

Fundamentos neurobiológicos de la relación entre estrés y enfermedad, en la primera década del siglo XXI

Fernández de la Vega-Gorgoso, Ó.X.

Resumen

El protagonismo que la neurociencia está tomando con relación a los aspectos epigenéticos de las enfermedades mentales, y en concreto la responsabilidad que el sistema ambiental, exposición crónica a estresores, tiene sobre la modificación de la expresión genética de determinados tipos de factores de transcripción, nos están anunciando la necesidad de hacer una valoración más precisa de lo que se ha venido considerando como estrés.

El profundizar en el planteamiento anterior está abriendo expectativas terapéuticas sin precedentes, en el campo de la biomedicina, todo un nuevo paradigma en la lucha contra los procesos de enfermedad.

Los avances experimentados en la primera década del siglo XXI suscitan la necesidad de realizar una actualización bibliográfica que ayude a conformar un nuevo marco conceptual del estrés, en un contexto cambiante de regulación dinámica, a través del cual el cuerpo mantiene la estabilidad mediante cambios psiconeuroinmuno-endocrinológicos, y en el que asimismo hay que contemplar cambios estructurales de plasticidad neuronal.

Las aportaciones en la primera década del siglo XXI, y en especial las del neuroendocrinólogo norteamericano Bruce McEwen, profesor de la Universidad Rockefeller de Nueva York nos ofrecen el enfoque más actual del estrés en una clave dinámica, ecológica y no ajena a la calidad de vida.

A los sistemas reguladores e integradores del organismo que se incorporaron con la evolución, participando, todos ellos en la respuesta de estrés: sistema nervioso central, endocrino, inmunológico, sistema nervioso autónomo y cardiovascular, hay que sumarles conceptos como epigenética, ARN de interferencia, neurogénesis, alostasis, carga alostática y contexto epocal de cambio global generador de estresores estructurales asociados a cambios de paradigmas.

Palabras clave: epigenoma, transcriptoma, ARNi, psiconeuroinmunoendocrinología, neurogénesis, alostasis y carga alostática.

Abstract

The role that neuroscience is taking in relation to the epigenetic aspects of mental illness, specifically the responsibility of the environmental system, chronic exposure to stressors, has on the modification of gene expression of certain types of transcription factors, we are announcing the need for a more accurate assessment of what has been considered as stress.

The further the above approach is opening up unprecedented therapeutic expectations in the field of biomedicine, a whole new paradigm in the fight against disease processes.

The advances made in the first decade of the century raise the need to upgrade literature to help form a new conceptual framework of stress in a changing regulatory dynamics, through which the body maintains stability through psiconeuroinmunoendocrinológicos changes, and which also have to consider structural changes of neuronal plasticity.

Contributions in the first decade of the century, and especially the American neuroendocrinologist Bruce McEwen, a professor at Rockefeller University in New York we offer the most current approach of stress in a dynamic key, no stranger to environmental and quality of life.

A regulatory and integrative systems of the body joined with evolution, participating, all in the stress response: central nervous system, endocrine, immune, cardiovascular and autonomic nervous system, you can sum concepts such as epigenetics, RNA interference, neurogenesis, allostasis, allostatic load and epochal context of global change stressors generator associated structural changes of paradigms

Key words: epigenome, transcriptome, RNAi, psiconeuroinmunoendocrinología, neurogenesis, allostasis and allostatic load

Introducción

El estado de salud psíquico es un concepto más amplio que la ausencia de enfermedad mental. La enfermedad mental determina la pérdida del estado de salud mental en gran medida pero, existen además pérdidas del estado de salud psíquica que no son atribuibles a enfermedad mental, y que dependen de circunstancias internas y externas al individuo.

El individuo de la especie humana tiene unas relaciones de causalidad recíproca consigo mismo, de interacción entre “psique” y “soma”, y asimismo otras relaciones, también transaccionales, de influencia recíproca, con el ambiente externo: físico, químico y microbiológico/biológico, siendo fundamental en este último aspecto, las relaciones con los demás

La base de lo que las personas percibimos, hacemos, sentimos y pensamos está en el cerebro, que es el órgano que percibe el entorno e influye en él, que integra el pasado y el presente, y lo que es fundamental: anticipa el futuro, siempre incierto. Realmente el cerebro es la interfase entre nosotros y el ambiente.

Por otra parte sabemos que en todo proceso de enfermedad hay que distinguir cuatro niveles radicalmente importantes: etiología, estructura, fisiopatología y clínica. Las causas y mecanismos (etiopatogenia) inciden sobre la base estructural, que a su vez produce una alteración funcional desencadenante de señales, concentradas en síntomas y signos, base de lo que clasificamos como síndromes o entidades nosológicas. En el primer nivel voy a centrar este estudio.

El protagonismo que la neurociencia está tomando con relación a los aspectos epigenéticos de las enfermedades mentales, de intermediación entre genética y ambiente, y en concreto la responsabilidad que el sistema ambiental, exposición crónica a los estresores, tiene sobre la modificación de la expresión genética de determinados tipos de factores de transcripción, nos están anunciando la necesidad de hacer una valoración más pre-

cisa de lo que se ha venido considerando como estrés. Necesariamente no podemos estudiar el estrés sin considerar la repercusión que sobre el funcionamiento de los circuitos reguladores del humor, tienen sus efectos bioquímicos⁽¹⁾ y su repercusión sobre cambios estructurales de plasticidad neuronal^(2,3).

El profundizar en el planteamiento anterior está abriendo expectativas terapéuticas sin precedentes, en el campo de la biomedicina, todo un nuevo paradigma en la lucha contra los procesos de enfermedad.

La genética molecular juega actualmente un papel preponderante en varias áreas de la medicina, al identificar nuevos factores de riesgo y mecanismos fisiopatogénicos, que permiten desarrollar nuevas estrategias de diagnóstico o tratamiento⁽⁴⁾.

Material y métodos

Los avances experimentados en la primera década del siglo XXI suscitan la necesidad realizar una revisión y actualización bibliográfica que ayude a conformar un nuevo marco conceptual del estrés, en un contexto cambiante de regulación dinámica, a través del cual el cuerpo mantiene la estabilidad mediante cambios psiconeuroinmuno-endocrinológicas y en el que asimismo hay que contemplar cambios estructurales de plasticidad neuronal.

Conclusiones

1. Conceptos imprescindibles para entender el nuevo marco conceptual del estrés: genoma, epigenoma, transcriptoma, ADN, ARN y ARNi

La vida del individuo de la especie humana tiene su base constitutiva en la transmisión genética, pero además ese patrimonio genético, no solo se expresa en la evolución del hombre en general, sino también a lo largo de toda nuestra vida en particular, jugando todo ello un papel fundamental en la salud y la enfermedad.

La genética nos brinda parte de la explicación del proceso de enfermar pero no alcanza aquello a lo que estamos destinados a padecer. Existen circunstancias epigenéticas que favorecen o contrarrestan la aparición de enfermedades. Al hablar de *epigenética* nos referimos a cambios químicos en el ADN, consecuencia del ambiente que nos ha tocado vivir, que no alteran la secuencia del mismo (genoma), pero modifican la posibilidad de que un gen se exprese. En líneas generales podríamos decir que la epigenética es el interlocutor del ambiente con la genética, explicando, entre otros temas, la acción del estilo de vida sobre los genes. Las enfermedades se deberían entonces a alteraciones genéticas y epigenéticas.

Podemos decir que aparte del papel trasmisor que los genes tienen como plantilla en la evolución, y que solamente puede ser modificado por las mutaciones genéticas, existe un papel transcripcional o proceso de la expresión genética a lo largo de la vida del individuo de la especie humana, mediante el cual los genes se activan y desactivan en función de su interacción con el entorno, produciéndose en el caso de que se activen un rol de pasaje de la información contenida en el núcleo celular en la secuencia de ADN hacia la secuencia de proteína utilizando, diversas variedades de *ARN* como intermediarios. La transcripción es la capacidad de un gen para gestionar la producción de proteínas específicas, en una célula específica. Al conjunto de la secuencia del ADN lo denominamos *genoma*, y al resultado de la transcripción del mismo lo denominamos *transcriptoma*.

Con relación a las variedades de *ARN*, intermediarios del proceso transcripcional y reguladores de la expresión genética, se les concedió el Premio Nobel de medicina en 2006 a los investigadores Andrew Z. Fire (Universidad de Stanford^(5,6)) por su descubrimiento, del *ARN de interferencia (ARNi)*, tipo de variedad de *ARN*, responsable de un silenciamiento post-transcripcional de genes específicos, y por lo cual pequeñas moléculas de *ARN* complementarias a un *ARN*

mensajero (*Arna*) conducen a la degradación de éste, impidiendo así su traducción en proteínas.

2. Herramientas genéticas en la lucha contra los procesos de enfermedad

Con el descubrimiento del *ARNi* nos encontramos ante un potente mecanismo de silenciamiento post-transcripcional que es especialmente interesante en la investigación y en el desarrollo de terapias frente a enfermedades cuya causa es la expresión o aumento de la concentración de ciertas proteínas. Todo parece indicar que nos encontramos ante un avance incuestionable, no solo en el conocimiento científico de los mecanismos implicados en la regulación de la expresión de los genes, sino también en el futuro desarrollo de poderosísimas herramientas tecnológicas relacionadas con el estudio de la función génica. Ya en estos momentos se están realizando estudios de pérdida de función, en donde *ARN* diseñados artificialmente son introducidos en la célula para silenciar un gen determinado. Estas tecnologías no solo representan una oportunidad única para identificar genes implicados en cualquier proceso de enfermedad, sino que posibilitan el desarrollo de herramientas genéticas con capacidad de silenciar cualquier gen del genoma que se desee. Todo ello abrirá expectativas terapéuticas sin precedentes, en la lucha contra los procesos de enfermedad.

3. Con una visión del estrés en una clave dinámica, ecológica y no ajena a la calidad de vida, se supera ciertamente el marco conceptual diseñado por los pioneros de la biologización del estrés

Hoy en día, no podemos reducir el marco conceptual del estrés a un mecanismo de defensa del organismo frente a una agresión, apoyándonos simplemente en el concepto de homeostasis, o de sistemas biológicos en equilibrio de los que nos hablaron Claude Bernard en el siglo XIX, y Walter Cannon, y Hans Selye en el siglo XX.

(Estos investigadores conciben la homeostasis como un sistema cerrado, que nos lleva al equilibrio anterior). No consideran la variabilidad de las respuestas ante las amenazas estresantes⁽⁷⁾. Ignoran la evaluación cognitiva, y esa respuesta uniforme es insuficiente para comprender la complejidad del concepto estrés, que necesariamente ha de ser contemplado no solo en clave temporal prospectiva, sino también anticipatoria. Es decir no todas las personas ante un mismo estresor perciben la misma intensidad, ni tienen la misma capacidad de afrontación de la amenaza estresante⁽⁸⁾.

Desde un punto de vista psicosocial, hoy nos encontramos ante un contexto de cambios estructurales, que a diferencia de otras grandes cambios epocales no sólo son más globales sino que son extraordinariamente rápidos⁽⁹⁾, cambios bruscos e importantes (anomalías) que suponen la derrota o sustitución de unos paradigmas que ya no nos servían para entender y explicar el mundo en que vivíamos. Dice Thomas Kuhn en su obra "La estructura de las revoluciones científicas" "No hay una revolución sino un cambio paradigmático auspiciado por una anomalía"⁽¹⁰⁾.

Esta nueva brusquedad (anomalía) compleja y cambiante caracterizada por un fin de situaciones cotidianas fuerzan los mecanismos de los sistemas fisiológicos a respuestas adaptativas complejas e integradas.

Dentro de una dinámica interdisciplinar a finales del siglo XX y principios del XXI, se suscitó la necesidad de interpretar el estrés en un contexto cambiante, de regulación dinámica, a través del cual el cuerpo mantiene la estabilidad a través del cambio en los sistemas fisiológicos diversos (sistema nervioso autónomo, HPA, cardiovasculares, metabólicos, inmunológicos) en respuesta a lo interno y las demandas externas (por ejemplo, el ruido, el hambre, las temperaturas extremas...), entendiendo que estos sistemas están diseñados para operar dentro de intervalos amplios, dentro de los cuales se modifican constantemente los "puntos iniciales" frente al

concepto de mantener el estado interno constante, como se entendía la homeostasis.

4. Concepción dinámica del estrés: Bruce McEwen, un nuevo marco conceptual

Es el neuroendocrinólogo norteamericano Bruce McEwen, profesor de la Universidad Rockefeller de Nueva York, quien en la primera década del siglo XXI mejor interpreta el estrés en el nuevo contexto cambiante, en el que se incluyen novedades importantes anunciadoras de cambios de paradigmas en el tratamiento de este concepto, tales como las referidas a aspectos protectores y nocivos, mediadores hormonales o mediadores genéticos de respuesta al estrés.

Profundiza en los conceptos de "alostasis" y "carga alostática", retomados con rigor en 1998, de P. Sterling y J. Eyer, quienes en 1988 publicaron su obra "Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology"⁽¹¹⁾.

Bruce McEwen realiza varias actualizaciones de sus trabajos a lo largo de la primera década del este siglo^(12,13,14,15,16 y 17).

Asimismo son importantes las aportaciones de Jay Schulkin (Universidad de Cambridge) realizadas en 2006 y 2011 sobre "alostasis social" y que las limitaciones de esta comunicación me impiden abordarlas^(18,19).

Bruce McEwen conceptualiza en su modelo la existencia de los sistemas nervioso, sistema Endocrino e inmune en un estado de fluidez, y respondiendo a las demandas ambientales.

A los sistemas reguladores e integradores del organismo que se incorporaron con la evolución, participando todos ellos en la respuesta de estrés: sistema nervioso central, endocrino, inmunológico, sistema nervioso autónomo y cardiovascular, y en donde aspectos relacionados como la neurogénesis en adultos adquiere una gran importancia hay que sumarles conceptos como epigenética, ARN de interferencia, alostasis, carga alostática,

contexto de cambio global. Todo ello supone una superación de todo lo anterior.

Bruce McEwen postuló el nuevo término de *alostasis*, como el mantenimiento de la estabilidad gracias a la adaptación a cambios esperados o inesperados. El exceso de demandas ambientales genera perturbaciones en la capacidad del organismo para responder a esas exigencias y retornar de manera natural a un estado de homeostasis.

La desregulación generada por el exceso crónico de demandas produce un desgaste y una desregulación a largo plazo de las funciones bioquímicas de los sistemas antes mencionados, ocasionando un estado de estrés crónico conceptualizado como *Carga Alostática*: “Allostatic Load”.

5. Psiconeuroinmunoendocrinología del estrés

Existen cuatro sistemas interactuantes de procesamiento de información en el individuo de la especie humana. Estos sistemas son: la mente, el sistema nervioso, el sistema endocrino y el sistema inmune, que se comunican de manera permanente y transaccional, y cuyo estudio y explicación está a cargo del nuevo paradigma de la salud conocido ampliamente en el mundo académico como la Psiconeuroinmunoendocrinología⁽²⁰⁾.

Bajo condiciones normales, los cuatro sistemas aludidos interactúan en armonía resultando en un estado homeostático que nos llevará a un estado de salud, dotando al organismo para su constante lucha contra las diferentes enfermedades existentes. Un buen número de factores mediarán en las interacciones del sistema de sistemas, tal es el caso de factores hereditarios, ambientales, rasgos de personalidad, emociones y estilos de vida.

El desequilibrio homeostático supondrá una interrupción en los procesos de interacción de estos cuatro sistemas, teniendo como resultado una evolución patológica⁽²¹⁾.

Todo parece indicar que el intentar mejorar nuestro conocimiento acerca del impacto negati-

tivo del estrés crónico sobre los cuatro sistemas aludidos se está constituyendo en uno de los grandes retos de la medicina en el siglo XXI, a la hora de implementar programas preventivos de intervención biopsicosocial. Tarea en la que ya son destacables los trabajos de B. McEwen, realizados en la primera década del presente siglo,

¿Pero cómo funciona todo esto?: un estresor activa una amplia gama de respuestas comportamentales y fisiológicas cumpliendo una misión protectora. Se inician en el hipotálamo con la producción del Factor Liberador de Corticotropina (CRF) *que desempeña una misión cardinal en la respuesta*, dirigida al sistema circulatorio de la Glándula Pituitaria, la cual, segrega la Hormona Adenocorticotropa (ACTH) a través del eje hipotálamo-pituitaria-suprarrenal (HPA) produciendo hormonas glucocorticoides, especialmente cortisol⁽²²⁾.

De la misma forma la respuesta fisiológica del estrés activa el eje simpático-suprarrenal medular (SAM), el cual genera la secreción de catecolaminas como la adrenalina y noradrenalina. Estas hormonas permiten un aumento en la concentración de glucosa en la sangre facilitando un mayor nivel de energía, oxígeno, alerta, poder muscular y resistencia al dolor; todo esto en cuestión de minutos.

La liberación de dichas hormonas permite el inicio de un proceso de comunicación inmediata con el sistema nervioso autónomo, a través de los sistemas simpático y parasimpático y permiten enlazar la experiencia del estrés con los componentes psicofisiológicos de la emoción preparando al organismo para un estado de alerta⁽²³⁾.

Asimismo el estrés libera otros factores y hormonas neuroendocrinas que regulan el sistema inmune. Estas incluyen la hormona del crecimiento (GH), la prolactina, vasopresina, glucagón, endorfinas, encefalinas y occitocina entre otras. El cortisol liberado por las glándulas suprarrenales facilita la preparación del sistema inmune para manejar sus defensas contra bacterias, virus, heridas e inflamaciones⁽²⁴⁾.

Los mecanismos psicofisiológicos de la respuesta del estrés juegan un rol esencial en el proceso de adaptación y supervivencia. El incremento de cortisol, adrenalina, noradrenalina y otras hormonas generadas durante la situación de estrés cumple una función eminentemente protectora y de supervivencia, siendo la función primordial mantener el equilibrio homeostático. Estos sistemas reguladores de glucocorticoides y hormonas liberadas durante la respuesta fisiológica del estrés facilitan el proceso de adaptación del organismo⁽²⁵⁾ (Ver Op.cit 13)

6. Efectos estructurales de plasticidad neuronal del estrés

Hasta no hace mucho tiempo se pensaba que las redes neuronales en adultos eran fijas e inmutables y que carecían de la capacidad de regenerarse. Había sido Santiago Ramón y Cajal, quien postuló que *“todo puede morir, nada puede regenerarse”* (Cajal, 1928)⁽²⁶⁾. Hoy sabemos, sin embargo que la formación de nuevas células nerviosas (=neurogénesis) también se produce en el cerebro adulto. A la modificación permanente de la estructura o funcionamiento de las diversas propiedades del sistema nervioso central es lo que entiende por neuroplasticidad. El sistema nervioso central está en constante cambio y consecuentemente se producen cambios en las funciones mentales que vamos desarrollando o desechando con el paso del tiempo⁽²⁷⁾.

En una actualización, a Febrero de 2010 del trabajo de Bruce McEwen: *“Fisiología y neurobiología del estrés y la adaptación: el papel central del cerebro”* nos dice que el cerebro es el órgano clave en la respuesta al estrés. De manera compleja y organizada el cerebro es el que determina finalmente qué aspectos del mundo que nos rodea nos resultan amenazantes, y por lo tanto potencialmente estresantes, así como las respuestas fisiológicas y de comportamiento mediante la activación e inhibición de las estructuras neuronales que participan en los procesos sensoriales, motores,

autonómicos, cognitivos y emocionales determinando cuales pueden ser adaptativas o dañinas.

Existen, evidencias neuropatológicas, neuroquímicas, neurocognitivas, clínicas y otras surgidas de estudios de neuroimágenes que confirman que los circuitos córticoestriados intervienen en la regulación del humor.

Hay una serie de estudios post-mortem que demuestran que hay alteraciones estructurales en el cerebro de las personas con trastornos afectivos: pérdida del volumen cortical, pérdida celular (de neuronas piramidales en las capas del hipocampo), trastornos gliales, etc.

Existe ya abundante información que muestra, que como resultado de la incapacidad del cerebro y el cuerpo de responder a un estrés repetido, se producen cambios fisiológicos dañinos y causantes de modificaciones adaptativas de estructuras y funciones cerebrales. Tres áreas del cerebro (el hipocampo, el córtex prefrontal y la amígdala) son particularmente susceptibles a cambios patológicos en términos de tamaño y función.^(28,29,30,31)

7. Carga alostática y enfermedad

La carga alostática se asocia con fenómenos y enfermedades como la depresión⁽³²⁾ y otras manifestaciones psiquiátricas, la deposición abdominal de grasa (favorecida por hipercortisolismo)⁽³³⁾, nos lleva a hiperinsulinismo, síndrome de ovarios poliquísticos, enfermedad cardiovascular⁽³⁴⁾, diabetes⁽³⁵⁾, hipertensión, exacerbación de asma bronquial, uso de sustancias adictivas (cigarrillo, alcohol, narcóticos), úlcera péptica, enfermedades autoinmunes, amenorrea hipotalámica, etc.

Todo parece indicar que se impone, en los próximos años, profundizar en el papel en la génesis de todas estas enfermedades.

Referencias

1. Moscoso, Manolete S. De la mente a la célula; impacto del estrés en la Psiconeuroinmuno-endocrinología. Liberabit. Lima, 2009, Revista de Psicología, Vol. 15, Núm. 2, pp. 143-15.
2. McEwen, B.S. (2004). «Structural plasticity of the adult brain: how animal models help us understand brain changes in depression and systemic disorders related to depression» *Dialogues Clin Neurosci* 6 (2): 119-33.
3. McClung, C.A. and E.J. Nestler (2008). «Neuroplasticity mediated by altered gene expression» *Neuropsychopharmacology* 33 (1): 3-17.
4. Lohmueller KE, Pearce CL, Pike M, Lander ES, Hirschhorn JN. Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat Genet.* 2003 Feb; 33(2): 177-82.
5. Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1998; 391:806-11.
6. Mello CC, Conte DJr. Revealing the world of RNA interference. *Nature* 2004; 431:338-42.
7. S.E. Hobfoll, Conservation of Resources. A New Attempt at Conceptualizing Stress, en, *American Psychologist*, n° 44, Washington 1989, pp. 513-524.
8. R.S. Lazarus y S. Folkman, *Estrés y procesos cognitivos*, Martínez Roca, Barcelona 1986.
9. Toffler Alvin y Heidi - *Creating a New Civilization; The Politics of the Third Wave*-Turner Pub, 1995.
10. Thomas Kuhn, *The structure of scientific revolutions*, 1962, University of Chicago.
11. Sterling, P. and Eyer, J., 1988, Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology. In: S. Fisher and J. Reason (Editors.), *Handbook of Life Stress, Cognition and Health*. John Wiley & Sons, New Cork p 629-49).
12. McEwen B. Protective and damaging effects of stress mediators. *New England Journal Med.* 1998; 338:171-179). (Revisado en 2006 y 2010).
13. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm Behav.* 2003 Jan; 43(1):2-15. (Laboratory of Neuroendocrinology, The Rockefeller University)
14. (Ver 2)-McEwen, B.S. (2004). «Structural plasticity of the adult brain: how animal models help us understand brain changes in depression and systemic disorders related to depression.» *Dialogues Clin Neurosci* 6 (2): 119-33.
15. McEwen, B.S. (2006). Sleep deprivation as a neurobiologic and physiologic stressor, allostatis and allostatic load. *Metabolism* 55; S20-S23.
16. McEwen, B.S. (2007). The physiology and neurobiology of stress and adaptation, Central role of the brain. *Physiol.Rev.* 87:873-904.
17. McEwen BS. Stressed or stressed out: what is the difference? *J Psychiatry Neurosci.* Revisión 2010, Sep; 30(5):315-8.
18. Jay Schulkin 2004 “Allostasis, homeostasis and the costs of physiological adaptation” Cambridge University Press.
19. Jay Schulkin1,2* “Social Allostasis: Anticipatory Regulation of the Internal Milieu” 2011. Edited by: Simon Baron-Cohen, University of Cambridge, UK.
20. Young, C.R., Welsh, C.J.(2005). Stress, health, and disease. *Cellscience.* 2(2):132-158.
21. Kiecolt-Glaser, J.K., McGuire, L., Robles, T.F. (2002). Psychoneuroimmunology: psychological influences on immune function and health. *J.Consult. Clin.Psychol.* 70:537-547.
22. Ver 16-McEwen, B.S. (2007). The physiology and neurobiology of stress and adaptation, Central role of the brain. *Physiol.Rev.* 87:873-904.
23. Padgett DA, Glaser R(2003), How stress influences the immune response. *Trends in Immunology* 24(8): 444-448.
24. Marketon, J.I.W. y Glaser, R. (2008). Stress hormones and immune function. *Cellular Immunology*, 252, 16-26.
25. (Ver op.cit 13)-McEwen, BS, JC Wingfield. 2003. 2003. The concept El concepto de alostasis en biología y medicina. *Horm.Comportamiento* 43: 2-15.
26. Ramón y Cajal, SR. *Degeneration and regeneration of the nervous system*. London, Oxford University Press, 1928.
27. Carrión, T, Olivares-Bañuelos, R. Drucker-Colín 2007. Neurogénesis en el cerebro adulto. *Rev. Neurología* 2007; 44: 541-50.
28. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med.* 338:171-179. 1998, 338:171-179. Copyright© Massachusetts Medical Society 2004.
29. Álvarez, V.A. and B.L. Sabatini (2007). «Anatomical and physiological plasticity of dendritic spines». *Annu Rev Neurosci* 30: 79-97). Harms, K. J. and A. Dunaevsky; 2007.
30. Harms, K.J. and A. Dunaevsky (2007). «Dendritic spine plasticity: looking beyond development». *Brain Res* 1184: 65-71. McClung, C.A. and E.J. Nestler; 2008.
31. McClung, C.A. and E. J. Nestler (2008). «Neuroplasticity mediated by altered gene expression». *Neuropsychopharmacology* 33 (1): 3-17).

32. Burke H.M, Davis Mc. Otte. C. et al. Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta- analysis. *Psyconeuroendocrinology*. 2005. 39(9);846-56.
33. Weis R, Cali AM, Dziurs J. et al. Degree of obesity and glucose allostasis are major effectors of glucose tolerance dynamics in obese youth.
34. Patchev.VK, Patchev. AV. Experimental models of stress. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2006, Volume 8.No 4.417-3234.
35. *Diabetes Care* 2007. 30(7); 1845-509.
36. El estrés como factor de vulnerabilidad: de la molécula al síndrome [Internet]. Buenos Aires: Gador; [2003?]. [Citado: 27/04/2010]. Disponible en: http://www.gador.com.ar/iyd/ANSI_est/estres.htm, (36) y (Méndez Chacón E; Rosero-Bixby.
37. L. Fernández Rojas X, et al. Comparación de los resultados de pruebas de laboratorio seleccionadas de un estudio poblacional de adultos mayores de Costa Rica. *Población y Salud en Mesoamérica* [Internet]. 2007 [Citado: 27/04/2010];5(1). Disponible en: <http://ccp.ucr.ac.cr/revista/volumenes/5/5-1/5-1-4/index.htm>.