

UN VIEJO EMINENTE, OMNIPRESENTE Y NO SIEMPRE CONVENIENTEMENTE ATENDIDO: EL ESTRÉS

Raúl Cancino Salinas^{a*}

^aEstudiante de Medicina, Facultad de Medicina Clínica Alemana de Santiago - Universidad del Desarrollo.

Artículo recibido el 7 de mayo, 2023. Aceptado en versión corregida el 11 de julio, 2023.

RESUMEN

Introducción: El estrés es un concepto complejo que ha sufrido grandes modificaciones y que importa impactos de orden fisiopatológico, psicopatológico y social en la práctica clínica general y cotidiana. **Objetivo:** A través de una revisión bibliográfica describir la historia, evolución, impacto a nivel fisiológico y ejemplificar el impacto clínico del estrés. **Metodología:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed utilizando los términos: "Hans Selye, general adaptation syndrome, psicosocial stress, stress impact, stress AND neurobiology, karoshi, Takotsubo syndrome". **Desarrollo:** Desde la primera mención del estrés, desde un punto biológico el concepto de estrés ha sufrido grandes modificaciones. Actualmente se pueden identificar distintos tipos de estímulos estresantes, tipos de estrés, respuestas ante el estrés y efectos que genera a corto y largo plazo. Se puede subdividir en base a su efecto en la capacidad de adaptación en eustrés, distrés y sustrés. A nivel fisiológico puede expresarse como alteraciones a nivel epigenético, del sistema inmune, neurológicas, compromiso endocrinológicas, cardiovasculares y gastrointestinales. El impacto de estas alteraciones se puede evidenciar en la práctica clínica aumentando el riesgo, modificando el curso y disminuyendo la respuesta a tratamiento de distintas patologías, tanto del área psiquiátrica como de otras especialidades. **Conclusión:** El estrés es un concepto complejo que incluye distintos tipos de estímulos, respuestas y efectos a nivel fisiológico que repercuten en la práctica clínica, por lo que es necesario que el personal de salud los comprenda e identifique para poder abordar de forma integral el contexto de cada paciente.

Palabras clave: Estrés fisiológico, Estrés psicológico, Homeostasis, Alostasis, Síndrome de adaptación general.

INTRODUCCIÓN

El estrés es un estado de desafío a la homeostasis en el que distintos mecanismos de respuesta intentan compensar este proceso, resultando ya sea en un deterioro o retorno a la homeostasis¹. Su primera mención desde una perspectiva biológica fue realizada por Hans Selye en 1936, donde describió su efecto como síndrome de adaptación general. Fue desde este punto en que el concepto de estrés empezó a utilizarse desde un punto de vista biológico y estableció un marco para el desarrollo de un sistema que posteriormente incluiría un modelo de respuesta neurohormonal estereotipada a través del sistema simpático y eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA) frente a un estímulo estresante². Actualmente el estrés se puede subdividir según su efecto en la capacidad de adaptación en eustrés, sustrés y distrés. También se ha expandido la diversidad de estímulos y respuestas estresantes, incluyendo tanto las fisiológicas como psicológicas, según el tejido o sistema involucrado¹.

A nivel clínico se ha demostrado que la mantención crónica de estímulos estresantes a nivel psiquiátrico se asocia al desarrollo de trastornos de abuso de sustancias, episodios depresivos mayores, trastornos de ansiedad, y suicidio, entre otros³⁻⁵. Por otro lado, dentro del área de patología médico-quirúrgica, el estrés también juega un rol importante. En patología cardiovascular, aumenta el riesgo de presentar eventos cardiovasculares, diabetes, hipertensión arterial y dislipidemia^{3,6,7}. Dentro de otras áreas, es relevante ejemplificar que el estrés se

ha vinculado a un aumento de la incidencia de sepsis, reactivación de colitis latente y progresión de metástasis en pacientes con cáncer⁸⁻¹⁰, lo que destaca que no solo cumple un rol dentro del área de la salud mental, sino que impacta a la medicina a nivel general. Sin embargo, dentro de la práctica clínica diaria, el estrés a menudo se aborda sin distinción entre los distintos estímulos, respuestas y repercusiones en los pacientes, utilizando al estrés como un concepto ambiguo y superficial para dar contexto o justificar situaciones adversas que el paciente vive, ignorando los riesgos que implica para la salud mencionados previamente. Esta situación pone de manifiesto una necesidad de adquirir, comprender y aplicar un modelo actualizado del estrés dentro de la práctica profesional hospitalaria, por lo que el objetivo de esta revisión bibliográfica es aportar una actualización del concepto de estrés para el personal de la salud, organizando la revisión desde el análisis de la historia y evolución del estrés, realizando mención, contraste y analogía, no solo dentro del eje del estrés fisiológico, sino que también dentro del eje del estrés psicológico. También se pretende incorporar sus efectos a nivel epigenético, inflamatorio, neurológico, endocrinológico, cardiovascular, gastrointestinal, y ejemplificar su impacto en algunas patologías del área psiquiátrica y de medicina general.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión en base a tres aspectos diferentes, utilizando la base de datos Pubmed, y términos de búsqueda que incluyeron palabras clave,

*Correspondencia: rcancinos@udd.cl
2023, Revista Confluencia, 6(1), 112-117



términos MESH, términos libres y operadores booleanos “OR” y “AND”, detallados en la Tabla 1. Como excepción, se buscó en Research Gate el texto original del origen y definición del concepto de alostasis, dada su ausencia en PubMed.

Tabla 1. Resultados de estrategia de búsqueda por aspecto de revisión y base de datos

Aspecto de la revisión	Base de datos	Número total artículos	Términos de búsqueda y operadores booleanos
1497			
Historia y evolución	Pubmed	373	History of stress AND Hans Selye, General adaptation syndrome AND Stress, Homeostasis AND History AND Concept AND Claude Bernard, Allostasis AND Sterling AND Eyer, Hormesis AND Definition, Allostatic load AND Impact AND Stress.
	Research Gate*	1*	
Efectos fisiológicos	Pubmed	598	Stress AND Neurobiology AND Clinical implications, Stress AND hippocampus AND Neuronal plasticity, Stress AND psychological stress AND diabetes OR atherosclerosis, Psychosocial stress AND Epigenetic, Psychosocial Stress AND Early-life, Psychosocial stress OR Psychological stress AND Mitochondria. Depression AND Treatment AND Inmune system AND Inflammation, Stress impact AND Homeostasis AND body function.
Efectos clínicos	Pubmed	525	Takotsubo AND Physical stress AND management, Karoshi, Psychosocial stress AND Impact AND Cancer Management, Psychosocial stress AND Sepsis, Depression AND Socioeconomic status AND Brain function, Stress AND Allostatic load AND Suicide risk, Depression AND Inmune system AND Inflammation AND Treatment.

*Base de datos utilizada solo para obtener referencia Sterling P, Eyer J et al., 1988.

Se utilizó como criterios de inclusión:

1. Para los aspectos históricos: a) ser artículos publicados en que se aborde la definición e historia de cada concepto en sí; b) ser gratuitas o con acceso a través de cuenta UDD; y c) sin límite de fecha de publicación.
2. Para los efectos a nivel fisiológico y clínico: a) publicaciones gratuitas en Pubmed del tipo “Review” o “Systematic review” para efectos fisiológicos, y solo ser gratuitos para efectos clínicos; b) que incorporen al menos 1 sistema fisiológico y que lo relacionen a estrés fisiológico

o psicológico; c) presentar al estrés como factor principal asociado a la patología o dando relevancia a su rol dentro del eje principal del artículo, y d) ser publicado dentro de los últimos 10 años.

Se utilizó como criterios de exclusión:

1. Dentro de los aspectos históricos: a) artículos que describan los conceptos solo para relacionarlos a patologías, poblaciones o contextos clínicos específicos; y b) que no aludan a la época en la que se desarrolló el concepto.
2. Dentro de los efectos fisiológicos y clínicos: a) artículos que no den rol central al estrés en relación al mecanismo fisiológico o patología fundamentada; b) ser en base a estudios animales; y c) artículos orientados a una región o país específico.

La selección de artículos se detalla en el flujograma de búsqueda formato PRISMA (Figura 1).

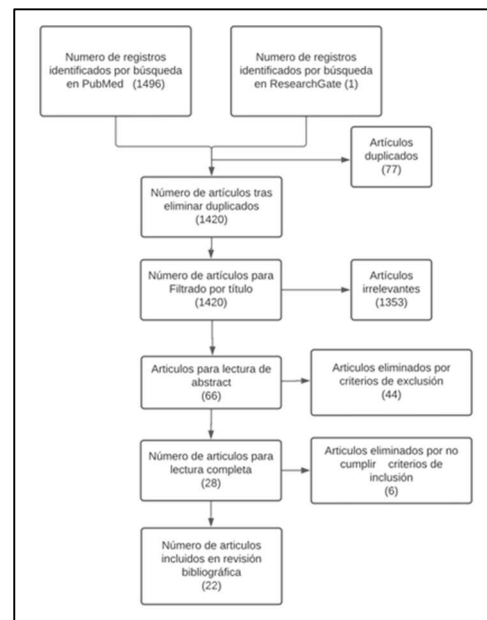


Figura 1. Flujograma de búsqueda

De la búsqueda, se encontró un total de 1497 resultados, descartando 77 duplicados utilizando la plataforma Rayyan, obteniendo 1420 artículos que, al ser filtrados por título, se descartaron 1353 por ser de poca relevancia para el objetivo de esta revisión. De los 66 restantes se excluyeron 44 por criterios de exclusión, quedando 28 para lectura completa, entre los que se identificaron 6 artículos que no cumplían con criterios de inclusión, por lo que se incluyeron, finalmente, 22 artículos en esta revisión.

DESARROLLO

La primera mención del concepto de estrés desde un punto de vista biológico fue realizada por Hans Selye, médico y doctor en química orgánica nacido en



Austria y que algunos autores consideran como el padre del estrés². Su trabajo fue influenciado por distintos autores, dentro de los cuales destaca Walter Cannon, quien en 1914 postuló la idea de que, en situaciones de estrés emocional intenso, se estimularían mecanismos adaptativos como la respuesta “*fight or flight*”, en donde la secreción de adrenalina desde las glándulas adrenales prepararía al animal para la acción. Durante la década de 1920, Cannon expande esta visión al introducir la “homeostasis” como concepto para describir los mecanismos de adaptación que preservan la estabilidad del medio interno¹¹.

En 1936 Hans Selye menciona por primera vez el estrés desde una perspectiva biológica al describir el síndrome de adaptación general. Este síndrome consiste en la suma de todas las reacciones sistémicas no específicas del cuerpo dada una exposición continua y prolongada ante circunstancias adversas. Selye utilizó la palabra “estrés” para referirse a las circunstancias adversas a las que sometió a ratones de laboratorio como el frío, heridas quirúrgicas, ejercicio excesivo, y dosis no letales de algunas drogas. Observó que la respuesta se presentaba en tres fases estereotipadas independientes de la naturaleza del estímulo, descritas como una fase inicial de alarma, seguida de una fase de resistencia y finalmente una de agotamiento que podía llegar a la muerte del sujeto. Posteriormente, Selye enfocó su trabajo en la adaptación fisiológica al estrés ambiental continuo y su relación con la liberación de hormonas corticoesteroidales y su rol en estrés crónico².

Tomando en cuenta el trabajo de Selye y otros autores como Cannon, el modelo de estrés hasta este punto consistió en una respuesta estereotipada ante un estímulo estresante crónico y que, a través de un mecanismo neuro hormonal, genera una injuria en el sujeto. En 1988 Esterling y Eyer definieron el concepto de “alostasis” como la tendencia a mantener la estabilidad del medio interno a través de sus fluctuaciones, a diferencia del término homeostasis que lo realiza a través de la constancia del medio interno¹². Más adelante en 1993, McEwen y Stellar acuñaron el término “carga alostática” para referirse al costo acumulado en un individuo ante la exposición crónica a estímulos estresantes, gatillando un estado de respuesta extrema y mantenida que eventualmente superaría la habilidad de adaptación y se traduciría en daño o injuria¹³.

Estos estímulos pueden ser tanto psicológicos, como experiencias de vida o fisiológicos, como el aumento de mediadores de estrés sistémicos, tales como las especies reactivas de oxígeno, que generarían una carga alostática mitocondrial, produciendo cambios en su ADN y capacidad de producción energética^{13,14}. Tomando en cuenta el modelo de estrés previo, el concepto de alostasis y la carga alostática, se determina, no solo que existen

distintos tipos de estímulos estresantes, tanto psicológicos como biológicos, sino que además, profundizan el hecho de que se requiere de una exposición repetida y con intensidad suficiente para superar los mecanismos de alostasis y de adaptación del sujeto para llegar a un estado de estrés.

Por otro lado, los estímulos estresantes no solo pueden traducirse en una injuria, ya que las respuestas ante estos siguen un modelo de “hormesis”, es decir, generan respuestas bifásicas dosis dependiente¹⁵. Al variar la intensidad del estímulo, este puede tener un efecto benéfico o perjudicial, por lo que el estrés no solo tendría una repercusión negativa en la capacidad de adaptación, sino que, dependiendo de la intensidad aplicada, este podría tener un efecto benéfico. La estimulación adecuada del sistema de adaptación aumentaría su capacidad para tolerar mayores estímulos en el futuro, efecto denominado “eustrés”.

El “sustrés” se generaría si es que la estimulación es insuficiente, disminuyendo para eventos en el futuro. En el caso de que la estimulación sea muy intensa y supere la capacidad de adaptación, se produce “distrés”, resultando en un daño para el organismo¹. Además, actualmente existen otras formas de clasificar el estrés, según el tipo de estímulo, función o localización del tejido estresado (Tabla 2), por lo que el modelo de estrés actual adquiere gran complejidad, existiendo una gran variedad de estímulos estresantes y tipos de estrés, no solo asociado a una repercusión negativa, sino que necesario para mantener, e incluso favorecer en cantidades adecuadas, la capacidad de adaptación.

Ya descrita la historia y evolución del modelo de estrés, es importante destacar los efectos que este genera a nivel fisiológico. Desde un punto de vista epigenético, el estrés se ha vinculado a cambios en la metilación de múltiples genes, tales como el gen NR3C1, que codifica el receptor glucocorticoideo en el hipotálamo, cuyo aumento de metilación se asocia a menor *feedback* negativo en el eje HHA, y por ende una activación prolongada, el gen SKA2 que codifica una proteína reguladora de la actividad del receptor glucocorticoideo, y el gen SLC6A que codifica el transportador de serotonina, cuyos cambios en expresión determinan un aumento de actividad y reactividad de la amígdala ante estímulos amenazantes. Estos cambios en expresión genética se han asociado a estrés psicosocial temprano en la vida, bajo nivel socioeconómico, estrés postraumático por combate, suicidio consumado, descendientes de sobrevivientes de guerras y genocidio como el holocausto⁴.

En el sistema inmune, la exposición a estrés estimula el proceso de leucopoyesis en la médula ósea y la liberación de interleuquinas (IL), como la IL-6 por estimulación beta adrenérgica, y represión de factores reguladores de interferón, disminuyendo su capacidad antiviral⁴.



Tabla 2. Tipos de estrés (adaptado de Lu et al.)¹

Estrés	Tipo estrés	Subtipo estrés	Tipo de estímulo	Ejemplo
Fisiológico	Según estímulo	Frío, calor, radiación, sonido, vibración.	Físico	Calor, frío, sonido, vibración, radiación.
		Químico	Químico, biológico.	Químicos, metabolitos.
	Según función del tejido	Metabólico, neurodegenerativo, replicativo.		
	Según localización	Estrés Mitocondrial, citoesquelético, de retículo endoplasmático, estrés de telómeros, de neuronas dopaminérgicas. Estrés cardíaco.		
Psicológico	Según función	Emocional	Emocional	Ansiedad, miedo, duelo, rabia.
		Cognitivo	Cognitivo	Envejecimiento, pandemia, sobrecarga de información.
		Perceptual	Perceptual	Envejecimiento, adicciones.
		Psicosocial	Psicosocial	Problemas sociales, económicos, desigualdad racial, trauma por eventos de vida.

Se ha observado un aumento de parámetros inflamatorios tales como la Proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno y recuento total de glóbulos blancos (GB) en pacientes tanto adultos como adolescentes que fueron expuestos a maltrato infantil o estuvieron expuestos a estresores como el bullying³. Tanto el estrés psicológico como fisiológico aumentarían la activación de inflammasoma NLRP3 y por ende un aumento de concentración sanguínea de IL-1 e IL-18, lo que se ha asociado a mayor severidad de episodios depresivos¹⁶.

El aumento de parámetros inflamatorios y la presencia de estrés oxidativo en el sistema nervioso central (SNC), impactan en la síntesis de monoaminas al interferir con la enzima BH4, aumentan la expresión de bombas de recaptación de serotonina, estimulan la liberación de glutamato y aumentan el bloqueo de recaptadores de glutamato, lo que genera citotoxicidad y disminución del factor neurotrófico BDNF que promueve la neurogénesis¹⁶. A nivel macroscópico, el estrés psicológico aumenta la estimulación del núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV), principal centro integrador de señales de estrés y activador del eje HHA y autonómico. La activación del NPV disminuye la actividad de neuronas en el área tegmental ventral (ATV), área importante del control de recompensa.

El estrés psicológico también disminuye las proyecciones glutamatérgicas de la corteza prefrontal (CPF) sobre la amígdala (Am), por lo que disminuye su inhibición y se altera la función de las eferencias glutamatérgicas del hipocampo (Hipo) hacia la CPF, impidiendo su interacción. En conjunto, estos efectos llevan a un aumento de la actividad del NPV, hiperexcitabilidad de la Am y un silenciamiento del sistema de recompensa¹⁷. A largo plazo estos cambios disminuyen la densidad dendrítica en el Hipo y CPF, y aumentan la densidad en la Am, lo que podría traducirse en cambios en comportamientos como conductas ansiosas o depresivas y dificultades en el aprendizaje^{9,17-19}.

Al ser expuestos ante un estímulo estresante, ya sea físico o psicológico, actúa el eje HHA y el sistema nervioso simpático. Al recibir el estímulo, se activa el NPV, produciendo la hormona liberadora de corticotropina (CRH). Posteriormente en la hipófisis anterior, la CRH estimula la producción y liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Esta actúa en la capa fasciculada de la corteza suprarrenal liberando cortisol, que a través de un *feedback* negativo regula la actividad del eje HHA^{6,9,17}. Además, al incorporarse el estímulo estresante, el NPV, locus ceruleus y la médula rostral ventrolateral se activan para finalmente estimular la liberación de catecolaminas como la epinefrina (EPI) y norepinefrina (NE) de la médula adrenal y NE de nervios simpáticos¹⁷. El estrés crónico induce un estado de activación constante de estos ejes, un fallo en sus mecanismos regulatorios y un aumento de parámetros inflamatorios por aumento de la leucopoyesis. El efecto mantenido del aumento de cortisol, catecolaminas y parámetros inflamatorios, favorecen el proceso de aterosclerosis, aumento de adiposidad, presión arterial, resistencia a la insulina, disfunción endotelial, menor reactividad vascular y mayor estado procoagulante⁶.

Respecto al sistema gastrointestinal, se ha observado que el estrés produce: una disminución del apetito por cambios a nivel de ATV o Am; aumento de la respuesta ante inflamación y de la permeabilidad intestinal por secreción de sustancia P y reclutamiento de linfocitos T intestinales; aumento de motilidad intestinal por acción de CRH en sus receptores CRH-1 y 2, y aumento de actividad del sistema parasimpático produciendo alteraciones en absorción, secreción de ácido y de la función de canales iónicos en el lumen del tubo digestivo⁹.

Este impacto en los distintos sistemas fisiológicos también posee un correlato clínico asociado que es importante mencionar. Dentro del área psiquiátrica, el estrés crónico se ha asociado a trastornos por abuso de sustancias, alimentarios y del sueño^{3,6}. Las experiencias traumáticas en la infancia aumentarían la incidencia de episodios depresivos mayores y trastornos de ansiedad, además, pueden predecir un aumento de síntomas depresivos en adolescentes



con historia familiar de depresión^{4,20}. La presencia de parámetros inflamatorios elevados y patología psiquiátrica concomitante, se ha vinculado a un aumento del riesgo de incidencia, mayor progresión y una mayor resistencia a tratamiento convencional³. Existe evidencia creciente de que la desregulación del eje HHA, medida por los cambios en niveles de cortisol en pacientes, presenta un aumento del riesgo de suicidio en los pacientes expuestos a distintos tipos de estrés⁵.

Fuera del área psiquiátrica, el estrés a través del impacto en el sistema cardiovascular ya descrito, produce un aumento de volumen de placas de aterosclerosis y aumento de eventos cardiovasculares en pacientes expuestos a estrés psicosocial⁶. El estrés psicosocial también aumentaría el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2⁷ y estaría asociado a la presencia de malos hábitos alimenticios, obesidad, tabaquismo, consumo de alcohol y sustancias, aumentando el riesgo cardiovascular^{3,6,7}. Cabe destacar que no todos los eventos cardiovasculares se presentan en contexto de pacientes portadores de factores de riesgo cardiovascular.

En Japón, en la década de 1970, nació el concepto de Karoshi para referirse a aquellas personas que sufren de una muerte por exceso de trabajo. Causada por accidentes cerebrovasculares (ACV), infartos o suicidio. También considera eventos cardiovasculares o patología psiquiátrica secundaria al exceso de trabajo que no haya gatillado la muerte. Este se asocia a factores como exceso de horas de trabajo, estrés psicológico excesivo y ambientes de trabajo extremos²¹. De forma similar, el síndrome de Takotsubo, o también llamado síndrome del corazón roto, consiste en una miocardiopatía aguda reversible gatillada por estrés físico o emocional. Sus mecanismos podrían estarían ligados a toxicidad directa por catecolaminas y disfunción microvascular debido a la activación del sistema simpático secundaria al estímulo estresante²².

Relacionado a los cambios en el sistema inmune por estrés crónico, se ha observado un aumento de progresión y metástasis en pacientes con cáncer, además de una menor sobrevida y calidad de vida¹⁰. También se ha descrito un aumento en la incidencia de sepsis en pacientes expuestos a estrés dentro del año previo⁸. Vinculado a los cambios gastrointestinales, se ha asociado al estrés la inducción de anorexia, síndrome de intestino irritable y reactivación de colitis latente⁹. Todos estos ejemplos, tanto del área psiquiátrica como las demás, destacan la relevancia del impacto fisiológico del estrés y su expresión en la práctica clínica.

LIMITACIONES

Este estudio es producto de un autor único, sin el mismo nivel de experiencia que un equipo multidisciplinario, lo que podría influir tanto en la selección como en la interpretación de las referencias

incluidas. Además, dada la poca accesibilidad a artículos confiables y gratuitos, la reducida cantidad incorporada, y cubrirse un amplio espectro de temas con niveles de evidencia variables, e incluso algunos de ellos con la necesidad de más estudios a futuro para poder establecerse con mayor certeza el impacto, este estudio puede no ser una representación completa del campo de investigación actual del estrés.

CONCLUSIÓN

El estrés es un concepto complejo que ha presentado una gran evolución y seguirá expandiéndose al dilucidar mejor sus respuestas fisiológicas e impacto fisiopatológico y psicopatológico, siendo el análisis de la repercusión clínica del estrés en ambiente intrahospitalario, especialmente dentro de la esfera psicológica como lo es el nivel socioeconómico, en comunidades locales como las ubicadas en la zona sur oriente de la capital, de interés para futuras investigaciones.

Dada la gran variedad de estímulos estresantes, tipos de estrés, respuestas ante este y mayor conocimiento del impacto clínico de la mantención de estos estímulos de forma crónica, aplicar el modelo de estrés actual a la práctica clínica se vuelve indispensable, especialmente a nivel de pregrado en el área de la salud, en donde gran parte del aprendizaje se encuentra adquiriendo la capacidad de generar y analizar una visión global de cada paciente. Por tanto, comprender y aplicar el modelo de estrés actual, contribuye a expandir el espectro de este análisis, generar una atención humanizada, una mejor relación profesional de la salud-paciente, un diagnóstico más preciso y llevar a cabo un plan terapéutico integral y multidisciplinario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lu S, Wei F, Li G. The evolution of the concept of stress and the framework of the stress system. *Cell Stress* [Internet]. 2021 jun 14 [citado el 10 abril 2023];5(6):76-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8166217/?report=classic>
2. Jackson M. Evaluating the Role of Hans Selye in the Modern History of Stress [Internet]. Nih.gov. University of Rochester Press; 2014 [citado el 10 abril 2023]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK349158/>
3. Danese A, J Lewis S. Psychoneuroimmunology of Early-Life Stress: ¿The Hidden Wounds of Childhood Trauma? *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2016 [citado el 10 abril 2023];42(1):99-114. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/npp2016198>
4. Cunliffe VT. The epigenetic impacts of social stress: how does social adversity become biologically embedded? *Epigenomics* [Internet]. 2016 [Citado 10 abril 2023];8(12):1653-69. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5289034/>
5. O'Connor DB, Gartland N, O'Connor RC. Stress, cortisol and suicide risk [Internet]. Clow A, Smyth N,



- editors. eprints.whiterose.ac.uk. Elsevier; 2020 [citado 10 abril 2023]. Disponible en: <https://eprints.whiterose.ac.uk/154701/>
6. Osborne MT, Shin LM, Mehta NN, Pitman RK, Fayad ZA, Tawakol A. Disentangling the Links Between Psychosocial Stress and Cardiovascular Disease. *Circulation: Cardiovascular Imaging* [Internet]. 2020 [citado 10 abril 2023];13(8). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.120.010931>
 7. Hackett RA, Steptoe A. Psychosocial Factors in Diabetes and Cardiovascular Risk. *Current Cardiology Reports* [Internet]. 2016 [citado 10 abril 2023];18(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5002050/>
 8. Ojard C, Donnelly JP, Safford MM, Griffin R, Wang HE. Psychosocial Stress as a Risk Factor for Sepsis. *Psychosomatic Medicine* [Internet]. 2015 [citado 10 abril 2023];77(1):93-100. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4293326/>
 9. Yaribeygi H, Panahi Y, Sahraei H, Johnston TP, Sahebkar A. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI Journal* [Internet]. 2017 [citado 10 abril 2023];16(1):1057-72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5579396/>
 10. Antoni MH, Dhabhar FS. The impact of psychosocial stress and stress management on immune responses in patients with cancer. *Cancer* [Internet]. 2019 [citado 10 abril 2023];125(9):1417-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6467795/>
 11. Cooper SJ. From Claude Bernard to Walter Cannon. Emergence of the concept of homeostasis. *Appetite* [Internet]. 2008 [citado 10 abril 2023];51(3):419-27. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195666308005114?casa_token=diezYaUxVwoAAAAA:r05vEHEr8IR2T8naM7nlPcUE8ztw9vOwoJS_fizopOkaKyki9ML3b4A7mFzBj2H_hksr0XGIAsE
 12. Sterling P, Eyer J. Allostasis: A New Paradigm to Explain Arousal Pathology [Internet]. *Research Gate*. 1988 [citado 10 abril 2023]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/232601628_Allostasis_A_New_Paradigm_to_Explains_Arousal_Pathology
 13. Guidi J, Lucente M, Sonino N, Fava Giovanni A. Allostatic Load and Its Impact on Health: A Systematic Review. *Psychotherapy and Psychosomatics* [Internet]. 2020 [citado 10 abril 2023];90(1):1-17. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/510696>
 14. Picard, Martin, and Bruce S. McEwen. Psychological Stress and Mitochondria. *Psychosom Med* [Internet]. 2018 [citado 10 abril 2023];80(2):126-40. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5901651/
 15. Calabrese EJ, Baldwin LA. Defining hormesis. *Human & Experimental Toxicology* [Internet]. 2002 [citado 10 abril 2023];21(2):91-7. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1191/0960327102ht217oa>
 16. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews Immunology* [Internet]. 2015 [citado 10 abril 2023];16(1):22-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5542678/>
 17. Godoy LD, Rossignoli MT, Delfino-Pereira P, Garcia-Cairasco N, de Lima Umeoka EH. A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* [Internet]. 2018 [citado 10 abril 2023];12(127). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6043787/>
 18. McEwen BS, Akil H. Revisiting the Stress Concept: Implications for Affective Disorders. *The Journal of Neuroscience* [Internet]. 2020 [citado 10 abril 2023];40(1):12-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31896560/>
 19. Kim EJ, Pellman B, Kim JJ. Stress effects on the hippocampus: a critical review. *Learning & Memory* [Internet]. 2015 [citado 10 abril 2023];22(9):411-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4561403/>
 20. Swartz, J R, et al. "An Epigenetic Mechanism Links Socioeconomic Status to Changes in Depression-Related Brain Function in High-Risk Adolescents." *Molecular Psychiatry* [Internet]. 2016 [citado 10 abril 2023];22(2):209-14. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5122474/
 21. Eguchi H, Wada K, Smith DR. Recognition, Compensation, and Prevention of Karoshi, or Death due to Overwork. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* [Internet]. 2016 [citado 10 abril 2023];58(8):e313-4. Disponible en: https://journals.lww.com/joem/Fulltext/2016/08000/Recognition_Compensation_and_Prevention_of.27.aspx
 22. Amin HZ, Amin LZ, Pradipta A. Takotsubo Cardiomyopathy: A Brief Review. *Journal of Medicine and Life* [Internet]. 2020 [citado 10 abril 2023];13(1):3-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7175432/>

