del estrés juegan un rol esencial en el proceso de adaptación y supervivencia. El incremento de cortisol, adrenalina, noradrenalina y otras hormonas generadas durante la situación de estrés cumple una función eminentemente protectora y de supervivencia, siendo la función primordial mantener el equilibrio homeostático. Estos sistemas reguladores de glucocorticoides y hormonas liberadas durante la respuesta fisiológica del estrés facilitan el proceso de adaptación del organismo.^{2,6,10,18} (Ver Anexo 2)

Estudios recientes en psiconeuroinmunología y neuroendocrinología nos demuestran la necesidad de reevaluar los modelos conceptuales tradicionales acerca del estrés. En primer lugar, es necesario dejar establecido que el modelo cognitivo del estrés percibido tiene un correlato eminentemente fisiológico con la

amígdala (AMG) (una estructura clave en el procesamiento neurobiológico del estrés, constituyendo una interfaz entre el neocórtex y el cerebro vegetativo, la cual es una región neural subcortical alojada en lo profundo de los lóbulos temporales, manteniendo alta conectividad (“inputs” y “outputs”) con el resto del cerebro) desde el punto de vista funcional, la AMG ha sido asociada a la búsqueda y detección de estímulos potencialmente peligrosos, al aporte de un tono emocional a las experiencias, a la generación de memorias emocionales y al cumplimiento de una función activadora de la respuesta del estrés en el lóbulo frontal del cerebro por lo que es necesario reconocer que la experiencia del estrés se inicia en el cerebro, afecta al cerebro, y a su vez, al resto de los sistemas que conforman el organismo ya que esta incluye la interacción de múltiples sistemas de neurotransmisión. En ésta se han encontrado receptores opioides, gabérgicos, para CRF y neuropéptido Y, que estarían implicados en las respuestas a estrés cuando es excesivo o anormal. Su núcleo vasolateral parece ser el centro de relevo y regulador más importante en las patologías por estrés, a partir del cual se generan las múltiples señales en el sistema nervioso central necesarias para producir una respuesta adaptativa al estrés agudo, las mismas que se condicionan de manera desfavorable, cuando el estrés ha sido muy grave en magnitud o excesivamente prolongado en el tiempo .^{2,16,19,20}

También se debe tener en cuenta que el modelo cognitivo del estrés percibido tiene un correlato eminentemente fisiológico en el lóbulo frontal del cerebro por lo que es necesario reconocer que la experiencia del estrés se inicia en el cerebro, afecta al cerebro, y a su vez, al resto de los sistemas que conforman nuestro organismo (McEwen; Sapolsky). En este sentido, podemos afirmar que el cerebro es el órgano central de la respuesta fisiológica, psicológica, y comportamental del estrés. La percepción del individuo como ingrediente cognitivo elaborado en el lóbulo frontal del cerebro determina ciertamente lo que es estresante. En segundo lugar, estudios realizados en neuroendocrinología demuestran que cuando la respuesta del estrés percibido se transforma en un proceso crónico, esta facilita el inicio de un estado de distrés emocional en la que se observa una excesiva utilización o manejo ineficiente de hormonas, corticoesteroides, y catecolaminas

por parte de los ejes neuroendocrinos (McEwen). Este estado de distrés emocional o estrés crónico produce un impacto negativo en el sistema nervioso activando cambios bioquímicos y un desbalance hormonal que repercute en los sistemas endocrino e inmune (Dhabhar & McEwen). Ciertamente este proceso nos permite entender y apreciar la naturaleza multidireccional de las interacciones entre los estresores, el cerebro y los sistemas endocrino e inmune (Sapolski, Romero&Munck).^{17,18,19}

Se ha demostrado que el estrés crónico y la activación de las vías proinflamatorias se acompañan de resistencia de los receptores a los glucocorticoides. Por ejemplo, en un estudio de monocitos de sangre periférica de los cuidadores de pacientes con tumor cerebral maligno, se evidenció que el estrés producía resistencia funcional a los glucocorticoides, liberando la activación de las vías de control proinflamatorio de la transcripción. En otro estudio, la exposición recurrente a los estímulos estresantes aumentó significativamente la expresión del ARN mensajero y los niveles de proteínas plasmáticas de la IL-1 β . Por último, los ratones que carecían del receptor IL-1 β exhibieron hipertrofia suprarrenal y elevación de los niveles séricos de corticosterona como reacción al estrés. También se ha reportado repetidamente que la concentración de la hormona cortisol se encuentra elevada en las personas deprimidas. De hecho, la falta de inhibición de la hormona liberadora de corticotropina de las neuronas parvocelulares en el núcleo paraventricular del hipotálamo, es la causa inmediata de las elevaciones de cortisol. Una vez activado, el hipocampo se comunica con el núcleo paraventricular del hipotálamo a través de conexiones en el núcleo ventral de la estría terminal (BNST), e inhibe la liberación de corticotropina. El BNST es probablemente un núcleo crucial en la regulación de la liberación de corticotropina en situaciones de estrés crónico.^{2,14,15,19}

El avance científico en el campo de la PNIE ha facilitado un nuevo entendimiento acerca de la importancia del ambiente social y estilos de vida como factores mediadores del impacto negativo en la salud física y mental del individuo. Esta claramente establecido que este impacto negativo propicia el desarrollo. de un

significativo número de enfermedades de carácter sistémico como, por ejemplo, la inflamación crónica, la artritis reumatoide, fibromialgia, fatiga de las glándulas suprarrenales, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes tipo 2, obesidad, síndrome metabólico, asma, cáncer, depresión, y otras enfermedades inmunosupresoras. El deterioro en la salud es el resultado del proceso permanente de comunicación multidireccional a través del cerebro (estrés percibido), sistema nervioso autónomo, el sistema endocrino, y el sistema inmune. Este nuevo punto de vista acerca del estrés nos urge darle una mayor importancia al ambiente social y a los estilos de vida adquiridos por el individuo, como también nos exige otorgar prioridad al estudio de la cronicidad en la experiencia del estrés.^{2,4,12,13}

La PNIE estudia la relación de los mecanismos regulatorios y de control del organismo. La conexión entre ellos se establece mediante diversos tipos de señalización molecular, dado por los neurotransmisores y neuromediadores, las interleucinas, citocinas y las hormonas; todas Los tres son sistemas de control porque ejercen sus efectos en múltiples órganos y sistemas y están estrechamente relacionados entre sí, es decir, interactúan los unos con los otros todo el tiempo. El sistema inmunológico es uno de los principales mecanismos de adaptación y defensa del organismo frente a las agresiones del ambiente y de ese modo proporciona una barrera ante la infección y otras amenazas potenciales para el cuerpo conocidas como antígeno Uno de los contextos que relacionan la esfera psicológica y la biología de los pacientes a través de interacciones socio-psiconeuroendocrino es sin duda el climaterio. En esta etapa la conjugación de los factores biológicos desencadenados por el declinar de la función ovárica en conjugación con la valoración individual de la paciente y la influencia de factores sociales incrementa la vulnerabilidad a la depresión.^{4,5,20}

Las modificaciones en la modulación de los sistemas inmunes, así como las anormalidades y cambios en las cascadas de inflamación documentados en las diferentes patologías médicas crónicas —como cáncer, VIH-sida, esclerosis múltiple, enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular,

enfermedades neurodegenerativas, etc.— han llevado a los investigadores en estrés a pensar que la repercusión de las alteraciones en tales sistemas y su comprensión podrían dar pautas más sólidas y estables para entender la fisiopatología, curso y respuesta al tratamiento de pacientes sometidos a estrés.^{18,19}

Los cambios, así sean mínimos, son muy significativos en la presencia de estrés simple asociado con comorbilidades médicas y psiquiátricas de base, que combinadas llevan a desencadenar cambios biológicos crónicos asociados con estrés, en la gran mayoría de casos irreversibles y poco recuperables, incluso utilizando las intervenciones con mejores pruebas en estudios de buena calidad. Los cambios en la expresión de citocinas se han asociado con modificaciones de los estados emocionales y psicológicos de los individuos con patologías crónicas.¹⁹

La gran mayoría de estudios viene de la población enferma con cáncer y VIH-sida, en los cuales se han documentado alteraciones en la expresión y porcentajes de interleucina dos, cuatro, seis, diez, factor de necrosis tumoral, VSG, con cambios en la expresión de la inmunidad celular, cargas virales y conteo de CD4-CD8.¹⁹

Todos estos resultados han llevado a proponer el estrés como factor determinante en la progresión de las enfermedades médicas crónicas citadas. Muchos de estos cuadros crónicos cursan con el conocido sickness syndrome, propuesto por algunos investigadores como el equivalente en pacientes médicos del TEPT de la población sometida a trauma y desastres naturales. Asimismo, muchos de los tratamientos antineoplásicos, inmunosupresores, quimioterapéuticos y de radioterapia producen cuadros sindromáticos similares a los producidos por estrés. El ejemplo clásico se ha dado en aquellos pacientes que reciben interferón gama, que produce cuadros de efectos secundarios compatibles con estrés crónico.^{19,20}

Por otra parte, se ha demostrado que hormonas como la oxitocina pueden guardar relación con la aparición de patologías como la esquizofrenia y trastornos del espectro autista; dado fundamentalmente por la acción de esta hormona en

habilidades de comunicación social como la empatía, reconocimiento de emociones y percepción social ^{4,20,21}

Y en la práctica médica es posible encontrar múltiples ejemplos de cómo operan las interrelaciones entre los tres sistemas y como esto puede trascender a la esfera psicológica y conductual de los pacientes. Estas evidencias clínicas validan la idea del ser humano como un ser biopsicosocial donde la armonía del cuerpo y la mente es la clave de la salud. Se ha demostrado que el empleo de antipsicóticos como el haloperidol induce depresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal con la consiguiente disminución de cortisol; esto, unido a una disminución paradójica de los niveles de IL-6. Este efecto farmacológico en el eje endocrino está justificado por el bloqueo de los receptores D2 de Dopamina; el cual también está representado en el hipotálamo afectando la producción de hormonas estimulantes. El mecanismo por el cual decrecen los niveles de IL-6 no está completamente esclarecido; no obstante, está demostrado que los pacientes esquizofrénicos con altos niveles de IL-6 en el primer episodio psicótico presentan mala respuesta al tratamiento. ^{4,6,19,20}

Otro ejemplo ilustra la clara conexión entre la psiquis y el sistema endocrino. En este caso el mediador de esta conexión es el cerebro; donde a través de la actividad consciente de la corteza cerebral se logra modificar la naturaleza de los neurotransmisores del sistema límbico, encargado de las emociones, y de esta manera modular la actividad hipotalámica que se traduce en una reducción de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Subins y cols., realizaron un meta-análisis de artículos publicados entre los años 2001 y 2012 sobre psiconeuroinmunoendocrinos, y mostraron la existencia de asociación entre los parámetros inmunitarios y la intervención terapéutica psicológica aplicada a los pacientes con cáncer. Uno de los principales aportes de este estudio esquema se valida la utilidad de las intervenciones psicológicas en el cáncer, basado en las evidencias aportadas en esos años. ^{15,16,18,20}

También se puede ver vinculación entre el sistema inmune y endocrino se evidencia en la diferencia de la intensidad de la respuesta inmune *ex vivo* en

cultivos de linfocitos humanos estimulados con LPS en distintos momentos después de realizar ejercicio físico. Esta respuesta fue medida mediante un microarreglo genético donde se analizó la expresión de 40 genes involucrados en la activación leucocitaria. En el caso de las mujeres en fase lútea del ciclo menstrual donde los niveles de progesterona son elevados; mostraron una respuesta inmune más intensa que las pacientes en fase folicular y los hombres.^{20,21}

Estos hallazgos muestran que existen conexiones entre el sistema inmune, nervioso y endocrino; así como que un fármaco con acción en el sistema nervioso central puede afectar la función inmunológica y endocrina. Los factores psicológicos también pueden influenciar la respuesta inmune dado a que la psiquis tiene como base funcional el cerebro y los neurotransmisores que median su funcionamiento. Por ejemplo, el estrés crónico se relaciona con la aparición de enfermedades coronarias y el proceso de aterosclerosis. Kim et al evidenciaron en adultos mayores, que los factores psicológicos se relacionan positiva o negativamente con procesos de metilación del ADN en genes relacionados con el proceso inflamatorio relacionado con la aterosclerosis. De esta manera se demuestra cómo los factores psicológicos pueden interrelacionarse con la expresión del material genético y afectar el fenotipo del paciente.^{4,19,21}

Uno de los probables escenarios donde se ha manifestado esta relación es el tratamiento con métodos psicológicos de las verrugas vulgares causadas por la infección por el virus del HPV. Estas observaciones realizadas por varios psicoterapeutas cursaron sin que se tuviera una explicación de ello hasta que se develaron los mecanismos expuestos con anterioridad. Otros estudios han demostrado que una intervención psicológica basada en la meditación logra disminuir los síntomas de ansiedad, depresión y estrés. Pero lo más interesante de este estudio es que la reducción de los síntomas se traduce en una reducción de los niveles de cortisol en saliva.^{4,15,18}

Estudios centrados en tumores particulares como el caso del cáncer de mama demostró que una intervención del tipo “espiritual” basada en la práctica de ejercicios como el yoga, el Qigong, el Tai Chi, terapias de relajación y visualización, entre otras, logró disminuir las emociones negativas, así como modificar las citocinas inflamatorias, con un impacto positivo en la supervivencia. Otro autor realizó una estrategia de lucha contra el estrés en pacientes con melanoma no metastásico. El autor demostró que la intervención terapéutica produjo un incremento en el conteo de células CD3+; CD4+; CD19+ y CD45+ respecto a los valores basales. Estos hallazgos muestran la clara relación entre la esfera psicológica y el sistema inmune; además demuestra como a través de la intervención psicológica se pueden modificar las poblaciones leucocitarias; presuntamente a través de la activación del sistema nervioso autónomo.^{4,19,20}

Aquí se demuestra una vez más el claro vínculo existente entre el sistema inmune y sistema endocrino. En el sentido contrario el sistema inmune puede influenciar el control de la glucemia por el páncreas exocrino. Se ha demostrado que la interleucina 1 (IL-1) es capaz de inducir hipoglucemia por aumento del consumo de glucosa, efecto más apreciable en la región próxima al sitio de producción de esta citosina. Experimentos en animales mostraron como el tratamiento con IL-1 puede alterar el funcionamiento del centro que controla la glucemia, con incremento de la actividad serotoninérgica en el hipotálamo. La relación entre los tres sistemas trasciende a procesos fisiológicos como el sueño. Existen evidencias publicadas que apoyan el fuerte papel regulador que ejerce el sueño y el ritmo circadiano sobre el sistema inmune. Este efecto no solo es mediado por la comunicación entre los tres sistemas dado por los neurotransmisores, hormonas y citocinas; sino por la inervación directa del sistema inmune por las fibras nerviosas autónomas.^{4,21}

Otro ejemplo, además, de esta vinculación es referidos por Nexar J y Caleiro Seixas A. los cuales demuestran con evidencia clínica suficiente como la acetilcolina y las descargas simpáticas pueden influir sobre la producción de especies reactivas del oxígeno en neutrófilos. En dicho artículo se describe la

existencia de receptores específicos para elementos de secreción endocrina en los efectores de la Respuesta Inmune. Lo que demuestra dicha interrelación. ²²

Otros estudios muestran como la falta de sueño repercute de forma diferente entre adultos jóvenes y adultos mayores. En los primeros predomina el aumento de citoquinas proinflamatorias como la IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF- α); sin embargo, en el anciano la privación de sueño incrementa la susceptibilidad a infecciones. Las bases de ambos fenómenos se sustentan en alteraciones en la señalización por los receptores tipo Toll-4, los cuales responden de manera diferente a la privación de sueño en personas jóvenes y ancianas. Estos hallazgos pudieran ser la explicación de afecciones como la fibromialgia reumática, enfermedades asociadas a dolor crónico, ansiedad, depresión y otras manifestaciones de la esfera psicoafectiva. A pesar de no conocerse del todo su etiología, aparentemente se deben a desórdenes psiconeuroendocrinos asociados a trastornos del sueño. Pudiera jugar un papel importante en la génesis del dolor crónico propio de este trastorno el aumento de citocinas proinflamatorias producidas en respuesta al sueño de mala calidad. ^{4,21,22}

Los descubrimientos más recientes de la PNIE apuntan a la existencia de un vínculo entre la microbiota y la salud mental del individuo. La microbiota intestinal de niños nacidos por vía transperineal es dominada por los lactobacilos, bifidobacterias y bacteroides; mientras que los niños nacidos por cesárea la microbiota es dominada por Estafilococos, Corynebacterias y porpionibacterias. ^{4,22}

Sin embargo, la dieta, el uso de antibióticos puede modificar esta microbiota. Se ha demostrado que la microbiota puede influenciar el desarrollo neurocognitivo del niño a través de las interacciones establecidas entre el sistema inmune, nervioso y endocrino. La explicación de este hecho parte de la acción que tiene la microbiota en el estado de activación del sistema inmune; la producción de factores como citocinas y quimiocinas pueden actuar sobre las neuroglías promoviendo el crecimiento axonal y dendrítico lo que favorece la interconexión neuronal y las sinapsis. Alteraciones del microbioma aumentan la vulnerabilidad a trastornos neuropsiquiátricos como la esquizofrenia; sobre todo cuando estas alteraciones

ocurren en el primer año de vida y en la adolescencia. La microbiota en el primer año de vida puede influir en el estado de ánimo y sociabilidad del niño; además puede ser causa de ansiedad, insomnio y depresión. Los mecanismos que explican esta interrelación se basan en el balance entre el estado inflamatorio y antiinflamatorio generado por las bacterias. El uso de probiótico se ha empleado como alternativas terapéuticas en trastornos psicológicos y psiquiátricos. Sin embargo, se requiere de más evidencia que sustente su utilidad clínica.^{4,20,21}

Los anteriores elementos y datos han sido investigados a profundidad por los autores del presente trabajo para mostrar la utilidad de PNEI como una rama que explica varios eventos fisiológicos del día a día como es el estrés y que son explicables a niveles más detallado por la misma.

Conclusiones.

Concluimos que la interacción existente entre la fisiología del estrés y los diferentes sistemas del organismo es evidente. Disciplinas como la Psiconeuroinmunoendocrinología muestran gran números de estudios que avalan la anterior afirmación. Haciendo de esta rama de la medicina una ciencia multidisciplinaria e integral y quedando demostrado, por tanto, el papel esencial del sistema nervioso y del resto de los sistemas involucrados en la fisiología del estrés para la regulación del mismo. Regulación en la cual participan hormonas, factores estimuladores e inhibidores de dichas sustancias, los principales efectores de la Respuesta Inmune y los aspectos psicológicos individuales de cada ser humano. Constituyendo, con ello, esta integración, una respuesta puramente protectora y adaptativa ante agentes estresantes de diversa naturaleza.

Esta ciencia nos muestra cómo se relacionan estos sistemas tanto como en su integración para una adecuada respuesta al estrés agudo es de naturaleza protectora y adaptativa y en una afectación al unísono que actúan afectando el organismo, que es la respuesta al estrés crónico produce un desbalance bioquímico que resulta en alteraciones inmunosupresoras que conducen al desarrollo de enfermedades inflamatorias, fatiga causada por el agotamiento de las glándulas suprarrenales, enfermedades metabólicas que incluyen obesidad, diabetes tipo 2, y enfermedades cardiovasculares. Los sistemas nervioso, endocrino e inmune se comunican a través de rutas múltiples de tipo anatómico, hormonal, y neuropéptico. Bajo condiciones normales, las interacciones entre estos sistemas conducen al mantenimiento del balance homeostático del organismo, y como resultado de ello, una buena salud. Todo lo anterior demostrado en los principales fundamentos de tan importante rama de las Ciencias Médicas y de importante conocimiento por su implicación y repercusión en el desarrollo normal de cada individuo.

Referencias Bibliográficas:

1. S. Moscoso, Manolete. De la mente a la célula: impacto del estrés en psiconeuroinmunoendocrinología. Liberabit [Internet]. 2010 May [citado 15 May 2023];15(2): [aprox. 18 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-48272009000200008&lng=es&tlng=es.
2. Gálvez JF. Trastornos por estrés y sus repercusiones neuropsicoendocrinológicas. Rev Colom Psiqu [Internet]. 2005 Sep [citado 15 May 2023];34(1): [aprox. 15 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74502005000100006&lng=en.
3. Padrón González AA, Martínez Infante A. Estrés, psiconeuroendocrinoinmunología y enfermedades reumatológicas. Actualización del tema. Rev Cuba Reumatol [Internet]. 2018 Dic [citado 15 May 2023];20(3): [aprox. 20 p.]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962018000300012&lng=es.
4. Fava G, Guidi J, Sonino N. The Psychosomatic Practice. Acta Derm Venereol [Internet]. 2016 Feb [citado 15 May 2023];96(217): [aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-2431>.
5. Cabrera Macías Y, Alonso Remedios A, López González E, López Cabrera E. ¿Nos enferman las preocupaciones? Una respuesta desde la Psiconeuroinmunoendocrinología. Medisur [Internet]. 2019 Dic [citado 15 May 2023];15(6): [aprox. 18 p.]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2017000600013&lng=es.
6. Jafferany M, Franca K. Psychodermatology: Basics Concepts. Acta Derm Venereol [Internet]. 2020 Abr [citado 16 May 2023];96(217):

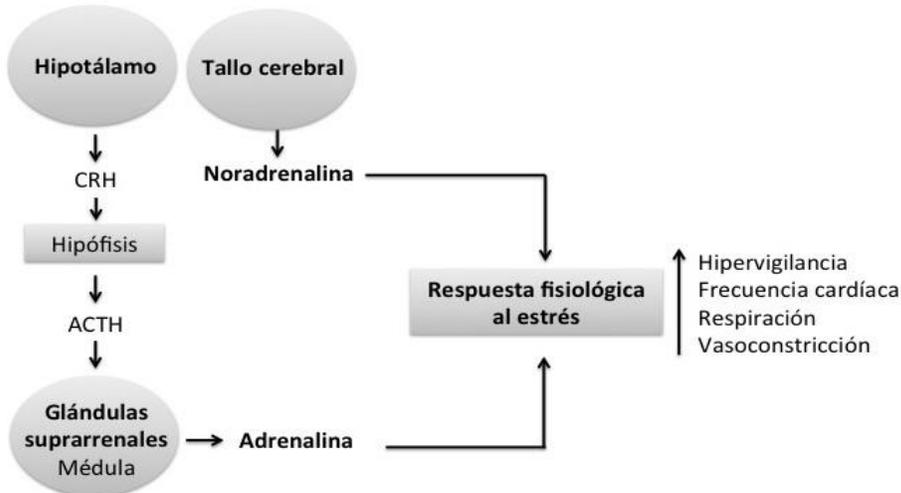
- [aprox. 8 p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27282585>.
7. Sánchez Teruel D, Robles Bello MA. Psiconeuroinmunología: hacia la transdisciplinariedad en la salud. Educ Med [Internet]. 2019 Dic [citado 16 May 2023];19(2): [aprox. 19 p.]. Disponible en:
<https://doi.org/10.1016/j.edumed.2017.12.009>.
 8. Desmond A. Charles Darwin. British naturalist [Internet]. Londres: Encyclopaedia Británica. 2018. [citado 16 May 2023]: [aprox. 15 p.]. Disponible en:
<https://www.britannica.com/science/scientific-theory>.
 9. Kennedy S. Psychosocial Stress, Health, and the Hippocampus. J Undergrad Neurosci Educ [Internet]. 2021 Nov [citado 17 May 2023];15 (1): [aprox. 15 p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5105978/>.
 10. Álvaro-González L. El cerebro social: bases neurobiológicas de interés clínico. Rev Neurol [Internet]. 2020 Oct [citado 17 May 2023];61(10): [aprox. 12p.]. Disponible en:
<http://www.neurologia.com/articulo/2015238>.
 11. Dosne PC. Stress y resiliencia: Hans Selye y el encuentro de las dos culturas. Medicina (B. Aires) [Internet]. 2017 Sep [citado 17 May 2023];73(5):[aprox. 10 p.]. Disponible en:
http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S002576802013000600023&lng=es.
 12. Alonso Remedios A, Pardo Martínez D, Zabala Enrique B, Barrueta Tirado S, Albelo Amor O. Evolución del pensamiento en Inmunología. Medisur [Internet]. 2016 Ago [citado 17 May 2023];14(2): [aprox. 18 p.]. Disponible en:
<http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3062>.
 13. Herrera Covarrubias D, Coria Avila G, Muñoz Zavaleta D, Aranda A, Graillet Mora O, Rojas Durán F, et al. Impacto del estrés psicosocial en la salud. Rev Neurobiol [Internet]. 2017 Jun [citado 17 May

- 2023];17(5): [aprox. 19 p.]. Disponible en: <https://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2017/17/Herrera/HTML.html>.
14. Martino P. Las estrechas relaciones entre el estrés y la depresión desde la perspectiva psiconeuroendocrinológica, el rol central del cortisol. Pan Journ Neurop [Internet]. 2015 May [citado 17 May 2023];8(1): [aprox. 16 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.7714/cnps/8.1.20>.
15. Lemos M, Calle G, Roldán T, Orejuela JJ, Calderón Román JP. Factores psicosociales asociados al estrés en profesores universitarios colombianos. Divers: Perspec. Psicol [Internet]. 2019 Ene [citado 17 May 2023];13(1): [aprox. 18 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.15332/s1794-9998.2019.0001.05>.
16. Herman JP, McKlveen J, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, et al. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. Compr Physiol [Internet]. 2016 Ene [citado 17 May 2023];6 (2): [aprox. 18 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27065163>.
17. Cárdenas Niño L, Osorio JE. Estrés laboral: Estudio de Revisión. Divers: Perspec. Psicol [Internet]. 2017 Nov [citado 20 May 2023];13(1): [aprox. 20 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15332/s1794-9998.2017.0001.07>.
18. Ness D, Calabrese P. Stress Effects on Multiple Memory System Interactions. Neural Plast [Internet]. 2016 Abr [citado 21 May 2023];6(2): [aprox. 20 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4867107/>.
19. Oro P, Esquerda M, Viñas J, Yuguero O, Pifarre J. Síntomas psicopatológicos, estrés y burnout en estudiantes de medicina. Educ Med [Internet]. 2019 Dic [citado 21 May 2023];20(1): [aprox. 12p]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.edumed.2017.09.003>.
20. Slavich G. Life Stress and Health: A Review of Conceptual Issues and Recent Findings. Teach Psychol [Internet]. 2018 Jun [citado 21

May 2023];43(4): [aprox. 15 p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5066570/>.

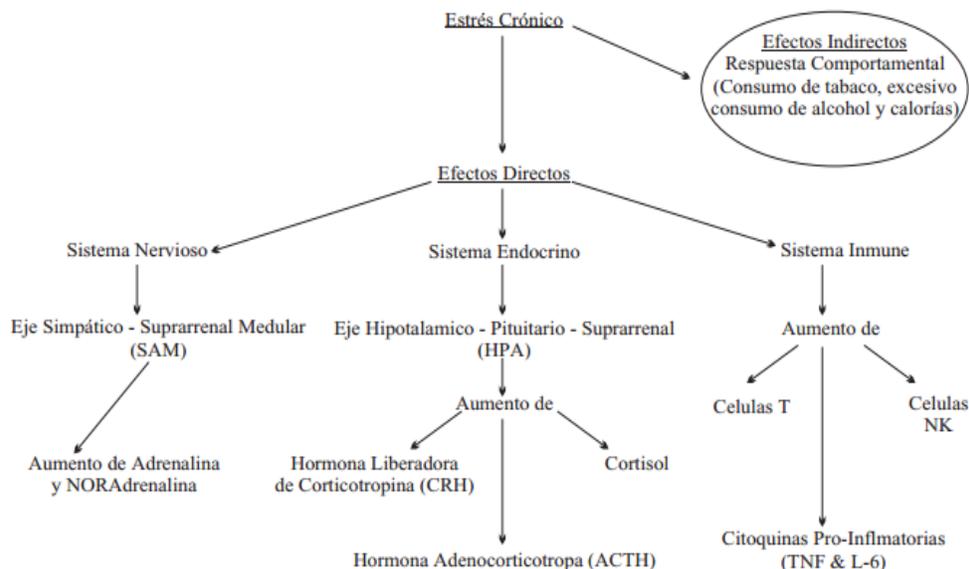
21. Ramírez LA, Pérez Padilla EA, García Oscos F, Salgado H, Atzori M, Pineda JC. Nueva teoría sobre la depresión: un equilibrio del ánimo entre el sistema nervioso y el inmunológico, con regulación de la serotonina-quinurenina y el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. *Biomédica* [Internet]. 2018 Sep [citado 21 May 2023];38(3): [aprox. 15 p.]. Disponible en:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572018000300437&lng=en.
22. Nexar J, Calderón Seixas AE. Influencia adrenérgica y colinérgica sobre la producción de especies reactivas de oxígeno en neutrófilos humanos. *Rev Peru Med Exp* [Internet]. 2019 Abr [citado 21 May 2023];36(1): [aprox. 22 p.]. Disponible en:
<https://doi.org/10.17843/rpmesp.2019.361.4026>.

Anexo 1.



Respuesta neuroendocrina al estrés agudo. La respuesta fisiológica al estrés incluye la activación de neuronas hipotalámicas que producen la hormona liberadora de corticotropina (CRH) que activa la estimulación de la adrenocorticotropina por la hipófisis lo que a su vez estimula la síntesis de adrenalina por la médula suprarrenal. La liberación de adrenalina incrementa la frecuencia cardíaca, la respiración y la vasoconstricción. En el tallo cerebral el locus coeruleus libera noradrenalina lo que favorece la hipervigilancia.

Anexo 2.



Efectos del Estrés crónico sobre los sistemas nervioso, endocrino e inmune.

Tomado de: S. Moscoso, Manolete. De la mente a la célula: impacto del estrés en Psiconeuroendocrinoinmunología.

