
REIAL ACADEMIA DE FARMÀCIA DE CATALUNYA



DISCURSO

leído en el acto de ingreso de la Académica Correspondiente

Iltre Dra. Gloria Sabater Sales

celebrado el día 3 de diciembre de 2007

**EL ESTRÉS
Y SU DETECCIÓN POR EL LABORATORIO**

DISCURSO
leído en el acto de ingreso de la académica correspondiente

Iltre. Dra. Gloria Sabater Sales

celebrado el dia 3 de diciembre de 2007

Barcelona
2007

La Academia no se hace responsable de las opiniones que se exponen en las publicaciones, de las que es responsable el autor.

Excelentísimo Sr. Presidente

Muy Ilustres Señoras y Señores Académicos

Dignísimas Autoridades y Representantes de instituciones

Señoras y Señores

Hoy tengo el honor de ocupar este estrado para formalizar, con la lectura del preceptivo discurso, mi ingreso como académica correspondiente de esta Real Corporación.

Antes que nada, me gustaría expresar mi sincera gratitud a los académicos que presentaron mi candidatura, los Muy Ilustres Doctores Ramon Canela, Josep Cemeli y Joan Uriach. También a todos los que la apoyaron y, en general, a todos aquellos académicos que hoy me honran con su presencia, y también a todos ustedes que tienen la deferencia de acompañarme en este acto, para mí, tan emotivo.

También quiero expresar mi más profunda gratitud a mis padres, que me educaron en el esfuerzo, la disciplina, el espíritu de superación y ética en todas las actividades de la vida. En primer lugar, voy a referirme a mi padre. Además de padre, ha sido quien profesionalmente ha guiado mis pasos, y quien siempre ha sido para mí un gran amigo que ha sabido en cada momento en qué podía ayudarme u orientarme con un respecto absoluto de mi voluntad e iniciativa. Sin embargo, he de reconocer que a veces resulta difícil trabajar en el ejercicio de la profesión farmacéutica y médica siendo la hija “de tu padre”, el cual, entre muchas otras distinciones, ha sido el académico numerario que ha ingresado más joven, a los 35 años, en esta Real Academia, sin duda gracias

a sus méritos personales y científicos; pero el cual si de calidad humana se tratara, hubiera ingresado también muy joven en la academia de la excelencia personal, si esta academia existiera. A mi madre, debo agradecerle su constante atención sobre mi formación y educación, su continuo estímulo para la superación, la responsabilidad, la autoexigencia, la semilla de unas raíces cristianas y el inculcarme la satisfacción por saber compartir con los demás.

Soy farmacéutica por voluntad propia, ya que mis padres no influyeron en mi decisión, siempre quisieron que eligiera lo que pudiera llenarme más como persona. Pero en lo que sin duda influyeron fue en la posterior orientación de mi carrera, facilitando mi formación de postgrado en diferentes laboratorios extranjeros.

Estas estancias me marcaron como profesional y como persona; recuerdo que desde el primer día que llegué a los Estados Unidos, tuve muy claro que no iba allí a perder el tiempo y que pondría todo de mi parte para aprender nuevas técnicas y conocimientos, para aprovechar esta oportunidad para hacer nuevas amistades, en un entorno cultural muy diferente y para creer como muchos otros en el sueño americano, que también podría ser el mío.

Agradezco profundamente el apoyo técnico y afectivo de todos los que me acogieron y me enseñaron. Muy especialmente al Dr. Albert W. Tiedeman, director del laboratorio del Estado de Virginia, que me orientó en el aprendizaje relativo a todas las secciones de aquel laboratorio, en aquellos momentos el más moderno de los Estados Unidos. Al Dr. William Horwitz, *Scientific Advisor* de todos los laboratorios de la FDA, que me enseñó, con su manera de ser, cómo era posible unir bondad, dedicación al trabajo y excelencia científica en una misma persona; él fue como mi padrino en esta primera etapa, en la que no sólo me estaba formando como profesional sino también como persona. Al Dr.

Martin P. Bueno, que además de excelente amigo y compañero durante mi estancia en la FDA de Washington, me enseñó los métodos de vitaminas por el método microbiológico, que años más tarde fueron una gran novedad en nuestro país. Al Dr. Don Harvey, que me enseñó, en los laboratorios de la FDA de Chicago, la compleja determinación analítica de nitrosaminas mediante la espectrometría de masas de alta resolución –en el año 1989– y finalmente al Dr. Albright que dirigió mi estancia en Lancaster Laboratories de Pensilvania y a todos los amigos que, aunque hoy he perdido el contacto con muchos de ellos, no he olvidado.

Cuando regresé a España, me puse a trabajar en el laboratorio familiar y allí empecé a poner a punto muchas de las nuevas técnicas que había aprendido. Entonces volvió a aparecer de nuevo el consejo de mi padre, el cual me animó a hacer los estudios de doctorado y la tesis doctoral. Reconozco que, en aquel momento, quizás yo no apreciara la importancia de ello, e incluso me parecía un trabajo innecesario para mi situación profesional, pues dudaba de la utilidad práctica que podría tener el grado de doctor. Incluso muchas personas de mi entorno me dijeron que si no iba a dedicarme a la enseñanza en la facultad, de poco me serviría. Hice caso a mi padre. Me fue difícil compaginar el trabajo, la vida familiar y la tesis, pero siempre recordaba, en los momentos difíciles, que lo hacía para complacer a mi padre, aunque en realidad y sin saberlo, él me había empujado a ello pensando en mi futuro. Tener el grado de doctor es hoy para mí, no solamente una gran satisfacción personal, sino también un gran aval para mi actividad profesional actual, muy ligada a la docencia en cursos de postgrado.

Agradezco el apoyo que tuve de mis directores de tesis, el Dr. Lluís Serra Majem y la Dra. Carmen de la Torre y también de la Dra. Reina García, que tuvo su parte de responsabilidad en el proyecto que dio origen al tema de la tesis. Es curioso, pero sin saberlo, aquella tesis tuvo mucho que ver con lo que hoy es mi especialización.

En realidad, nunca he dejado de estudiar, y esta disciplina del estudio es lo que aprendí a lo largo del trabajo de la tesis doctoral, pues aunque en la carrera se aprende a estudiar con los codos puestos encima de la mesa, en la tesis se aprende lo que se llama suficiencia investigadora, que es ni más ni menos estar al día, buscar información, bibliografía... y tirar del hilo hasta llegar a unas conclusiones, hasta llegar al eureka!... ¿Y para qué me ha servido en mi vida profesional? Pues para que en el laboratorio, como integrante de la segunda generación, se siga con la trayectoria que empezaron mis padres, de forjar un laboratorio comprometido con la innovación al servicio de la salud, a través de la incorporación de nuevos métodos diagnósticos y una constante labor de estudio, información y formación.

Hoy estoy aquí también porque mi padre me animó y me convenció de que los méritos de mi trayectoria profesional, podrían quizás ser mercedores de que se me honrara admitiéndome en esta Real Academia y espero no defraudarle.

Podría decir que en el laboratorio Sabater Análisis he pasado por casi todos los departamentos, y desde hace unos seis años estoy pasando los mejores momentos, como responsable de todo lo relacionado con la Medicina Antiaging, que no es más que medicina preventiva y predictiva para conseguir una longevidad más plena y saludable.

Este tema me da mucho en que pensar, me obliga a estudiar de forma permanente y a proponer nuevos métodos de diagnóstico o métodos predictivos, como los recientes estudios enfocados a prevenir enfermedades genéticas multifactoriales, en las que la interacción de los genes con el medio ambiente tiene mucho que ver en la expresión genética y por lo tanto en la manifestación de la enfermedad.

En la inmersión en este trabajo que me apasiona, tengo que agradecer a mi marido y a mi hijo su paciencia cuando a veces se

preguntan –y me preguntan– por qué muchos los fines de semana estoy trabajando con el ordenador o pegada a Internet, y porque bastantes días les dejo para asistir a algún congreso o a cursos unas veces aprendiendo y otras veces enseñando.

Tengo que reconocer que el trabajo que hago me entusiasma, así que no puedo decir que sea para mí verdaderamente un sacrificio.

Gracias Xesco y Guillem por vuestra paciencia, y gracias también a mis suegros que, cuando mi marido y yo tenemos que estar en estos congresos, hacen de abuelos maravillosos cuidando de nuestro hijo Guillem y también de su educación. También quiero dar las gracias a mis hermanas, dos de las cuales son compañeras de trabajo, por su apoyo y estímulo al creer en mis consejos dietéticos... aquí no se produce lo de que “nadie es profeta en su tierra”. Muchas gracias a todos los colaboradores del laboratorio, no cito nombres por temor a olvidarme de alguien, pero es una gran satisfacción trabajar rodeada de personas con una gran profesionalidad y entrega, y lo que es más importante, con una sincera amistad. En definitiva, gracias a todos los amigos y compañeros que estáis hoy aquí porque seguro que cada uno de vosotros ha aportado algo positivo a mi vida y todos habéis contribuido a llenar de granitos de arena los peldaños para que hoy esté subida en este estrado.

Al Dr. Ignacio Umbert, le agradezco personalmente que nos motivara para estudiar y poner a punto las técnicas analíticas para el diagnóstico del estrés. Este tema, que tiene un gran impacto social y del que se derivan muchas patologías, es el que he elegido para este discurso de ingreso.

ÍNDICE

Introducción	11
1. El estrés y su relación con el sistema neuro- endocrino	15
1.1. Marcadores bioquímicos del estrés neurológico ..	18
2. Fases del estrés	20
3. El estrés y su relación con el sistema inmune	24
4. El estrés y su relación con la inflamación	29
4.1. Marcadores bioquímicos del estrés sobre el sistema inmunológico y procesos inflamatorios ..	30
5. El estrés y su relación con la piel	32
6. El estrés y su relación con el tracto gastrointestinal	34
7. El estrés y su relación con el sueño	35
7.1. Marcadores bioquímicos de la alteración del sueño	36
8. Estrés y obesidad	36
9. El estrés y su relación con la patología cardiovascular ..	38
10. El estrés y su relación con la longevidad	41
11. Estrés postraumático	43
12. Estrés a causa del ejercicio físico	45
13. Pruebas de laboratorio en el diagnóstico del estrés	46
13.1. Determinación del Índice de Estrés Adrenal	48
14. Conclusiones	51
Bibliografía	53

INTRODUCCIÓN

La palabra estrés fue utilizada por primera vez en la industria americana para calificar distorsiones o defectos producidos en el proceso industrial. El término fue introducido en medicina en la década de los años treinta por SELYE²⁷, médico de la Universidad de McGill en el Canadá, para definir la respuesta del organismo (trabajos experimentales en ratas) cuando eran sometidas a *stressors* o agentes estresantes, que en sus experimentos eran extractos de tejidos o sustancias químicas. El efecto del *stressor* era hipertrofia de las adrenales, hipertrofia del timo, de los nódulos linfáticos y del bazo, es decir hipertrofia adrenal asociada a una depleción inmunitaria. Aún hoy son vigentes estos hallazgos y además aplicables a la especie humana.

El estrés es una palabra familiar en la vida moderna. Quien más quien menos en algún momento de su vida se ha sentido “estresado” y frases como “la vida moderna es estresante” son frecuentes en conversaciones cotidianas. BUTCHNER *et al.*⁶ dijeron: “La vida es de por si estresante, y vivir dentro de un cuerpo envejecido es incluso mucho más estresante”.

Pero, ¿qué es el estrés? Indicaremos tres **definiciones del estrés** habituales en textos sobre el tema y que en su conjunto pueden dejar claro el concepto.

- Es un estado fisiológico de alarma ante un agresor externo, físico o psíquico.
- Es un estado de homeostasis amenazada, provocado por un “agente estresante”, psicológico, ambiental o fisiológico.

- Es la consecuencia de un estímulo externo y/o interno, que activa el eje HHA (hipotálamo hipófisis-adrenales) y el sistema nervioso simpático del que resulta un cambio fisiológico o un mecanismo de adaptación, de forma que el organismo puede convivir con la amenaza.

Las dos primeras son más conceptuales y la última es más técnica, y a ella nos referiremos a lo largo de nuestra exposición.

De las definiciones anteriores podemos deducir que un “**agente estresante**” es un estímulo que activa el eje HHA y/o el sistema nervioso simpático, para ayudar al organismo en su adaptación fisiológica ante una amenaza”. Los efectos del estrés son regulados por tres variables: magnitud, duración y la respuesta del individuo.⁶

La existencia de una reacción de estrés ante una amenaza es positiva para el organismo, es el mecanismo de que dispone precisamente para defenderse contra la amenaza que percibe, y gracias a las reacciones bioquímicas y fisiológicas que desencadena, el organismo será capaz de reaccionar para defenderse del estímulo.

Por lo tanto, una reacción de estrés en un determinado momento es muy positiva; ahora bien un estrés continuado puede ser muy perjudicial.²⁹

Estrés “bueno”:

Es el que nos da fuerzas y empuje para la realización de un trabajo positivo, como por ejemplo, preparar unos exámenes, preparar las vacaciones, iniciar un nuevo trabajo, organizar una fiesta, superar un disgusto familiar.

Estrés “malo”:

Es el que nos lleva a un estado de ansiedad o depresión, ya que tenemos la sensación (o es una realidad) de que no podemos

controlar la causa o las causas que lo producen, y de una situación aguda se pasa a una situación crónica.

Vamos a poner algunos ejemplos de situaciones que son potentes agentes estresantes.

Estresantes transitorios

Períodos de exámenes
Proceso de divorcio
Oposiciones o ejercicios para un puesto de trabajo
Riesgo de perder el puesto de trabajo
Sufrir un desastre natural

Estresantes prolongados

Estar al cuidado de un familiar con minusvalía
Desempleo prolongado
Burnout o mobbing en el trabajo

Sin embargo, el ritmo de vida en los países desarrollados y sobre todo en aglomeraciones urbanas, nos depara una serie de situaciones que, aunque que cada una de ellas de forma aislada no pueda considerarse como un agente estresante, **en su conjunto pueden transformarse en una situación de entorno estresante**. El estrés en estas situaciones es algo habitual inherente al ritmo de vida en un entorno muy competitivo, pero es difícil de diagnosticar ya que estamos ante algo habitual en nuestro estilo de vida, y cuyas posibles causas no figuran en la anamnesis de una historia clínica habitual. Podemos citar, entre otras causas:

Ruido ambiental
Conducir con tráfico colapsado
La presión del trabajo, incluso en condiciones “normales”
Espíritu de superación y de éxito
Problemas familiares (aunque sean los “normales”)

Síntomas del estrés

¿Podemos, sin ir al médico, sospechar que estamos afectados por una percepción de estrés? Hay una serie de signos y síntomas que aisladamente quizás no tengan significado, pero la concurrencia de varios de ellos puede orientarnos sobre si estamos sufriendo una situación de estrés. Entre otros podemos destacar:

- Empezar a fumar o fumar más de lo habitual
- Debilidad o ligeros temblores entre comidas
- Dificultades para conciliar el sueño
- Problemas de peso (en más o en menos de lo habitual)
- Calambres musculares. Tensión muscular
- Más frecuencia cardíaca de lo habitual
- Boca seca
- Sudoración ante situaciones tensas
- Dificultad para tomar decisiones
- Sentirse deprimido

Se ha visto, en diversos estudios, que las mujeres no sólo manifiestan más síntomas sino que actualmente sufren física y mentalmente más estrés que los hombres, ya sea porque las mujeres tienen una diferente percepción del estrés, y/o también porque muestran diferentes patrones de reactividad neuroendocrina del estrés, en comparación con los hombres.¹²

1.- EL ESTRÉS Y SU RELACIÓN CON EL SISTEMA NEURO-IMMUNO-ENDOCRINO

La red de conexiones que entrelaza la relación entre el sistema neurológico, el inmune y el endocrino presenta una elevada complejidad. La comunicación entre el SNC (sistema nervioso central) y el sistema inmune es bidireccional. Neuropéptidos, neurohormonas y neurotransmisores interaccionan con el sistema inmune, cuya respuesta a través de la secreción de citoquinas influye sobre centros cerebrales que provocan cambios en el comportamiento y en el mismo sistema inmune⁴.

Vamos a tratar sobre la implicación de cada uno de estos sistemas por separado, aunque los tres están totalmente relacionados.

En la figura 1, tomada de GLASER *et al.*¹⁶, se esquematiza la interrelación entre el SNC, las adrenales y el sistema inmune celular.

En el estrés psicológico o físico, el SNS (sistema nervioso simpático) y el eje HPA (hipotálamo-hipófisis-adrenales) están coactivados. Las señales neurosensoriales son procesadas en el núcleo paraventricular del hipotálamo y en el *locus ceruleus*.³²

La respuesta inmediata al estímulo de un agente estresante la inicia el SNS que, mediante la liberación de neurotransmisores, actúa sobre la médula adrenal y ésta, como respuesta a este estímulo, segregá catecolaminas, principalmente adrenalina y noradrenalina.

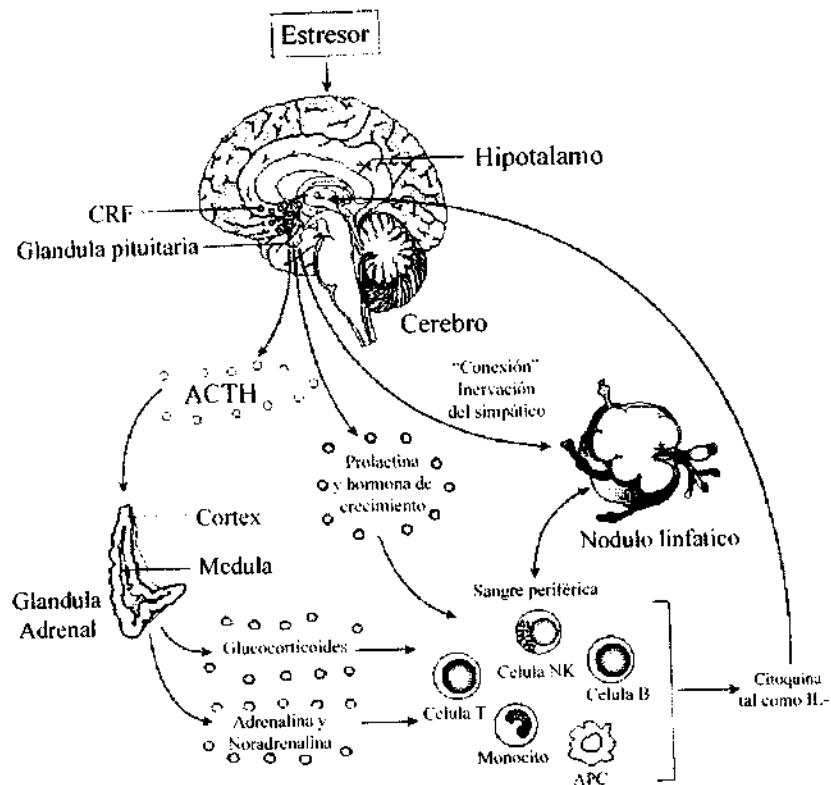


Figura 1.

En una segunda etapa, que tiene lugar a los 30-60 minutos del primer estímulo estresante, el sistema límbico libera neurohormonas, principalmente noradrenalina, serotonina y acetilcolina, las cuales activan células del núcleo paraventricular del hipotálamo, el cual segregá **CRF** (*cortisol releasing factor*) que es el iniciador de la cadena de reacciones bioquímicas de respuesta al estrés. El CRF, por su acción sobre el sistema porta del hipotálamo, activa los receptores corticotropos de la hipófisis anterior para producir **POMC** (propiomelanocortina), una poliproteína precursora que produce **ACTH** (hormona adrenocorticotropa), β -endorfina, y α -**MSH** (hormona estimuladora del α -melanocito). La α -MSH es una anticitoquina que modula la producción y la función de cito-

quinas proinflamatorias, así como la percepción del dolor a nivel periférico; también modula otros mediadores de la inflamación como el óxido nítrico, disminuye la función de los macrófagos, y en definitiva ejerce una función antiinflamatoria.^{33, 4, 32}

Tanto en el estrés agudo como en el crónico, el CRF parece transmitir la respuesta endocrina a través del eje HHA, las reacciones emocionales a través de la amígdala, las respuestas cognitivas a través de las neuronas corticales y la respuesta autonómica a través de proyecciones de la amígdala a los núcleos del tronco del encéfalo (principalmente el *locus ceruleus*).²⁵

El ACTH, liberado por la acción del CRF, actúa sobre la corteza de las glándulas suprarrenales provocando la secreción de glucocorticoides, principalmente **cortisol**, una hormona de carácter catabólico, y **DHEA** (dehidroepiandrosterona), una hormona de carácter anabólico y del equilibrio entre ambas hormonas depende el grado de percepción del estrés y de afectación por el estrés por parte de las personas estresadas. La DHEA es una hormona con un gran poder estimulante sobre el sistema inmune, cuyos efectos anabolizantes tienden a compensar –mientras se puede mantener el equilibrio– los efectos catabolizantes del cortisol.⁶

El CRF y el ACTH se inhiben por niveles altos de cortisol mediante un mecanismo *feedback*. Precisamente en la alteración de este sistema de regulación *feedback*, está la clave de la patología originada por el estrés crónico, como veremos más adelante.

Este esquema simplificado de acción inmediata de la adrenalina y más tarde de cortisol y DHEA, será útil para evaluar el momento clínico del estrés sobre el paciente, y como expondremos más adelante, su determinación en sangre o saliva, sirve para hacer la evaluación de las fases del estrés.

En la figura 2, tomada de BUTCHER *et al.*⁹, se esquematiza el proceso que acabamos de comentar.

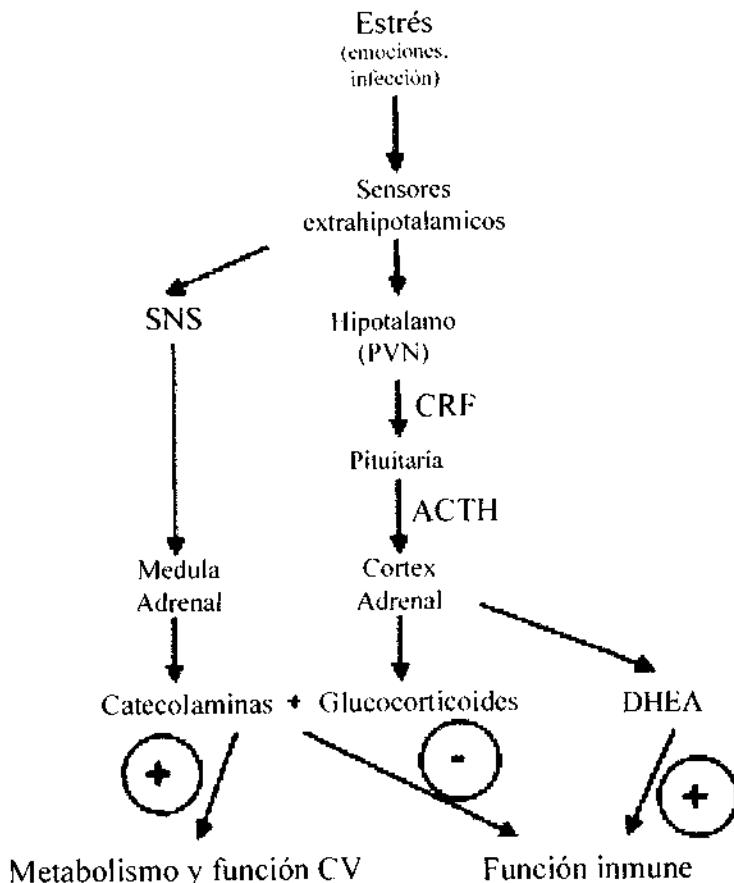


Figura 2.

1.1. Marcadores bioquímicos del estrés neurológico

Los neurotransmisores como la noradrenalina, la serotonina, la dopamina y la acetilcolina, así como neuropéptidos como la SP (sustancia P), el VIP (péptido vasoactivo intestinal), el neuropéptido Y, la POMC, hormonas como la ACTH, la α -MSH, y el cortisol, pueden servir como marcadores de estrés, aunque hay que tener en cuenta que su liberación a nivel del sistema nervioso no siempre va paralela a sus niveles plasmáticos, que es donde, desde un punto de vista práctico en clínica humana, los puede detectar

el laboratorio. Es por este motivo que, con fines diagnósticos, más que hablar de un único marcador bioquímico deberíamos hablar de **perfil de marcadores**, debiéndolos interpretar en su conjunto y al mismo tiempo basándonos en trabajos que hayan demostrado una correlación entre su secreción a nivel neuronal o endocrino y los niveles que de los mismos se detectan en sangre.

El neuropéptido SP es un mediador de la inflamación neurógena, cuya secreción en el cerebro aumenta en respuesta a muchos y diferentes tipos de estresores emocionales, siendo la amígdala y el área límbica sus *locus* más característicos, ya que son las regiones más afectadas por las emociones estresantes. La SP interacciona con el eje HHA dando lugar a elevaciones de CRF y ACTH, no se sabe si activa directamente o indirectamente dicho eje a través de la estimulación del sistema arginina-vasopresina, que es un potente estimulador del HHA. También la activación del eje HHA desempeña un rol esencial en la mediación del estrés somatosensorial así como de eventos proinflamatorios, con un aumento de la SP y con liberación de IL-6 (interleukina-6). ^{4,25}

La SP tiene también propiedades inflamatorias potentes, no solamente a nivel del SNC sino también en los sistemas periféricos; entre otras localizaciones hay receptores de la SP en el intestino.

La liberación de SP y CRF de las neuronas terminales en respuesta a un estímulo inflamatorio, y la estimulación por SP de la liberación de CRH por parte de los macrófagos, puede representar una vía proinflamatoria que induce la desgranulación de las células cebadas y una consiguiente liberación de histamina.¹⁸

La liberación de SP se inhibe con antidepresivos como la imipramina o la fluoxetina.⁴

En el laboratorio Sabater Análisis utilizamos la SP en plasma como un marcador precoz de estrés.

Se ha demostrado también que en fases avanzadas del estrés, la SP puede inhibir la expresión del CRF en el área parvocelular del hipotálamo.⁴

En la figura 3 tomada de JESSOP *et al.*¹⁸, se esquematiza la relación entre el SNS, el CRF, la SP, las células cebadas, los macrófagos y los monocitos.

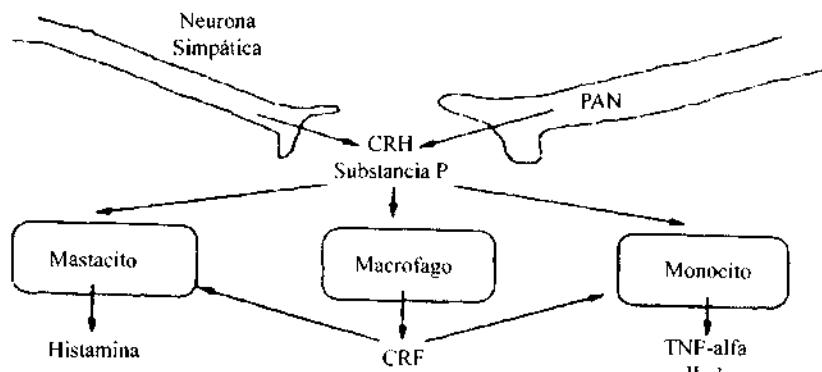


Figura 3.

2. FASES DEL ESTRÉS

Desde un punto de vista conceptual y al mismo tiempo como ayuda diagnóstica, podemos clasificar el estrés en tres fases o niveles de afectación sobre el organismo.

Fase de alarma:

Es la que se desencadena como respuesta inmediata al agente estresante y responde a la reacción primaria de “luchar o huir” ante una amenaza. Es la que se desencadena en el SNS y que se prolonga hasta la médula adrenal dando lugar a la secreción de adrenalina. Los signos clínicos de esta fase son principalmente:

Pilo erección
Aumento de la termogénesis
Aumento del ritmo cardíaco
Vasoconstricción en el aparato digestivo

Hiperglucemía a través de glucogenelosis

A los 30-60 minutos del estímulo se activa el eje HHA, lo que se traduce en un aumento de la secreción de cortisol, que prepara al organismo para mantener una respuesta más sostenida al estrés si el estímulo aún persiste. También se segregan DHEA, cuya misión consiste en contrarrestar los efectos catabólicos del cortisol. **Del equilibrio entre la secreción de cortisol y DHEA depende la integridad de la salud del individuo o su paso a una situación de enfermedad.** Con la edad existe un aumento fisiológico del ratio cortisol/DHEA, lo que explica que el estrés en edades avanzadas tenga más efectos deletéreos sobre el sistema inmune que en personas jóvenes.⁶

El glucagón y la hormona de crecimiento (GH), también se liberan con el estrés agudo, y pueden ser también marcadores del estrés en esta fase.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona también participa en la respuesta al estrés. La inervación del SNS con el riñón da lugar a la secreción de renina. La renina actúa como una enzima que convierte al angiotensinógeno secretado por el hígado en angiotensina I que, mediante la ECA (enzima convertidora de la angiotensina) se convierte en angiotensina II que aumenta la resistencia vascular periférica, es decir produce una vasoconstricción.

A este proceso se suma la secreción de aldosterona, que produce una retención de sodio y un aumento del volumen plasmático.

co; todo ello se traduce clínicamente en **una subida de la tensión sanguínea y en un aumento de la frecuencia cardíaca**.

Éste es el mecanismo por el que el estrés aumenta la tensión arterial y produce taquicardia, unas alteraciones fácilmente cuantificables de las fases precoces de la situación de estrés.⁴

Resumimos gráficamente este proceso en la figura 4 tomada de Merck. www.merck.com/mmhe/sec03

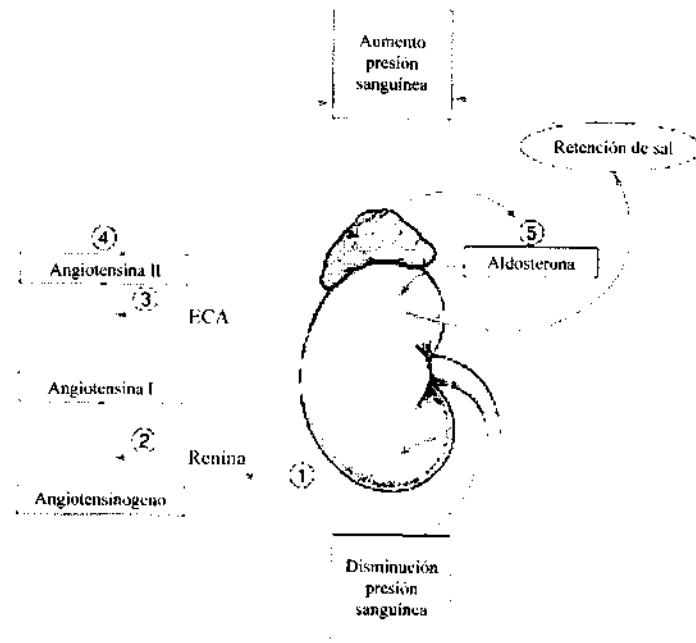


Figura 4.

Fase de adaptación:

El organismo, a través de vías metabólicas múltiples, intenta equilibrar su homeostasis ante la permanencia del agente estresante. Esto requiere un gran esfuerzo metabólico. Principalmente se manifiesta por un aumento de la secreción de DHEA y de otras hormonas anabolizantes.

Fase de descompensación:

Si el agente estresante se cronifica puede haber un agotamiento de la capacidad de mantener la homeostasis y el organismo "se derrumba". En una primera etapa se agota la capacidad para aumentar la secreción de DHEA, las manifestaciones clínicas del estrés se agravan, y en etapas muy avanzadas se resiente también la capacidad de síntesis adrenal de cortisol y se entra en una fase con una sintomatología de fatiga crónica.

En la fase aguda del estrés se **aumenta la secreción de la hormona de crecimiento mientras que en fases más avanzadas puede haber un aumento de prolactina**. El aumento de prolactina se produce cuando el estrés se asocia a un descenso de la dopamina cuya depleción es la que estimula la síntesis de prolactina.

Por lo tanto, valores altos de la prolactinemia sin una explicación directa (prolactinoma o lactancia) pueden hacer sospechar la existencia de una situación de estrés. Aunque la estimulación de la hormona de crecimiento es positiva a causa de su fuerte acción anabólica, el estrés continuado se asocia a una inhibición de la misma secundaria a la acción del CRF sobre la somatostatina y también se puede llegar a normalizar la prolactina debido a la inhibición de la expresión del mRNA de la prolactina.³³

El efecto catabólico del cortisol se manifiesta también favoreciendo la pérdida de masa ósea a través de su activación de los osteoclastos, es decir, **el estrés crónico provoca una aceleración de la osteoporosis**.

Situación diferencial en el estrés crónico

Los mecanismos que hemos descrito se producen cuando el agente estresante es permanente y se entra en la fase de estrés crónico, que es la situación clínica en la que se manifestaran las patologías complejas.

Una de las consecuencias del estrés crónico, debido a la per-

manente activación del eje HHA, es el **desequilibrio del biorritmo del cortisol**, pues ya no actúa correctamente el sistema de regulación *feedback*.

El biorritmo normal del cortisol tiene un máximo de secreción a las 8-9 de la mañana, es precisamente este pico el que nos despierta; a partir de este momento cae bruscamente, de forma que a las 12 del mediodía ya se encuentra a unos niveles por debajo de la mitad del basal y a las 11-12 de la noche tiene unos valores muy bajos del orden de 1/10 – 1/20 de los valores máximos de la mañana, y precisamente estos niveles bajos contribuyen a la secreción de la melatonina y a la aparición del sueño.

Con el estrés crónico, este biorritmo se altera, de forma que a lo largo del día se mantienen valores altos de secreción de cortisol, y esta situación es el origen de un importante desequilibrio de todos los sistemas en los que está involucrado, que como hemos visto y seguiremos exponiendo a lo largo de este trabajo son muchos, complejos y de una gran trascendencia en la homeostasis del organismo.

Como resumen, las hormonas que pueden verse afectadas por el estrés y que pueden ser cuantificables en sangre o saliva, y que por tanto pueden ser útiles como marcadores bioquímicos del estrés son principalmente: CRF, ACTH, cortisol, DHEA, GH y prolactina. Aunque en el estrés agudo hay un aumento de GH, el estrés crónico la disminuye.³³

3. EL ESTRÉS Y SU RELACIÓN CON EL SISTEMA INMUNE

El estrés es un potente modulador del sistema inmune. En estudios sobre los efectos del estrés se sugiere que éste puede alterar los complejos mecanismos del sistema inmune.

El estrés psicológico puede desregular varias partes de la respuesta inmune celular. La comunicación entre el SNC y el siste-

ma inmune se realiza mediante citoquinas, mensajeros químicos segregados por las células nerviosas, órganos endocrinos y células inmunes, y los estresores psicológicos pueden desequilibrar estas redes de comunicación.

La interacción entre las emociones y la función inmune puede favorecer la susceptibilidad clínica a las enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes o cáncer.²⁵ En cambio las enfermedades que activan más el sistema inmune como los traumas, sepsis y desórdenes autoinmunes pueden acarrear manifestaciones psicopatológicas. Es una manifestación causa-efecto bidireccional, lo que complica a veces el diagnóstico.

Se sabe que con la edad la respuesta inmune va disminuyendo de una forma natural, es lo que se conoce como **immunosenescencia**, que da lugar a un cambio hacia un estatus proinflamatorio⁶, lo que facilita la aparición de las patologías antes citadas. El estrés permanente actúa como un importante factor de aceleración del proceso de envejecimiento biológico.

La producción de citoquinas se ha dividido en dos grandes categorías según su origen y función. Las células **Th1** generalmente son mediadoras de la **respuesta inmune celular** a través de la actividad de los linfocitos citotóxicos, NK y macrófagos, e incluyen la producción de IFN- γ , TNF- α , IL-2 e IL-12. Por otro lado las células **Th2** son mediadoras de la **respuesta inmune humoral**, favorecen las reacciones inmunológicas mediante anticuerpos (IgG4 y IgE), e incluyen la producción de IL-4, IL-5, IL-6, e IL-10.

Como concepto básico podemos decir que los glucocorticoides, a los niveles que se alcanzan con el estrés, suprimen la inmunidad celular y potencian la inmunidad humoral. Los glucocorticoides a través de sus receptores citoplasmáticos y nucleares de las células presentadoras de抗ígenos, inhiben la producción de IL-2, el principal inductor de la respuesta Th1 y reprimen la

expresión de los receptores de dicha interleukina en las células T y NK. Por otro lado estimulan la producción de IL-4 e IL-10 por las células Th2. Estos dos mecanismos combinados sobre las células T, hacen que haya un desequilibrio con un aumento de la vía Th2 sobre la Th1, es decir de la inmunidad humoral sobre la inmunidad celular.

Las células Th1 y Th2 pueden ejercer una actividad inhibidora cruzada; la IL-4 y la IL-10 liberadas por las células Th2 ejercen efectos antiinflamatorios, que suprimen la actividad de las células Th1 y estimulan las células Th2 y la respuesta inmune humoral. El proceso por el cual las células Th2 suprimen la producción de INF- γ derivado de las células Th1 es mucho más complicado: la presencia de IL-10 suprime la síntesis de IL-12 en monocitos, macrófagos y células B. La función de la IL-12 consiste en estimular la diferenciación de las CD-4-helper y linfocitos T hacia células T-helper que producen IFN- γ ³³, y por lo tanto hay una secuencia entre aumento de IL-10, supresión de IL-12 e inhibición de la síntesis de INF- γ por esta última. Se ha demostrado también que la depresión severa provoca una disminución de las células CD4.²⁵

Los glucocorticoides y la histamina inhiben la producción de IL-12, y de forma similar la adrenalina y la noradrenalina, a través de los receptores celulares β -2 adrenérgicos, también inhiben la producción de IL-12, es decir potencian el mismo efecto que el cortisol: suprimir la inmunidad celular (Th1) y estimular la humoral (Th2). Esto se refuerza por el hecho de que estas catecolaminas inhiben la producción del TNF- α y potencian la producción de IL-10 en las **células presentadoras de antígenos**. En consecuencia el estrés produce un acusado desequilibrio en el sistema inmunitario celular y humoral, que puede condicionar la aparición de muchas patologías inmunes y autoinmunes, siendo la más frecuente la tiroiditis autoinmune.³¹

El estrés, por otros mecanismos, suprime la actividad de las células NK (uno de los principales mecanismos inmunes contra el

desarrollo de determinados tipos de tumores), lo que es suficiente para predisponer un desarrollo tumoral.

El estrés puede estar asociado también a la disminución de la concentración de O-6-metiltransferasa, una enzima encargada de la reparación del DNA dañado por la acción de los radicales libres o agentes carcinógenos, lo cual puede incrementar la susceptibilidad a padecer tumores malignos². Otros autores demuestran en un modelo experimental con ratones, que el estrés activa la vía de la señal del AMPc-PK (protein kinasa) de las células tumorales por el receptor β -2 adrenérgico y ésta es la manera en que el comportamiento estresante puede potenciar la angiogénesis tumoral *in vivo* y por lo tanto puede promover el desarrollo de células malignas.³⁰

Los niveles respectivos interrelacionados de TNF- α y IL-10 pueden tener también un papel importante en la inducción, expresión y progresión de algunas enfermedades autoinmunes, cardiovasculares, osteoporosis, artritis reumatoide, diabetes tipo II, reacciones alérgicas o atópicas, y crecimiento de algunos tumores.

La capacidad de adaptación de un organismo, o sea la resistencia personal de un individuo al estrés, modifica la respuesta inmune que no es homogénea en toda la población, sino específica de cada persona ante la acción de un mismo estresor en calidad y magnitud. Es decir “no hay enfermedades sino enfermos”. La heterogeneidad de la respuesta al estrés es uno de los ejemplos más claros de que para muchas patologías no puede haber tratamientos estándar sino individualizados. **El concepto clave del proceso es que el estrés agudo activa la función inmune, sin embargo el estrés crónico lo deprime.**³³

Está demostrado *in vitro* e *in vivo* en animales y también en estudios en humanos, que el estrés crónico altera los niveles de secreción y autorregulación de citoquinas, provocando un desequilibrio con respecto a la supremacía de la acción de las interleukinas proinflamatorias frente a las antiinflamatorias, llevando

al organismo a un desequilibrio que altera de forma evidente su respuesta inmune.

Este complejo proceso de interrelación entre hormonas, citoquinas, células y sistema inmune se resume de forma muy clara en la figura 5 tomada de VISSOCI *et al.*³³

Otros estudios han confirmado el hallazgo de que los eventos estresantes y las emociones negativas como la ansiedad y la

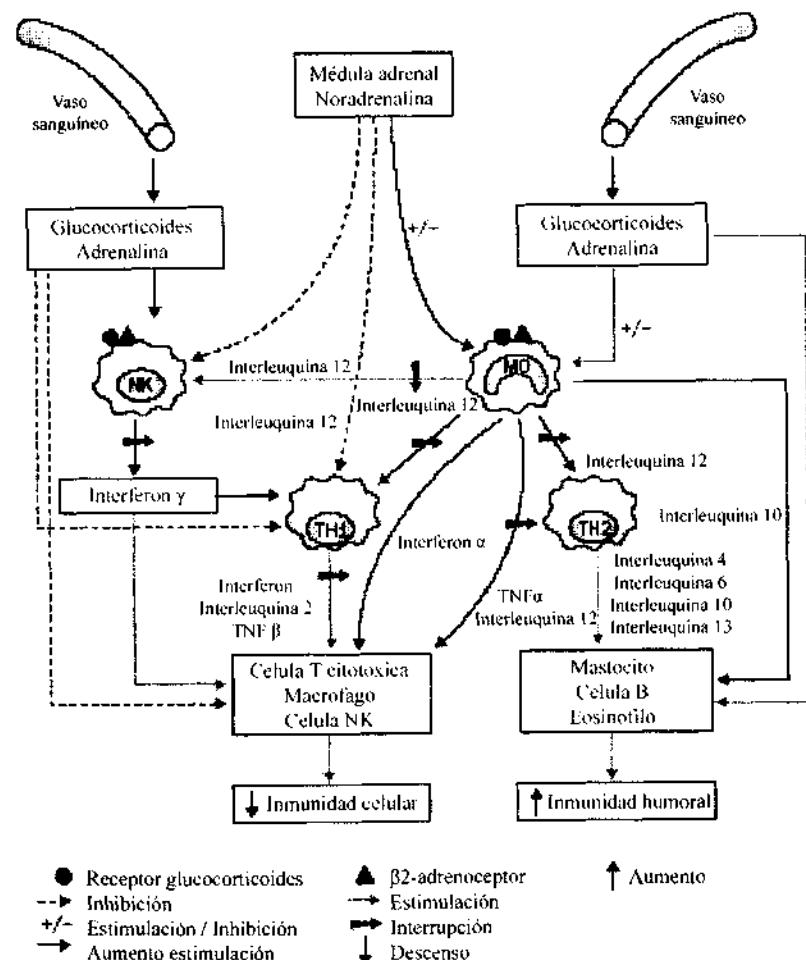


Figura 5.

depresión que acompañan a estas situaciones pueden modular la respuesta T-celular a las vacunas antivirales frente a las infecciones por el virus de la hepatitis B y de la rubéola. También la respuesta de anticuerpos a las vacunas antibacterianas (como la del *Pneumococo*) está influenciada por el estrés.¹⁶

Por otro lado, una exposición crónica a antígenos de todo tipo, bacterianos, víricos, proteínas alimentarias, polen, etc., que se sufre a lo largo de los años, conduce a una permanente activación de los macrófagos en la mayoría de los tejidos y órganos y puede ser la responsable de un estado proinflamatorio en el organismo; esto condiciona una de las características principales del proceso del envejecimiento (*inflam-aging*). En estas condiciones, la respuesta inmune, la respuesta del estrés y la inflamación constituyen una red integrada y evolutiva de defensa conservada, y los antígenos no son otra cosa que otro tipo de estresantes.¹⁵

4. EL ESTRÉS Y SU RELACIÓN CON LA INFLAMACIÓN

La respuesta inflamatoria es el mecanismo más primitivo de protección que los organismos manifiestan ante la percepción de una agresión externa, tanto si es psíquica (estrés) como bioquímica (agente infeccioso, alérgeno, desarrollo de una línea celular tumoral, entre otros).

El efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides se produce a través de un efecto superior de citoquinas proinflamatorias y una reducción de los mediadores inflamatorios, inhibiendo la expresión de enzimas como la **COX-2** (cicloxygenasa). Los glucocorticoides también pueden reducir la liberación de histamina inhibiendo la desgranulación de los basófilos.⁶

La citoquina proinflamatoria IL-6 producida por las células T, células B, monocitos y varias células no linfoides, tiene una función importante en la respuesta de la fase aguda del estrés. La

IL-6 es una importante inductora de la síntesis hepática de PCR (Proteína C Reactiva) y la combinación de ambas incide de forma directa en los procesos que llevan al desarrollo de una enfermedad cardiovascular.

Tanto los estresantes físicos con los psicológicos pueden provocar un aumento transitorio de las citoquinas proinflamatorias. El aumento de la producción de IL-6 es estimulado entre otras vías por los receptores β -adrenérgicos. Las citoquinas como la IL-6 han estado ligadas a varias enfermedades relacionadas con la edad, incluyendo la osteoporosis, la artritis y la diabetes tipo II, y también determinados cánceres, entre ellos la leucemia linfoide crónica.¹⁶

MARX.²² plantea la hipótesis de que la inflamación crónica puede contribuir en un 15% de todos los casos de cáncer. Teniendo en cuenta que el estrés induce el aumento de la respuesta inflamatoria, no es difícil intuir una relación metabólica directa entre estrés y cáncer.

La inflamación es controlada a través del equilibrio entre los mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios, localizados a nivel central y en los tejidos periféricos. Un desequilibrio puede predisponer a enfermedades autoinmunes como la artritis y la tiroiditis autoinmune. JESSOP *et al.*¹⁸, sugieren que un defecto en el eje HHA puede predisponer a una enfermedad autoinmune inflamatoria, debido a una inadecuada producción de glucocorticoides antiinflamatorios.

4.1 Marcadores bioquímicos del estrés sobre el sistema inmunitario y procesos inflamatorios

El sistema neuroendocrino y el sistema inmune comparten señales comunes mediadoras y receptoras, sugiriendo que el cerebro tiene también una función inmunoreguladora y que el sistema inmune también tiene una función sensora.

Las citoquinas IL-1, TNF- α , IFN- γ , y IFN- α segregadas por las células inmunes activadas, pueden provocar cambios en la función del eje HHA.³³

El aumento de la secreción de glucocorticoides en la fase aguda del estrés, puede afectar al sistema inmune y se ha visto que la forma más inmediata consiste en provocar un aumento de las células NK y de su capacidad citotóxica, mientras que estresores repetidos han demostrado reducir los niveles de la actividad citotóxica celular de las NK.⁶

El estrés, a través de la elevación del cortisol, está asociado a un **aumento** en la expresión de la IL-1, IL-6 y TNF- α , a una expresión **reducida** de la IL2, IFN- γ y a una reducción de la actividad NK, así como a un aumento de lesiones en el DNA, una alteración en la reparación del DNA y una inhibición de la apoptosis, lo que ayudaría a incrementar el riesgo de cáncer.³³

Una de las situaciones reales que mejor expresan una situación de estrés crónico, es el caso de personas que tienen a su cargo el cuidado de minusválidos o de personas con dependencia. Hay varios trabajos que toman como población de ensayo para estudios sobre el estrés crónico, a personas que están al cuidado de pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer, o de niños con deficiencias psíquicas y/o físicas. Concretamente en cuidadores de pacientes con Alzheimer se han encontrado niveles más elevados de neuropeptido Y correlacionando con una actividad negativa NK celular³³. En otro estudio, se descubre en estos mismos grupos de población, una menor capacidad de curación de heridas y quemaduras.¹⁶ Estudiantes universitarios sometidos a estrés por exámenes, mostraron tener una actividad reducida de NK.³³ También se han visto valores bajos de NK en personas separadas o divorciadas.

Son marcadores importantes en la respuesta inmune al estrés los anticuerpos antivirus *herpes simplex* tipo 1 y *epstein barr*, y *herpes zoster*, así como las proteínas de fase aguda.^{25, 16}

5. EL ESTRÉS Y SU RELACIÓN CON LA PIEL

Hay un proverbio chino que dice “**la piel es el espejo del alma**”. El estado de la mente en situación de estrés puede afectar de manera negativa a nuestra piel.

La piel está compuesta por queratinocitos epidérmicos, fibroblastos dérmicos, melanocitos y células de Langerhans. Todos ellos forman una capa protectora del cuerpo. Los queratinocitos se reemplazan continuamente para formar una pared cornificada que impide la evaporación de fluidos internos y la entrada de materiales externos. Los melanocitos nos protegen de la radiación UV. Las células de Langerhans captan materiales alergénicos y son el inicio de la defensa inmunitaria. En la piel hay muchas terminaciones nerviosas que son los sensores del medio ambiente y que llevan las señales hasta nuestro SNC. Las glándulas sebaceas son una especie de aire acondicionado de nuestro organismo. Los pelos insertados en nuestra piel tienen un efecto protector a modo de almohada, sobre todo en la cabeza. Todo este equilibrio puede alterarse en caso de estrés.¹⁷

La piel puede ser agredida por los rayos IR, UVA, la humedad y la temperatura, y también por factores químicos y mecánicos. Vamos a exponer sucintamente algunos conceptos sobre la acción que el estrés psicológico tiene sobre la piel, un aspecto todavía poco conocido.

La homeostasis metabólica del estrés se mantiene a través del llamado “*NICE network*”, es decir, red de conexiones Neuro-Immuno-Cutáneo-Endocrinas.¹⁴ La piel expresa CRF y ACTH, por lo que con el estrés hay en la misma una síntesis *in situ* de cortisol.¹⁰

El estrés produce **caída de cabello**. ARCK *et al*¹ demostraron, en ratones, un aumento del número de folículos pilosos en apoptosis después de estrés sónico. Encontraron alteraciones de la SP, del NGF (nerve growth factor) y de la neurokinina 1.

El estrés agudo afecta al sistema inmune de la piel mediante la acción de la noradrenalina, que ejerce un efecto movilizador sobre las células dendríticas, de forma que hay un aumento de respuesta inmune específica Ag-Células-T. El estrés agudo aumenta de forma muy evidente la reacción de hipersensibilidad retardada frente a haptenos que es transmitida por los linfocitos CD8+. Esto es debido a que la migración de las células dendríticas promueve la movilización de los linfocitos CD8+ desde los nódulos linfáticos. En este efecto no interviene el cortisol. Estos mecanismos pueden explicar el papel que el estrés tiene en la patogénesis de la psoriasis, de la dermatitis alérgica de contacto y de la dermatitis atópica.²⁶

En resumen: el estrés puede ser una causa primaria o estar asociado a patologías dérmicas como el eczema atópico, la psoriasis, el acné y la caída del cabello, motivo por el que la terapéutica tópica no resolverá adecuadamente la patología, si no se trata también la causa primaria o coadyuvante del estrés. Esto supone un diagnóstico psicológico y/o analítico de que el paciente está afectado por una fase de estrés.

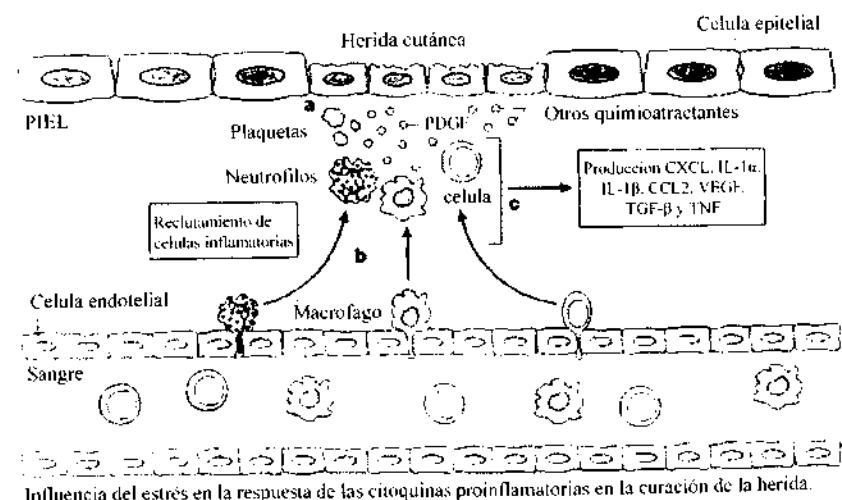


Figura 6. GLASER RONALD *et al.* 2005.¹⁶

6. EL ESTRÉS Y SU RELACIÓN CON EL TRACTO GASTROINTESTINAL

La respuesta al estrés puede incrementar la permeabilidad intestinal. Este hecho es poco conocido en la práctica clínica, y dada la importancia de su detección, en el laboratorio Sabater Análisis hemos puesto a punto una técnica cromatográfica para medir la permeabilidad intestinal en base a los niveles de absorción de lactulosa y manitol.

La enfermedad inflamatoria intestinal (IBD = *inflammatory bowel disease*) se manifiesta a través de patologías como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, enfermedades inflamatorias

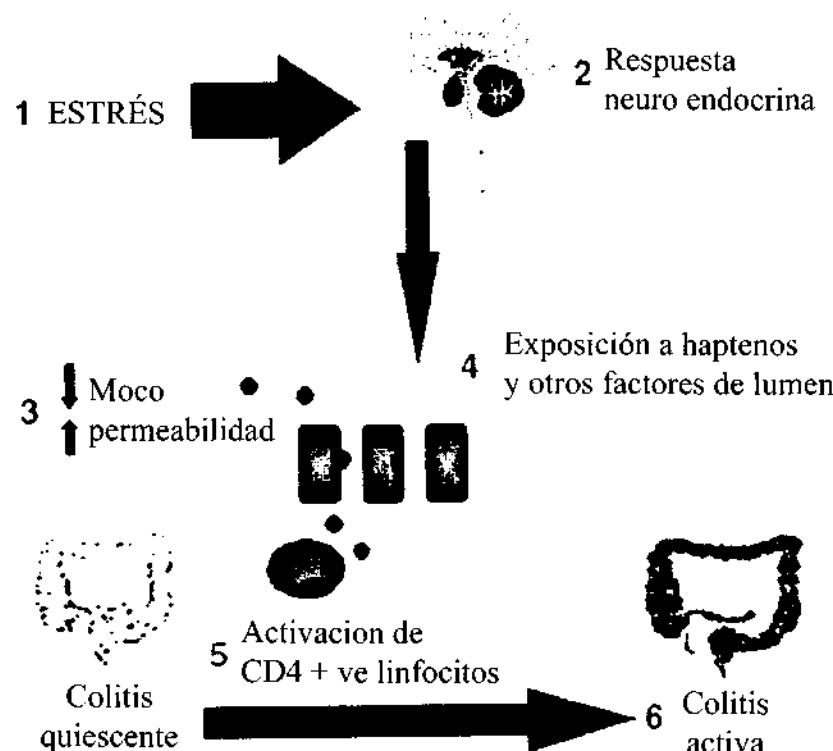


Figura 7.

idiopáticas, en las que factores ambientales y una predisposición genética convergen y expresan la enfermedad. Un estrés sufrido en un edad temprana puede predisponer a una persona al desarrollo de la IBD. En unos estudios recientes se ha identificado la gastroenteritis bacteriana como un factor de riesgo importante para el desarrollo de la IBD y un hábito de vida estresada previa a la infección, favorece el riesgo de que el sistema inmune del organismo no logre protegerlo de la infección.

La susceptibilidad al estrés induce la reactivación de la colitis con activación de la población linfocitaria CD4+. La sustancia P se ha encontrado elevada en pacientes con IBD⁸, y experimentalmente se ha demostrado en ratas a las que se había inducido gastroenteritis por la toxina A del *Clostridium difficile*.⁴

En la figura 7 reproducimos el esquema de COLLINS⁸, que de forma muy conceptual establece las fases metabólicas que median entre el estrés y la aparición de una colitis activa.

7. EL ESTRÉS Y SU RELACIÓN CON EL SUEÑO

Uno de los marcadores biológicos más consistentes del estrés y la depresión mayor, es la alteración del sueño. Los trastornos del sueño forman parte también de la sintomatología de entidades como la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica. Asimismo, el ritmo de vida actual, con largas jornadas de trabajo, facilita la privación de horas de dormir y su consecuencia es la aparición de alteraciones de los ritmos circadianos que modifican de modo significativo la cantidad y la calidad del sueño.²⁵

Hemos visto con anterioridad que el estrés crónico modifica el biorritmo del cortisol, manteniendo valores altos durante la noche, lo que a su vez, altera el biorritmo de la melatonina. La melatonina es la hormona segregada por la glándula pineal que, con su pico máximo entre las tres y las cuatro de la madrugada,

induce la fase REM del sueño. La fase REM es la del sueño más profundo que es en realidad el que “desconecta” y ejerce la acción reparadora sobre el cansancio. En consecuencia, la alteración del biorritmo del cortisol que se produce con el estrés, con su asincronía y a través de su acción sobre el biorritmo de la melatonina, modifica el sueño y sobre todo la fase REM del mismo, que afecta a su calidad y a su acción reparadora sobre el cansancio acumulado durante la jornada de trabajo.

7.1. Marcadores bioquímicos de la alteración del sueño

Podemos determinar los niveles de las citoquinas IL-1, IL-6 y TNF- α , así como el estudio del biorritmo del cortisol durante el día y de la melatonina durante la noche, que es sin duda el que más especificidad aporta. Con este fin, en el laboratorio hemos puesto a punto la determinación de ambas hormonas en saliva a fin de facilitar la toma de muestra por el propio paciente y que no tenga que acudir al laboratorio para realizar una toma de sangre.

8. ESTRÉS Y OBESIDAD

Es un hecho frecuente que las personas con estrés engorden.³ Éste es otro de los problemas asociados al estrés y un síntoma a tener muy en cuenta. Los niveles en meseta del cortisol a lo largo del día, es decir más altos de lo que sería normal, tienen como consecuencia una activación permanente de la lipoprotein lipasa, que libera ácidos grasos de las lipoproteínas, que si no son utilizados para la producción de energía, se derivan hacia la síntesis de triglicéridos que se unen a los adipocitos para formar más tejido graso. La elevación del cortisol a su vez aumenta los niveles de insulina, que inhibe la lipólisis, lo que sigue favoreciendo el aumento de tejido graso, es decir aumento de peso. La grasa visceral y abdominal tiene muchos receptores de cortisol, motivo por el

cual el aumento del tejido adiposo es especialmente alto en esta zona, lo cual es muy perjudicial para la salud. Un ejemplo muy extremo de este proceso se da en la obesidad ligada al síndrome de Cushing, es decir en un gran aumento permanente del cortisol debido a una hiperplasia adrenal.

Trabajos experimentales con ratas, como los citados por PE-CORARO *et al.*²⁴ y LA FLEUR *et al.*²⁵, demuestran que la ingesta de bebidas o alimentos dulces inhibe, en parte, la acción de los estresores sobre el eje HHA. Hay trabajos recientes que clínicamente demuestran que este proceso también ocurre en la especie humana.

El mecanismo se debe a que la ingesta de dulces mitiga el efecto del estresor y en consecuencia la persona estresada tiene apetencia para comer dulces o endulzar más sus bebidas, por ejemplo poniendo dos sobres de azúcar en el café: la consecuencia más inmediata es el aumento de peso.

En el año 1955 STUNKARD²⁶ describió el *Night Eating Syndrome*, que consiste en que determinadas personas se levantan por la noche para comer. Más recientemente BIRKETVEDT *et al.*²⁷, han demostrado que esto ocurre en personas estresadas.

El mecanismo también se debe a los valores de cortisol elevados por la noche, que se producen en las personas estresadas. Como ya hemos indicado, en el paciente estresado la alteración del biorritmo del cortisol modifica el biorritmo de la melatonina, provocando alteraciones del sueño. El paciente estresado, por lo tanto, duerme mal y tiene tendencia a levantarse para comer algo... y en general algo dulce, enlazando con las motivaciones señaladas antes.

La consecuencia de esta ingesta de azúcar que no va a ser utilizada en las próximas horas para la producción de energía (ya que el paciente está en reposo), es que el Acetil CoA en vez de

ser metabolizado a través del ciclo de Krebs, será utilizado para la síntesis de ácidos grasos que formarán triglicéridos, se incorporarán a los depósitos de grasa corporal, y por lo tanto favorecerá este aumento de peso.

El exceso de alcohol también produce un estímulo del eje HHA, y produce en los alcohólicos crónicos una patología que se ha llamado *pseudocushing*, en la que destaca un aumento de peso. Algunas personas estresadas pueden tener tendencia a aumentar la ingesta de bebidas alcohólicas, lo que es también coadyuvante del aumento de peso, por la activación del eje HHA y también por el aporte de calorías de la molécula de alcohol *per se*.

De forma resumida, hemos expuesto varias vías diferentes, aunque interrelacionadas, por las que el estrés puede provocar un aumento de peso. De hecho, siempre que tenemos un paciente con un brusco aumento de peso, antes de empezar a conseñarle una dieta es aconsejable, a través de una cuidada anamnesis, averiguar si padece estrés, pues en tal caso no basta con la dieta –que probablemente no seguirá– sino que hay que tratar también el estrés como causa primaria.

9. EL ESTRÉS Y SU RELACIÓN CON LA PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

La formación de placas de ateroma es el efecto final de un largo proceso inflamatorio. En la fase aguda del estrés se puede encontrar elevada la PCR en plasma, cuya síntesis es inducida por el aumento de la IL-6, que hemos visto que aumenta por varios mecanismos en el proceso del estrés. La PCR elevada se considera un marcador independiente de riesgo cardiovascular. El desequilibrio en la secreción de citoquinas, que ya hemos comentado, y el aumento del estrés oxidativo serán las causas de la aceleración del proceso de formación de placas de ateroma que, junto con el aumento de la tensión arterial producida también por

el estrés, se traduce en la instauración progresiva de una patología cardiovascular.

El colesterol oxidado es el que, fagocitado por los macrófagos, formará las llamadas *foam cells* que se adhieren al endotelio de los vasos sanguíneos, iniciando el proceso de la formación de la placa de ateroma. La conversión de monocitos en macrófagos se regula por la citoquina M-CSF, que es producida por una activación de los propios macrófagos preexistentes y las células endoteliales de los vasos. Se sabe que, entre otras, la IL-1, el TNF- α y el IFN- γ , que aumentan con el estrés, como ya ha sido expuesto, activan el sistema de formación de macrófagos, acelerando el proceso inicial de la formación de *foam cells* y por tanto de la aterosclerosis.

Un segundo estadio del proceso ateromatoso afecta a las células del músculo liso de los vasos sanguíneos. En la arteria, el progreso de la placa de ateroma necesita la migración de células del músculo liso desde la media al espacio subendotelial. Esta migración de células del músculo liso y su proliferación son el origen de los principales cambios de estructura que se producen en la íntima durante el desarrollo de la capa fibrosa que rodea al ateroma.

Precisamente la quimiotaxis de las células del músculo liso que las induce a emigrar, es iniciada principalmente por el TNF- α y por la IL-1, que aumentan con el estrés.

El estrés crónico también induce un estado de hipercoagulabilidad y disminución de la fibrinólisis, esto último reflejado, en parte, por el síndrome de resistencia a la insulina que también se produce durante el estrés crónico. El aumento de la capacidad agregante de las plaquetas, que potencian también la formación de placas de ateroma y además facilitan la formación de trombos, es activado por el aumento de varias interleukinas, como la TNF- α y la IL-1 ya citadas.

Además el **PDGF** (*platelet-derived growth factor*) se activa por la angiotensina II, que, como ya hemos comentado, aumenta con el estrés a través del sistema renina-angiotensinógeno-angiotensina, y al elevarse actúa como factor de vasoconstricción. Esto da lugar a un aumento de la tensión arterial y a potenciar el desarrollo del proceso ateromatoso. El PDGF tiene, por lo tanto, un potente efecto agregante plaquetar y vasoconstrictor.

Estos son a grandes rasgos, los niveles del proceso ateromatoso en los que intervienen de forma directa interleukinas que se generan por el estrés. Actualmente están muy bien documentados los procesos por los que el estrés crónico es coadyuvante del proceso de aterosclerosis, que es el factor básico de la enfermedad cardiovascular y que a su vez es la primera causa de morbilidad en los países desarrollados.

Por otro lado, tal como se decía en el apartado del estrés y el sistema inmune, es posible que el estrés y las enfermedades infecciosas puedan ser cofactores causales de riesgo cardiovascular. BLACK *et al.*⁵ sugieren una relación entre las enfermedades infecciosas producidas por herpes virus, citomegalovirus, *Helicobacter pylori*, *Porphyromonas gingivalis* y *Clamidia pneumoniae*, que puedan estar ligadas a la progresión de la aterosclerosis.

Obviamente existen muchos otros factores y mecanismos que intervienen en el riesgo cardiovascular, ahora bien, es un hecho actualmente demostrado que el estrés, con todas las alteraciones hormonales y del equilibrio de citoquinas que desencadena, es un factor muy importante para la progresión del proceso ateromatoso, y por lo tanto, un factor muy importante de riesgo cardiovascular.

En la figura 8 reproducimos el esquema de BLACK *et al.*⁵ que de forma muy clara resume los complejos procesos e interrelaciones que ligan el estrés con la formación de placas de ateroma.

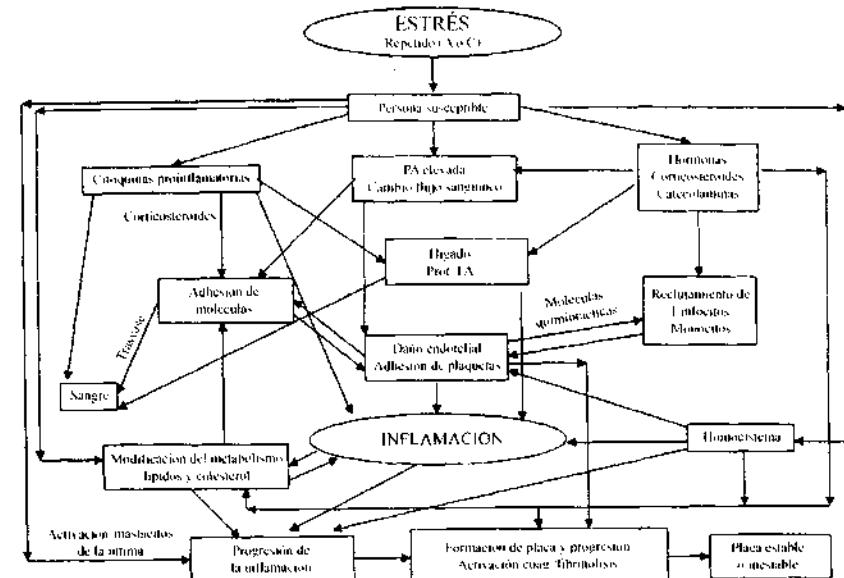


Figura 8.

10. EL ESTRÉS Y SU RELACIÓN CON LA LONGEVIDAD

El estrés crónico acorta la vida. También está demostrado que el estrés oxidativo, un proceso metabólico cuyo origen es multifactorial, también limita la longevidad¹³; hace años que se ha evidenciado en varios estudios epidemiológicos. Se creía que básicamente se debía a las alteraciones sobre el sistema inmune. Aunque esto es cierto, sólo muy recientemente se ha demostrado un mecanismo directo de influencia del estrés sobre la longevidad.

La capacidad de adaptarse al estrés disminuye con la edad, y pueden persistir niveles elevados de cortisol después del estrés, especialmente en personas mayores, por daño en el hipocampo como consecuencia de la permanente inducción de secreción de corticosteroides⁵. Es por ello que el estrés puede ser más difícil de tratar, y puede causar más patologías en personas mayores que en personas jóvenes. Un estado inflamatorio bajo pero crónico, el

llamado *inflam-aging*, es aparentemente el mayor componente de las enfermedades más comunes relacionadas con la edad, como la diabetes tipo II, la osteoporosis, la osteoartritis, la demencia, la enfermedad cardiovascular y el cáncer.¹⁵

Se ha visto una relación entre el gen de la IL-6 y la longevidad en varones, en un estudio realizado en personas centenarias.¹⁵ La capacidad de producir una menor expresión y por tanto mantener niveles reducidos de IL-6 a lo largo de la vida parece tener un efecto beneficioso para la longevidad.

Ya hemos visto que la IL-6 tiene un papel importante en la respuesta inflamatoria de la fase aguda del estrés, en el equilibrio de las vías proinflamatorias y antiinflamatorias. Los niveles de IL-6 son un marcador fiable de riesgo de mortalidad en ancianos.¹⁵

Por otro lado la IL-10 con un efecto antiinflamatorio y estimulador de la actividad de los linfocitos B, es producida por las células T activadas, monocitos/macrófagos y células dendríticas. Los polimorfismos del gen de la IL-10 pueden ser un marcador específico de longevidad en hombres: la variante G/G de la IL-10 (antiinflamatoria) es característica de personas centenarias.

Se ha demostrado que la longevidad está directamente relacionada con la longitud de los telómeros y la actividad de la telomerasa. Los telómeros son la porción extrema de los cromosomas que no codifican ningún gen y tienen la secuencia repetitiva: TAGGG. La función de los telómeros es la de actuar de reloj biológico, pues en cada replicación celular se pierde una pequeña porción de éstos. A partir de una determinada longitud del telómero, la célula no puede replicarse más y entra en apoptosis. Ello en condiciones normales tiene lugar cada 50-60 ciclos de mitosis.

Para reponer una parte de la porción telomérica perdida en cada mitosis, y alargar así la vida celular, el organismo dispone

de una enzima, la telomerasa, que alarga la secuencia TAGGG del telómero mediante una plantilla de RNA, que está en la porción llamada TERC (*telomerase RNA componente*) de la molécula enzimática, y la otra porción de la molécula, la TERT (*telomerase reverse transcriptase*), es la porción proteica de la enzima en donde reside su capacidad catalítica. Si hay un descenso de la actividad telomerasa, la longitud de los telómeros después de cada mitosis no se repone a los niveles habituales y por lo tanto la célula entra en apoptosis antes de los 50-60 ciclos, se acorta la vida celular y esto de manera permanente acorta la vida del organismo.

Ya se ha comentado que en estudios sobre los efectos del estrés, el grupo de estudio más utilizado es el formado por personas que tienen a su cargo algún familiar con Alzheimer o con alguna minusvalía. En un estudio reciente, EPEL *et al.*¹¹ en un grupo de madres con niños minusválidos a su cargo, se ha demostrado que tenían los telómeros más cortos y una menor actividad de la telomerasa que el grupo control formado por madres con hijos sin ninguna discapacidad; además la diferencia era más significativa en función de los años en los que la madre estaba al cuidado de su hijo con una minusvalía. Muy interesante es el hallazgo de que el acortamiento de los telómeros y el descenso de la actividad de la telomerasa, era más importante cuanto mayor era la percepción de tener estrés por parte de la persona estudiada. El mecanismo por el que se produce este acortamiento de los telómeros se cree que es debido al aumento del estrés oxidativo, por aumentar la formación de radicales libres a nivel de la cadena de transporte electrónico en la mitocondria.

11. ESTRÉS POSTRAUMÁTICO

Hasta ahora nos hemos referido al estrés psíquico originado por la forma de vida y los condicionantes de nuestro ambiente social, laboral, familiar, económico, etc. Un estrés real pero diferente es el que se produce cuando el estresor sobre el organismo

no es de percepción sino traumático, lo que ocurre tras intervenciones quirúrgicas o accidentes.

En esta situación de estrés el aumento de corticosteroides tiene, en una primera etapa, un efecto proinmune y favorece la respuesta frente a patógenos, pero el resultado final dependerá de la magnitud (trauma local o sistémico) y de la duración en tiempo de la situación de estrés⁶, pues una vez que éste se cronifica, tiene importantes efectos immunosupresores sobre la función de los linfocitos y macrófagos. Este hecho debe tenerse en cuenta en procesos postquirúrgicos de larga duración. En la etapa inicial el aumento de los corticosteroides también inhibe la producción de muchas citoquinas y mediadores de la inflamación, lo que facilita la respuesta inmune.

La DHEA es una de las hormonas corticoadrenales con efectos antiglucocorticoides e inmunoestimulantes. La DHEA se produce en respuesta al estrés, y de hecho después de un trauma, niveles bajos de DHEA y altos de cortisol, se han correlacionado con una alta mortalidad de los pacientes⁷, siendo el cociente DHEA/cortisol de gran valor para establecer un pronóstico en un paciente traumatizado o intervenido quirúrgicamente.

La administración de DHEA incrementa la resistencia a las infecciones víricas y bacterianas, al parecer por aumento del número de células NK (*natural killer*), por lo que se sugiere administrar DHEA en enfermos con un trauma físico o quirúrgico con niveles elevados de cortisol, como terapia preventiva de infecciones oportunistas.

Este efecto protector de infecciones se potencia también porque la DHEA es capaz de contrarrestar los efectos supresores del cortisol sobre la generación del anión superóxido, que tiene un papel importante en los neutrófilos por su acción como bactericida. La DHEA además puede promover la síntesis de algunas citoquinas antiinflamatorias, principalmente IL-10, y frenar la

producción de citoquinas proinflamatorias, entre ellas la IL-6 y la TNF- α .

12. ESTRÉS A CAUSA DEL EJERCICIO FÍSICO

El ejercicio físico se recomienda por el efecto beneficioso que tiene sobre el sistema cardiovascular, la función muscular, y la prevención de la obesidad y porque ayuda a la relajación mental y por lo tanto puede ayudar a combatir el estrés. Ahora bien, el ejercicio físico ha de estar adaptado en intensidad y duración a las necesidades y posibilidades de cada persona y a cada situación.

El ejercicio físico intenso produce un aumento de la secreción de catecolaminas y cortisol como si se tratara de la respuesta ante un agente estresante. Lo que se consigue con el entrenamiento progresivo, es una reducción de los niveles de activación del eje HHA en respuesta a un determinado nivel de ejercicio.

Los atletas muestran niveles habituales altos de cortisol basal, que podría ser una respuesta a la adaptación al ejercicio intenso continuado. También se observan IL-6 activadas probablemente vía catecolaminas, y un descenso de la secreción de las hormonas tiroideas, lo que produce como resultado un estatus similar al síndrome eutiroideo con patología o ESS (*euthyroid sick syndrome*) con supresión de T3 y elevación de receptores T3 en plasma.

Este mecanismo se explica también por el hecho de que la respuesta neuroendocrina al estrés por el ejercicio intenso, activa el NFkB (*nuclear factor kappa beta*) que inactiva la expresión del gen de la enzima 5-deiodinasa, una enzima que cataliza la conversión de la tiroxina en triyodotironina, que tiene una actividad hormonal diez veces superior a la anterior. Además, el NFkB induce un aumento en la transcripción de los genes responsables de la expresión de citoquinas proinflamatorias como la TNF- α y la IL-6, y éstas pueden activar la secreción de cortisol, el cual

inhibe la activación del **NFkB**, por lo que de esta forma se cierra el ciclo de autorregulación de este proceso.

13. PRUEBAS DE LABORATORIO EN EL DIAGNÓSTICO DEL ESTRÉS

El diagnóstico del estrés, precisamente por tener un componente ambiental y psíquico muy importante, requiere una amplia anamnesis, exploración y diálogo con el paciente, siendo la minuciosidad de este proceso, por parte del médico, incluso más importante que cuando estamos ante un paciente con una patología orgánica. El paciente a veces acude al médico por unos síntomas que no sospecha ni tiene la percepción de que se originen por estar estresado, cuando en realidad pueden ser manifestaciones patológicas a consecuencia del estrés. Es el médico quien ha de intuir que la patología puede estar ligada al estrés. Muchas patologías dermatológicas –por ejemplo– tienen su origen en las reacciones inflamatorias producidas por el estrés y no se van a solucionar solamente con terapéutica tópica si no se trata también el estrés. Ante un repentino aumento de peso no justificable, debe sospecharse un estrés subyacente, y explorarlo antes de dar fármacos o cambios de dieta.

En muchas patologías orgánicas, el laboratorio es el que orienta o casi define el diagnóstico, pero en el estrés es fundamental la exploración clínica “sin prisas” del paciente. Sin embargo, un laboratorio especializado tiene también un papel muy importante en su diagnóstico. Hay determinaciones analíticas que pueden ser indicadoras de una situación de estrés. A lo largo de esta exposición y en muchos de sus apartados, ya se han ido mencionando algunas hormonas o citoquinas como parámetros marcadores del estrés. Ahora bien, no sólo basta con la determinación de los niveles cuantitativos de dichos marcadores, es importante también su interpretación, y la experiencia y especialización del laboratorio son de gran valor ante una situación metabólica tan compleja.

En la fase inicial del estrés la determinación de **Catecolaminas urinarias** (mejor que en plasma, pues indican una situación de horas y no una situación puntual) puede servir para evaluar el estímulo del SNS sobre la médula adrenal. En esta fase también puede ser un marcador la **IL-6** en plasma y puede ser un estímulo estresante prehipotalámico la **sustancia P** en plasma.

Desde el punto de vista analítico del eje HHA, podemos determinar en plasma el **CFR** como reflejo del nivel hipotalámico, la **ACTH** como reflejo del nivel hipofisario y a nivel adrenal el **cortisol**.

Sin embargo, en este caso, más que determinaciones puntuales, hemos de averiguar el ritmo biológico del eje HHA en el paciente y, para ello por experiencia, hemos puesto a punto el análisis del biorritmo de cortisol en saliva, o bien el índice de estrés adrenal que comentaremos con un poco más de detalle. Dado que este tipo de pruebas reflejan mejor la fase del estrés en la que se halla el individuo.

Si el paciente refiere pérdida de la libido puede ser útil la determinación de la **prolactina**, que de ser alta haría sospechar un descenso de dopamina. También puede ser útil evaluar con minuciosidad los signos y los síntomas de hipotiroidismo y si hay sospechas de ello solicitar la determinación de **T4, T3 y TSH**.

Como ya ha sido expuesto, en la relación del estrés con la inflamación puede ser útil la determinación de algunas citoquinas, con la finalidad de adquirir una información sobre los niveles entre las citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Entre las más informativas figuran la **IL-6, IL-2, IL-12, IL-10, IFN- γ , TNF- α** .

En casos de sospecha de alteraciones del sistema inmunitario, se debe plantear un perfil que como mínimo contemple la cuantificación de los **linfocitos T, linfocitos B, CD4+, CD8+ y células NK**.

13.1 Determinación del Índice de Estrés Adrenal

Por lo que hemos ido exponiendo, se puede intuir que para el diagnóstico del estrés, es muy importante conocer el biorritmo del cortisol a lo largo del día. Se trata de determinar cuantitativamente los niveles de cortisol para evaluar si el perfil del biorritmo es normal, con un pico máximo por la mañana y un pico mínimo por la noche, o es en meseta a lo largo del día, indicativo de estrés continuado.

Realizar un perfil con determinaciones de cortisol a lo largo del día teniendo el paciente que ir al laboratorio a pincharse varias veces, es sin duda “estresante”, incluso para personas no estresadas. Es por ello que en el laboratorio Sabater Análisis realizamos la determinación del cortisol en saliva. Los niveles en saliva se corresponden con la hormona libre y está demostrada su correlación con los valores en plasma. KIRSHBAUM *et al.*¹⁹ hicieron una revisión de 24 trabajos en los que se demostraba la idoneidad del cortisol en saliva.

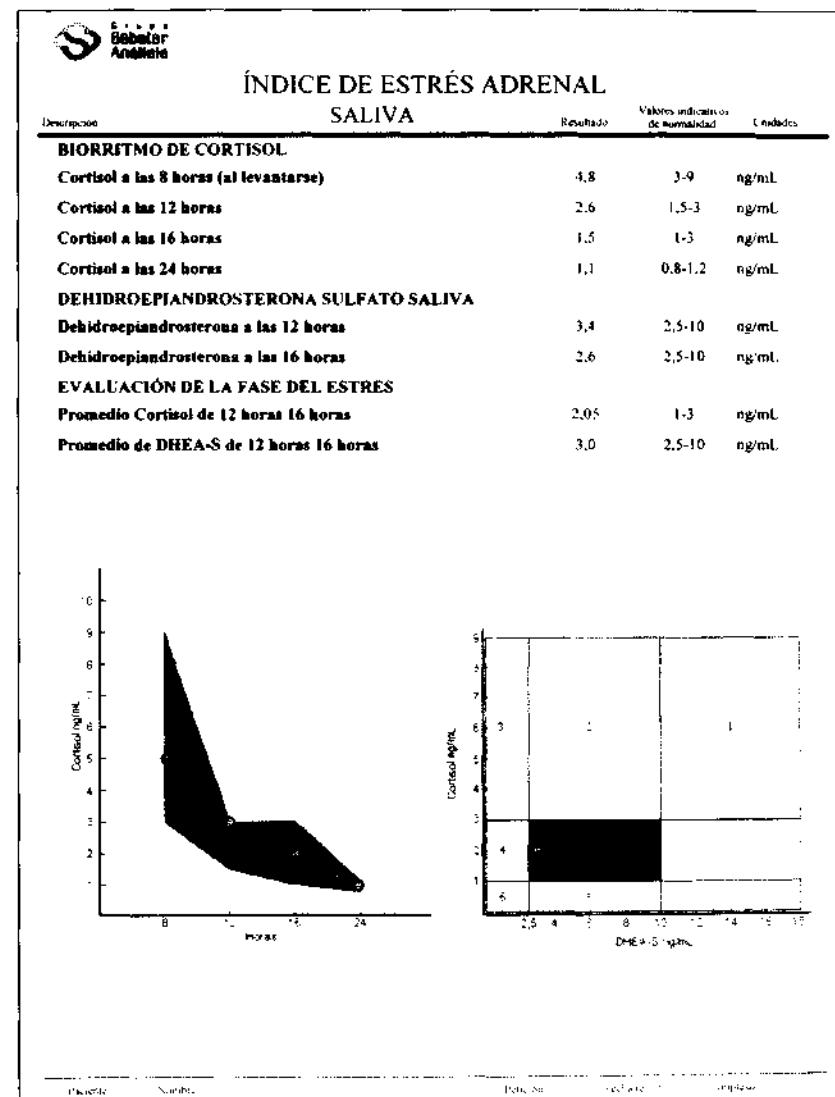
Se proporcionan al paciente unos tubitos especiales para la recogida de saliva, lo que hace a las horas mencionadas, pero en su casa o en su trabajo, lo que no conlleva ninguna situación incómoda o incluso estresante.

Se determinan los niveles de cortisol a las 8 am, 12 am, 4 pm y 12 pm y de DHEA a las 12 am y 4 pm. Con estos datos se confecciona la gráfica del biorritmo del cortisol y el cociente entre los promedios de cortisol y DHEA a las 12 am y 4 pm. Esta gráfica orienta sobre la fase del estrés en que se encuentra el paciente, conceptualizando el proceso en seis fases según la situación del proceso. Los datos han de ser evaluados en el contexto de la evolución y situación del paciente.

Además de encontrarse biorritmos de cortisol alterados con mantenimiento de los niveles elevados en personas estresadas, se

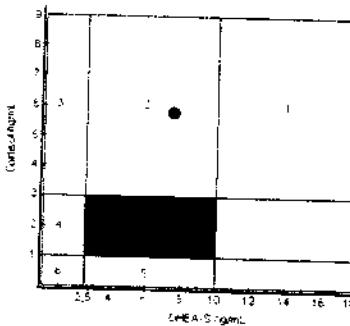
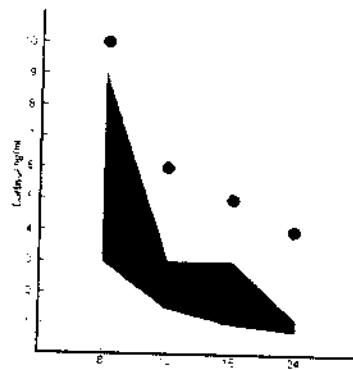
ha reportado también en pacientes con artritis reumatoide y fibromialgia, según han descrito CATLEY D. *et al.*⁷

A continuación adjuntamos, como ejemplo, unas gráficas de biorritmo de cortisol y determinación de DHEA en saliva. En la primera gráfica se muestra una persona sin estrés y en la segunda



ÍNDICE DE ESTRÉS ADRENAL SALIVA

Descripción	Resultado	Valores indicativos de normalidad	Unidades
BIORRITMO DE CORTISOL			
Cortisol a las 8 horas (al levantarse)	10.2	5-9	ng/mL
Cortisol a las 12 horas	6.	1.5-3	ng/mL
Cortisol a las 16 horas	5.3	1-3	ng/mL
Cortisol a las 24 horas	3.0	0.8-1.2	ng/mL
DEHIDROPIANDROSTERONA SULFATO SALIVA			
Dehidroepiandrosterona a las 12 horas	8.0	2.5-10	ng/mL
Dehidroepiandrosterona a las 16 horas	7.0	2.5-10	ng/mL
EVALUACIÓN DE LA FASE DEL ESTRES			
Promedio Cortisol de 12 horas 16 horas	5.7	1-3	ng/mL
Promedio de DHEA-S de 12 horas 16 horas	7.5	2.5-10	ng/mL



gráfica una persona en fase inicial del estrés con unos niveles elevados de cortisol a lo largo del día y con unos valores de DHEA normales pero ligeramente elevados por la edad; esto se debe al hecho de que las adrenales están intentando compensar la subida de cortisol.

El problema empieza cuando hay fatiga adrenal y este efecto del cortisol elevado no puede ser compensado, y hay un descenso de los niveles de DHEA por debajo de los valores normales. El estrés continuado puede acabar con la disminución también del cortisol hasta niveles por debajo de los valores normales, dándose una situación o una sintomatología de fatiga crónica.

14. CONCLUSIONES

El estrés no puede considerarse simplemente como una situación normal, inherente a los hábitos de vida que se dan en nuestra sociedad: alto grado de competitividad en el trabajo, situaciones diarias de aglomeraciones de tráfico, ruido ambiental, polución, inseguridad, etc., sino que se debe considerar como una patología grave que es necesario diagnosticar y tratar.

Se han ido desarrollando conceptos y exponiendo hechos que demuestran que el estrés aumenta el riesgo cardiovascular, es un factor importante en la obesidad, altera biorritmos como los del cortisol o la melatonina que van a condicionar la calidad del sueño, altera ciclos hormonales, es la causa de muchas patologías dermatológicas, deprime nuestro sistema inmunitario y tiene un efecto negativo sobre la longevidad.

Es misión del médico diagnosticar que el estrés pueda ser la causa primaria de los síntomas, a veces difusos y heterogéneos, que le expone el paciente. Pero no es suficiente con decir que el paciente tiene estrés. Se ha de evaluar en qué fase del mismo se encuentra, qué funciones de su organismo con más gravedad están afectadas y, por lo tanto cómo dirigir la terapéutica adecuada tanto psicológica como farmacológica.

El hecho de que se pueda **diagnosticar por el laboratorio** no sólo la fase del estrés de una determinada persona, sino también marcadores bioquímicos que indican si, como consecuencia del

estrés, existe, por ejemplo, una inflamación intestinal, un proceso cardiovascular, un sistema inmunitario debilitado o determinadas disfunciones hormonales, abre la posibilidad de realizar un tratamiento más personalizado, según las necesidades de cada paciente pues, como ya ha sido expuesto, la respuesta al estrés es muy heterogénea y diferente en cada persona. Se trata de dar realce al concepto reciente de **Medicina Personalizada**, no limitándose a tratar síntomas sino a buscar el proceso metabólico que los origina, para prevenir las consecuencias patológicas que le van a afectar a medio o largo plazo, y teniendo en cuenta además los polimorfismos genéticos del paciente, es decir, introducir ya, en la práctica clínica, los nuevos conocimientos que nos aporta el estudio del genoma humano.

BIBLIOGRAFIA

1. ARCK, P.C., B. HANDJISKI, E.M. PETERS, *et al.* 2003. Stress inhibits hair growth in mice by induction of premature catagen development and deleterious perifollicular inflammation events via neuropeptide substance P-dependent pathways. *Am. J. Pathol.* **62**: 803-814.
2. BIRKETVEDT, G., J. FLORHOLMEN, J. SUNDSFJORD, *et al.* 1999. Behavioral and neuroendocrine characteristics of the night-eating syndrome. *JAMA* **282**: 657-663.
3. BJÖRNTORP, P. 2001. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities?. *Obesity Reviews* **2** (2): 73-86.
4. BLACK, H.P. 2002. Stress and the inflammatory response: A review of neurogenic inflammation. *Brain, Behaviour, and Immunity* **16** (2): 622-653.
5. BLACK, H.P., L.D. GARBUTT. 2002. Stress, inflammation and cardiovascular disease. *J. Psychosom. Res.* **52** (1): 1-23.
6. BUTCHER, K.S., & J.M. LORD. 2004. Stress responses and innate immunity: aging as a contributory factor. *Aging Cell* **3** (4): 151-160.
7. CATLEY, D., A.T. KAELL, C. KIRSCHBAUM, & A.A. STONE. 2002. Naturalistic evaluation of cortisol secretion in persons with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* **13** (1): 5-61.
8. COLLINS, M.S. 2001. Stress and the Gastrointestinal Tract. IV. Modulation of intestinal inflammation by stress: basic mechanisms and clinical relevance. *Am. J. Gastrointest. Liver Physiol.* **280** (3): G315-G318.
9. DALLMAN, M.F., N.C. PECORARO, S.E. LA FLEUR, *et al.* 2006. Glucocorticoids, chronic stress, and obesity. *Prog. Brain Res.* **153**: 75-105.
10. ITO, N., T. ITO, A. KROMMINGA, A., *et al.* 2005. Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and synthesize cortisol. *FASEB J.* **19**: 1332-1334.
11. EPEL, S.E., E.H. BLACKBURN, J. LIN, *et al.* 2004. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *PNAS* **101** (49): 17312-17315.
12. EVOLATHI, A., M. HULTCRANTZ, A. COLLINS. 2006. Women's work stress and cortisol levels: A longitudinal study of the association

- between the psychosocial work environment and serum cortisol. *J. Psychosom. Res.* **61** (5): 645-652.
13. FLINT BEAL M. 2005. Less stress, longer life. *Nature Medicine* **11** (6): 598-599
 14. FLINT, C., M.S. MORGAN, J.B. SHREVE, *et al.* 2003. Restraint stress and corticotrophin releasing hormone modulation of murine cutaneous POMC mRNA. *Stress* **6**: 59-62.
 15. FRANCESCHI, C., F. OLIVIERI, F. MARCHEGIANI, *et al.* 2005. Genes involved in immune response/inflammation, IGF1/insulin pathway and response to oxidative stress play a major role in the genetics of human longevity: the lesson of centenarians. *Mechanisms of Ageing and Development* **126** (2): 351-361.
 16. GLASER, R. & J.K. KIELCOLT-GLASER. 2005. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nature reviews* **5** (3): 243-251.
 17. HOSOI, J. 2006. Stress and the skin. *Int. J. Cosmetic Science* **28**: 243-246
 18. JESSOP, S.D., M.S. HARBUZ, L.S. LIGHTMAN. 2001. CRH in chronic inflammatory stress. *Peptides* **22**: 803-807.
 19. KIRSCHBAUM, C., & D.H. Helhammer. 1994. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: Recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology* **19** (4): 313-333
 20. LA FLEUR, E.S., H. HOUSHYAR, M. ROY & M.F. DALLMAN. 2005. Choice of lard, but not total lard calories, damps adrenocorticotropin responses to restraint. *Endocrinology* **146** (5): 2193-2199.
 21. LARSEN, KRONENBERG, MELMED, POLONSKY. *Williams Textbook of Endocrinology*. X ed. Ed. Saunders. 246-555.
 22. MARX, J. 2004. Inflammation and Cancer: The link grows stronger. *Science* **306** (5698): 966-968.
 23. MASTORAKOS, G., M. PAVLATOU. 2005. Exercise as a stress model and the interplay between the hypothalamus-pituitary-adrenal and the hypothalamus-pituitary-thyroid Axes. *Horm. Metab. Res.* **37**:577-584.
 24. PECORARO, N., F. REYES, F. GOMEZ, *et al.* 2004. Chronic stress promotes palatable feeding, which reduces signs of stress: feedforward and feedback effects of chronic stress. *Endocrinology* **145** (8): 3754-3762.
 25. PEREZ B.A., 2004. Psiconeuroinmunología. webs.uvigo.es/endocrinologia/PDFs%202004_05/psiconeuroendocrinologia_AVPBravo.pdf
 26. SAINT MEZARD, P., C. CHAVAGNAC, S. BOSSET, *et al.* 2003. Psychological stress exerts an adjuvant effect on skin dendritic cell function in vivo. *The J. Immunol.* **171**: 4073-4080.
 27. SEYLE, H. 1936. Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and intoxications. *British J. Experiment. Psychol.* **17**: 234-348
 28. STUNKARD, A.J., W.J. GRACE, H.G. WOLFF, 1955. The night eating syndrome: a pattern of food intake in certain obese patients. *Am.J.Med.* **19**, 78-86
 29. TENNANT, K.V. The powerful Impact of Stress and Calm on Health Behavior and Learning, www.newhorizons.org.
 30. THAKER, H.P., L. Y. HAN, A. A. KAMAT, *et al.* 2006. Chronic Stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nature medicine* **12** (8): 939-944.
 31. TSATSOULIS, A. 2006. The role of stress in the clinical expression of thyroid autoimmunity. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1088**: 382-395.
 32. TSIGOS, C., I. KYROU, G. CHROUSOS. 2004. Stress, Endocrine Physiology and Pathophysiology. Chapter 8. Endotext.com/adrenal/.
 33. VISSOCI, E.M., S. ODEBRECHT, H. KAMINAMI. 2004. Stress, depression, the immune system, and cancer. *The Lancet Oncology*, **5**, 617-625.