

Artículo de Revisión

Impacto del estrés psicosocial en la salud

Impact of psychological stress on health

Herrera-Covarrubias Deissy^{1*}, Coria-Avila Genaro A¹, Muñoz-Zavaleta David A², Graillet-Mora Olivier³, Aranda-Abreu Gonzalo E¹, Rojas-Durán Fausto¹, Hernández María Elena¹, Ismail Nafissa⁴

¹ Centro de Investigaciones Cerebrales. Universidad Veracruzana, México. ² Doctorado en Investigaciones Cerebrales. Universidad Veracruzana, México. ³ Facultad de Odontología. Universidad Veracruzana, México. ⁴ School of Psychology, University of Ottawa, Canada.

Recibido: 26 de mayo de 2017

Aceptado: 22 de junio de 2017

Puedes encontrar este artículo en: www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2017/17/17.html

Resumen

A lo largo de la vida, se experimenta estrés físico y mental de muchas formas y debido a gran variedad de circunstancias. Sin embargo, falta mucho por conocer en relación a la participación del estrés en diversas enfermedades. Se cuenta con evidencia de que la liberación constante de glucocorticoides y otras hormonas alteran de manera importante la actividad del eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal (HPA). La hiperactividad del eje HPA favorece la obesidad y la secreción de hormonas que facilitan procesos inflamatorios que contribuyen al desarrollo de algunos tipos de cáncer, e incluso incrementa el riesgo de sufrir alguna enfermedad cardiovascular y depresión, asimismo amplia evidencia indica que la exposición al estrés en etapas críticas del desarrollo alteran de manera permanente la fisiología general, lo que resulta en alteraciones de tipo endocrino y conductual que son cruciales para la salud. En esta revisión de tipo narrativa se describe cómo factores psicosociales desencadenantes de estrés generan efectos importantes sobre el sistema endocrino e inmune. Nuestra búsqueda de información sugiere que el estrés crónico está vinculado a enfermedades cardiovasculares, obesidad, depresión y cáncer.

Palabras clave: Estrés, Cáncer, Cortisol, Inflamación.

Abstract

Throughout life individuals can experience physical and mental stress in many different ways and circumstances. However, much is still unknown regarding the role of stress in various diseases. Evidence indicates that constant release of glucocorticoids and other hormones significantly alter the activity of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) axis. Hyperactivity of the HPA axis may facilitate obesity and secretion of pro-inflammatory hormones that may contribute to the development of some types of cancer, and may even increase the risk of suffering cardiovascular disease and depression. Likewise, evidence indicates that exposure to stress during critical periods of development permanently alters the general physiology, resulting in endocrine and behavioral disorders that are crucial to health. In this narrative-type review we describe how psychosocial factors triggering stress generate important effects on the endocrine and immune system. Our search for information suggests that chronic stress is linked in cardiovascular disease, obesity, depression and cancer.

Keywords: Stress, Cancer, Cortisol, Inflammation.

*Correspondencia: Dra. Deissy Herrera-Covarrubias. Centro de Investigaciones Cerebrales (CICE). Av. Luis Castelazo Ayala s/n, Colonia Industrial Las Ánimas. Xalapa, Ver. México, C.P. 91193. Tel. 01 (228) 841 89 00 Ext. 16311. Correo electrónico: dherrera@uv.mx

Este es un artículo de libre acceso distribuido bajo los términos de la licencia de Creative Commons, (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en algún medio, siempre que la obra original sea debidamente citada.

Contenido:

1. [Introducción](#)
2. [Métodos](#)
3. [Impacto epidemiológico del estrés en la salud](#)
4. [Fisiología del estrés](#)
 - 4.1. [Aspectos neuroendócrinos](#)
 - 4.2. [Tipos de estrés](#)
5. [Estrés en etapas críticas del desarrollo](#)
 - 5.1. [Pubertad](#)
 - 5.2. [Etapas prenatal](#)
6. [El estrés y su participación en la salud](#)
 - 6.1. [Inflamación y cáncer](#)
 - 6.2. [Obesidad](#)
 - 6.3. [Enfermedades cardiovasculares](#)
 - 6.4. [Depresión](#)
7. [Conclusión](#)
8. [Conflicto de interés](#)
9. [Financiamiento](#)
10. [Referencias](#)

1. Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) describe que un factor de riesgo es “cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión”.¹ En la actualidad existen diversos factores de riesgo para enfermedades con incidencia creciente y que son una causa importante de mortalidad en el mundo, como lo son las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la obesidad y la depresión. Son diversos los factores de riesgo que tienen fuerte relevancia debido a su elevada incidencia en la población y las complicaciones que conllevan. Por ello, han sido considerados como factores de riesgo para el desarrollo de diversas enfermedades como las mencionadas. Entre esos factores, destaca el estrés, aunque se conoce que el estar estresado no siempre es negativo, de hecho el estrés es provocado por todos aquellos estímulos ambientales, físicos o psicológicos que desencadenan en nuestro cuerpo mecanismos neuroendócrinos de autorregulación para mantener un equilibrio interno energético y emocional,² dicho equilibrio se denomina “homeostasis” y es la base de nuestra salud física y mental. Si bien, los mecanismos neuroendócrinos compensatorios alostáticos nos devuelven la homeostasis de manera aguda, estos pueden tener efectos adversos cuando se mantienen activos por periodos constantes y prolongados.^{3,4} En la actualidad estudios muestran una relación entre el estrés y enfermedades como la hipertensión arterial, aterosclerosis, osteoporosis, diabetes, inmunosupresión, ansiedad, depresión e incluso en el desarrollo de algunos tipos de cáncer.⁵⁻¹⁴ En algunos casos la asociación aún es controversial y la información existente no es concluyente del todo. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión narrativa es mostrar las evidencias que vinculan al estrés con la incidencia de las enfermedades mencionadas, incluyendo el cáncer.

2. Métodos

La búsqueda de información se basó en artículos originales y revisiones referentes al estrés y su relación en las diversas enfermedades. Los criterios de inclusión en las bases de datos para nuestra búsqueda de información fueron: a) la utilización de palabras

clave como: stress, pubertal stress, prenatal stress, stress statistics, cancer, cortisol, corticosterone, inflammation, obesity, glucose, depression, cardiovascular risk factors and psychiatric disorders. b) en las bases de datos de PubMed, sciELO, SCOPUS, Science Direct y ResearchGate, se seleccionaron 148 trabajos por su relevancia en el contenido y se obtuvieron referencias bibliográficas desde 1985-2017 en español e inglés. Los criterios de exclusión se basaron en artículos que no tuvieran una relación entre el estrés y el posible desarrollo con enfermedades como obesidad, cáncer, depresión, hipertensión y enfermedades cardiovasculares.

3. Impacto epidemiológico del estrés en la salud

Con base en los datos proporcionados por la Asociación Americana de Psicología (APA por sus siglas en inglés) el estrés es una enfermedad emergente que cada año incrementa y que se percibe de manera diferente tanto en hombres como en mujeres, siendo las mujeres quienes experimentan estrés con mayor frecuencia en comparación con los hombres.¹⁵ En América latina, el estrés laboral es un factor psicosocial considerado una “epidemia de la vida laboral moderna”, el cual podría acrecentarse debido a que la Organización Internacional del Trabajo (OIT) ha advertido un deterioro en la situación laboral, especialmente en mujeres y jóvenes por el incremento del desempleo.¹⁶ En Estados Unidos, los hispanos presentan mayores niveles de estrés comparados con otras poblaciones,¹⁷ lo cual genera problemas de salud entre los que destaca la hipertensión arterial. Se sabe que el estrés de tipo laboral representa entre 21-32% de esta enfermedad¹⁸ y que los eventos de angustia por estrés están fuertemente vinculados a la hipertensión.

Es importante destacar que factores psicosociales pueden estar muy relacionados con el estrés crónico, el cual se ha reportado como precursor de enfermedades cardiovasculares.¹⁹ Este tipo de padecimiento es la principal causa de muerte en el mundo con 17.5 millones de defunciones anuales, lo

que representa el 30% de las muertes registradas en el año 2012, además se estima que en el año 2030 esta suma rondará los 23.6 millones.²⁰ Por otro lado, se ha sugerido que el estrés contribuye en el desarrollo de cáncer.²¹ Por ejemplo, se ha reportado que mujeres que presentan estrés en las actividades diarias tienen 3.7 veces más riesgo de desarrollar cáncer de mama comparadas con aquellas mujeres que no lo experimentaron.²² En este sentido, tan solo en el año 2012 a nivel mundial se detectaron 14 millones de casos nuevos de cáncer y 8.2 millones de defunciones y se estima que para el año 2032 la incidencia será 70% mayor que en la actualidad.²³ La exposición al estrés por lo tanto tiene efectos directos sobre la salud, específicamente se ha documentado que en etapas críticas del desarrollo del individuo causa alteraciones de tipo endocrino y conductual,^{24,25} lo que podría, en parte, explicar una posible relación entre el estrés y la obesidad.²⁶ Esta última es una enfermedad considerada como el sexto factor de riesgo de defunción y se estima que 3.4 millones de personas mueren a causa de las complicaciones que dicho padecimiento conlleva.²⁷

Es bajo todo este contexto que el problema del estrés no sólo afecta a América Latina, por ejemplo, en Europa el estrés laboral representa un 27% de la población, que en ocasiones se acompaña de trastornos como la depresión o ansiedad,²⁸ las cuales son las principales causas de discapacidad y de morbilidad en el mundo, afectando a 35 millones de personas anualmente.²⁹ Además se ha reportado que el costo económico anual del estrés de tipo laboral es de aproximadamente de 20,000 millones de euros y en Estados Unidos de hasta 150,000 millones de dólares.³⁰ Por lo tanto el estrés debe considerarse como una epidemia a nivel mundial que conlleva a múltiples enfermedades.^{27,31}

4. Fisiología del estrés

4.1. Aspectos neuroendócrinos

Contextualizando al estrés desde un enfoque neuroendocrino, se sabe que a los pocos milisegundos de exposición a un factor estresante el *locus coeruleus* del tallo cerebral (parte del sistema nervioso autónomo, SNA) libera noradrenalina en áreas cerebrales mesolímbicas-corticales, con lo cual se incrementa la sensación de alarma e hipervigilancia.^{32,33} De manera paralela la rama simpática del SNA a través de los nervios espláncnicos que llegan a la médula de la glándula suprarrenal estimula la liberación de adrenalina a la sangre para incrementar la eficiencia del corazón, pulmones y vasos sanguíneos.³⁴ Esta respuesta es eficaz por unos cuantos minutos, lo cual en la mayoría de los casos es suficiente para huir de un peligro o en respuesta a una condición de estrés. Sin embargo, cuando la situación se prolonga más de lo normal o el gasto energético es mayor, el organismo requiere mecanismos alostáticos adicionales que dependen de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA). (Figura 1) Esto permite al organismo aprovechar reservas de energía e inhibir procesos inmunes como la inflamación para así evitar la nocicepción.

La actividad del eje HPA inicia en neuronas hipotalámicas (principalmente del núcleo paraventricular, NPV), las cuales secretan la hormona liberadora de corticotropina (CRH) que evoca la secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) desde la adenohipófisis.³⁵ La ACTH es liberada a sangre y actúa en la corteza de las glándulas suprarrenales para estimular la síntesis y secreción de mineralocorticoides (aldosterona) y glucocorticoides (cortisol).^{12,35,36} En este contexto se conoce que los glucocorticoides y la adrenalina funcionan como mensajeros químicos en distintos órganos y tejidos para producir una respuesta adecuada que regule la energía disponible.

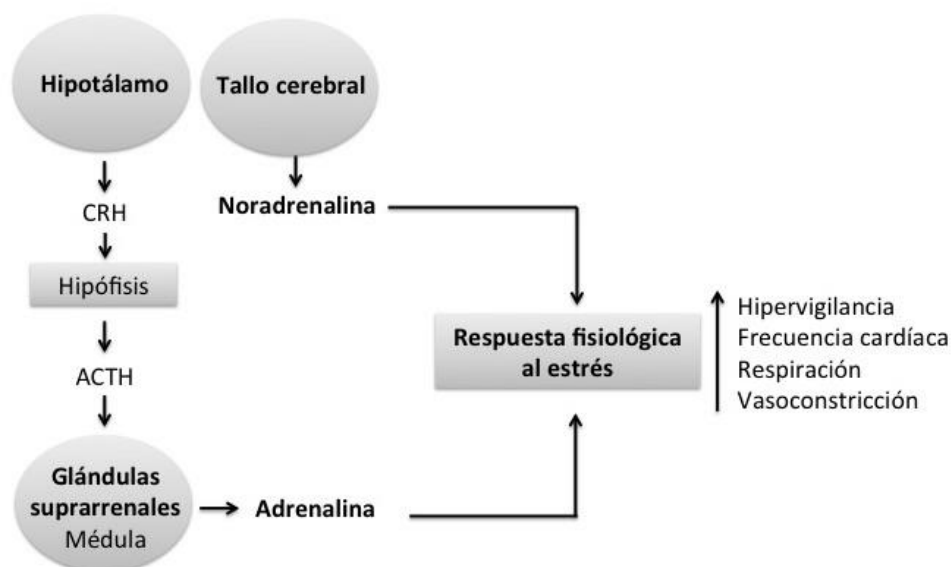


Figura 1. Respuesta neuroendócrina al estrés agudo. La respuesta fisiológica al estrés incluye la activación de neuronas hipotalámicas que producen la hormona liberadora de corticotropina (CRH) que activa la estimulación de la adrenocorticotropina por la hipófisis lo que a su vez estimula la síntesis de adrenalina por la médula suprarrenal. La liberación de adrenalina incrementa la frecuencia cardíaca, la respiración y la vasoconstricción. En el tallo cerebral el locus coeruleus libera noradrenalina lo que favorece la hipervigilancia.

Sin embargo, si el estrés se mantiene por tiempo prolongado se produce una alteración en la liberación de glucocorticoides que conllevan a la pérdida de homeostasis y a largo plazo a la enfermedad y a la muerte.

4.2. Tipos de estrés

La definición de estrés depende del modelo o enfoque teórico desde el cual se aborda. Se puede dividir en tres categorías:^{37,38} a) Teoría basada en la respuesta, que se enfoca principalmente en el término acuñado por Hans Selye, quien planteó el concepto de estrés en la psicología desde hace casi un siglo, y reportó con experimentos en animales que el estrés es una respuesta inespecífica del cuerpo, independientemente del tipo de estímulo estresor (e.g. frío, cirugías, ejercicio muscular excesivo, lesiones o intoxicaciones).³⁷ Tal respuesta inespecífica se explicó como una adaptación del organismo debido a los retos externos e internos que alteran la disponibilidad energética.

b) Teoría basada en el estímulo o teoría ambientalista, se enfoca precisamente en los estímulos ambientales los cuales pueden alterar o perturbar al cuerpo. Esta teoría es muy utilizada en la psicopatología, y sustenta que el estrés se localiza fuera de la persona, es decir se encuentra en el ambiente por lo que delimitar qué es el concepto de estrés o cuales son los factores estresantes es confuso.

c) Teoría basada en la interacción, que se basa en la relación persona-entorno y su respuesta al estrés. Esta definición al estrés se considera como un conjunto de eventos que involucran a la persona y el entorno, el cual debilita y pone en riesgo la salud personal de quien lo padece.³⁷

Por otro lado, de acuerdo al Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos mentales (DSM-IV), la definición de estrés es la “aparición de síntomas característicos que sigue a la exposición a un acontecimiento estresante y extremadamente traumático, y donde el individuo se ve envuelto en hechos que representan un peligro real para su vida o

cualquier otra amenaza para su integridad física”.³⁹

Si bien, en la psicología hay diversas corrientes para definir el estrés, para fines de esta revisión se tomará la clasificación de la Asociación Americana de Psicología, que describen tres tipos de estrés que son; estrés agudo, estrés agudo-episódico y estrés crónico,⁴⁰ los cuales tienen diferencias entre sí, como los síntomas y la duración, por ejemplo; a) Estrés agudo, considerado el más frecuente, se presenta debido a las presiones de la vida diaria o del entorno. El estrés agudo como ya se ha mencionado es beneficioso pues nos ayuda a prepararnos y combatir en caso de encontrarnos en una situación amenazante.³⁹ Sin embargo el estrés agudo intenso puede desencadenar diversos síntomas que incluyen; irritabilidad, dolores de cabeza, dolores musculares, trastornos estomacales, hipertensión, taquicardias, mareo, vértigo, ansiedad y depresión.⁴⁰ Una diferencia importante entre este tipo de estrés y los demás es que el estrés agudo es de corta duración por lo que los efectos que origina no causa daños severos a la salud. b) Estrés agudo-episódico, éste tipo de estrés se diferencia del estrés agudo porque el episódico además de ser intenso es repetitivo sin llegar a establecerse como crónico. Las personas que lo padecen no sólo presentan irritabilidad, tensión, migraña, hipertensión arterial, dolor en el pecho, punzadas y enfermedad cardíaca, sino también preocupación incesante. Son personas melancólicas o pesimistas, ansiosas y/o depresivas además de ser sumamente hostiles. c) Estrés crónico, éste tipo de estrés engloba los síntomas de los anteriores pero de manera prolongada, por lo cual tiende a ser agotador. Además de generar cambios importantes en el organismo lo que hace vulnerable a quien lo padece y proclive a desarrollar diversas enfermedades que conllevan a la muerte.⁴⁰

Con base en la información citada podemos decir que estar estresado significa que nuestro cuerpo ha tenido que activar mecanismos alostáticos para lograr el equilibrio perdido, lo cual ocurre comúnmente cuando somos expuestos a circunstancias

ambientales adversas o grandes retos físicos que requieren energía adicional para pelear, huir, competir o simplemente resistir. Visto de ese modo, la respuesta al estrés es muy eficiente porque con los mismos mecanismos neuroendócrinos se logra equilibrar al cuerpo de casi cualquier estímulo estresante. Sin embargo, es importante destacar que curiosamente las mismas respuestas neuroendócrinas que se activan en el estrés, pueden activarse cuando un individuo es expuesto a estímulos condicionados Pavlovianamente, que son aquellos estímulos neutrales (olores, sonidos, circunstancias, etc.) que originalmente no producían estrés, pero que lograron convertirse en predictores del mismo a través de la asociación con estímulos incondicionados que sí causan estrés de manera natural.

5. Estrés en etapas críticas del desarrollo

5.1. Pubertad

Estudios evidencian que la exposición al estrés de tipo psicosocial en la pubertad puede alterar de manera permanente la fisiología general, lo que resulta en alteraciones de tipo endocrino y conductual que son cruciales para la salud.^{24,25} Se conoce además que los sistemas hormonales tienen un rol determinante en los periodos sensibles del desarrollo como es la etapa prenatal o la pubertad.⁴¹ De hecho se ha mostrado que en la pubertad hay una mayor sensibilidad al estrés, que puede deberse al resultado hormonal del eje HPA⁴² y a una translocación de los receptores de glucocorticoides que conlleva a una activación prolongada de este eje.⁴³ Así una activación prolongada favorece niveles elevados de cortisol, los cuales se encuentran vinculados a enfermedades cardiovasculares, asma, e incluso cáncer cuando se llega a la etapa adulta⁴⁴ y en trastornos mentales como la psicosis⁴⁵ y depresión,⁴² que afectan más a mujeres que hombres.¹⁵ El mecanismo por el cual las mujeres son más propensas a presentar algún trastorno mental no es claro, pero se ha reportado que mujeres depresivas presentan

una alteración en regiones que conforman el sistema corticolímbico el cual se encuentra involucrado en la regulación del estado de ánimo y en las respuestas emocionales. En mujeres con depresión, ansiedad y estrés postraumático hay un procesamiento anormal de los estímulos emocionales y una mayor y continua actividad de la amígdala a estímulos negativos.⁴⁶ Del mismo modo, el estrés a temprana edad puede causar efectos prolongados e irreversibles en la función y desarrollo de la amígdala.⁴⁷ Por lo que el estrés en la primera infancia genera una programación cerebral y del eje HPA lo que contribuye a presentar trastornos de ánimo y ansiedad en la etapa adulta.⁴⁸ Que corrobora que en la pubertad el cerebro es particularmente susceptible al estrés.⁴⁹

Respecto al género se ha descrito que existen diferencias en la reactividad del cortisol a estresores agudos.⁵⁰ Por lo que la diferencia entre mujeres y hombres puede ser un factor determinante en la incidencia de trastornos mentales. Además que el desarrollo puberal fuera de tiempo ya sea tardío o temprano a causa del estrés es otro factor de riesgo para el desarrollo de ansiedad y depresión en la juventud.⁵¹

En la pubertad hay diversos factores que pueden causar estrés como son: el abandono, la separación de padres, la muerte de familiares, el alcoholismo, el consumo de sustancias prohibidas, el abuso y la violencia. Además se ha reportado que una disciplina constante y severa está relacionada con niveles elevados de ansiedad juvenil.⁵¹ La APA ha reportado que los adolescentes y los adultos presentan patrones conductuales similares de estrés,⁵² por lo tanto, es erróneo pensar que los niños o adolescentes no experimentan estrés al igual que los adultos, de hecho lo experimentan y los efectos a largo plazo parecen ser peores debido a que durante la pubertad el eje HPA madura y se acompaña de cambios dramáticos en la reactividad a estresores.⁵³ Por lo que pueden durar más o incluso mantenerse cuando ya ha desaparecido el estímulo estresor. Un ejemplo claro de ello es un estudio en roedores realizado por Romeo et al 2006., que mostró que niveles en

sangre de ACTH y corticosterona de roedores adultos estresados regresan rápidamente a sus niveles basales después de un estrés agudo, pero cuando el mismo estresor se aplica en animales puberales a estos les toma considerablemente más tiempo en regresar a los niveles basales de corticosterona. Además, mientras que adultos expuestos a un mismo estrés repetidamente se habitúan a él, los puberales siguen mostrando picos de corticosterona más altos en la edad adulta⁵⁴ lo que favorece la vulnerabilidad a diferentes tipos de enfermedades.⁵⁵

5.2. Etapa prenatal

La exposición al estrés durante la vida fetal también genera un impacto importante en la susceptibilidad para el desarrollo de enfermedades como cáncer y autismo en niños,⁵⁶ ya que se ha descrito que la exposición al estrés causa alteraciones en la organización de los elementos neuronales del conectoma lo que favorece alteraciones neuro-comportamentales como son el trastorno por déficit de atención (TDAH), autismo, depresión, esquizofrenia y adicciones.⁵⁷ Un estudio llevado a cabo por Pallares y Antonelli, 2015,⁵⁸ mostraron que el estrés prenatal promueve cambios químicos cerebrales principalmente en las vías dopaminérgicas, originando un incremento en los receptores de dopamina D2 en áreas límbicas. Debido que el sistema dopaminérgico participa en la motivación, atención y capacidad de asociación, esto pudiera explicar la relación del estrés prenatal y las alteraciones en la motivación y la susceptibilidad a las adicciones.⁵⁹ Por otro lado, se ha reportado que en roedores el estrés prenatal genera una disminución de neuronas granulares del hipocampo de hembras pero no en machos⁶⁰ lo cual puede ser otra explicación del por qué hace más susceptible a las mujeres a la depresión en la etapa adulta. También el estrés prenatal ha sido asociado a alteraciones de la microbiota intestinal,⁶¹ la cual comienza tras el nacimiento y se ha descrito que está relacionada con actividades metabólicas, inmunidad contra agentes infecciosos y

regulación del sistema inmune, por lo que una alteración favorece un fallo multiorgánico, inflamación intestinal e incluso cáncer.⁶²

El estrés en la etapa prenatal, también ha sido vinculado con la obesidad, debido a que se ha reportado que niños de madres estresadas durante la gestación presentan sobrepeso u obesidad en la etapa adulta.⁶³ Esto puede deberse principalmente como consecuencia de los altos niveles de cortisol que alteran las funciones metabólicas.⁶⁴

Al respecto se puede indicar que el estrés maternal y el estrés en una etapa crítica del desarrollo como la prenatal, tienen un papel relevante en la salud, debido a que no solo han sido vinculados a la obesidad⁶⁵ sino con el desarrollo de ciertas enfermedades como la psoriasis,⁶⁶ asma,⁶⁷ depresión⁶⁰ y esquizofrenia.⁶⁸

6. El estrés y su participación en la salud

6.1. Inflamación y cáncer

El cuerpo humano tiene dos glándulas suprarrenales que están constituidas por dos estructuras diferentes que son la médula y la corteza suprarrenal, de esta última se secretan los mineralocorticoides y los glucocorticoides. Estas hormonas se sintetizan a partir del colesterol, y tienen una estructura química similar pero con funciones diferentes. En el grupo de los glucocorticoides encontramos diversas hormonas entre las que destacan el cortisol debido a que es el responsable del 95% de la actividad glucocorticoide.⁶⁴ En un principio se pensaba que los glucocorticoides estaban sólo involucrados en el metabolismo de la glucosa, de ahí su nombre. Sin embargo se sabe que participan en diversas funciones en el organismo debido a la localización de sus receptores específicos en casi todos los tejidos por lo cual de forma fisiológica normal participan en el metabolismo intermediario, en el sistema inmunitario, en la homeostasis del calcio y en otros sistemas endocrinos.⁶⁹

En ausencia de estrés los glucocorticoides también se liberan en el organismo, pero se modulan normalmente de manera circádica. Esto significa que los niveles

varían a lo largo de 24 horas, siendo altos durante la fase de luz cuando el individuo es activo y bajos durante la fase oscura cuando el individuo duerme.⁷⁰ Por lo que ésta evidencia nos indica que cuando los niveles circadianos se alteran también hay consecuencias en la salud del individuo y en los pronósticos relacionados al cáncer. La vinculación entre el estrés y cáncer ocurre través del proceso inflamatorio, debido a que se ha propuesto que las interleucinas pro inflamatorias interactúan con los diferentes sistemas como el endocrino, serotoninérgico, dopaminérgico y noradrenérgico quienes se encuentran involucrados en la respuesta que genera el estrés.⁷¹

Por ejemplo, un estudio reciente en mujeres con cáncer ovárico mostró que aquellas que tenían los niveles de cortisol elevados durante las fases oscuras mostraban mayor inflamación alrededor del tumor y además tenían mayor probabilidad de morir.⁷² Por el contrario, aquellas con niveles bajos durante las fases oscuras mostraban menos inflamación y menor probabilidad de muerte. Con base en los resultados anteriores podemos decir que niveles bajos de estrés resultan en menores niveles basales de cortisol y un mejor pronóstico para el paciente. (Figura 2).

En animales de laboratorio esta evidencia es más clara, por ejemplo, un estudio con ratones mostró que aquellos sometidos a estrés crónico (por inmovilización periódica a lo largo del día) tenían altos niveles basales de corticosterona y mayor probabilidad de desarrollar cáncer oral. Los ratones eran implantados experimentalmente con células cancerígenas y eran sometidos a estrés por restricción. Los animales estresados tuvieron tumores orales que crecieron más rápido y expresaban mayor nivel de metaloproteinasas-2 (MMPs2).⁷³ De esta forma las MMPs, pueden inducir el crecimiento celular, la inflamación y la angiogénesis en tumores. Asimismo, los corticosteroides incrementados y otras hormonas vinculadas al estrés como la adrenalina, y la noradrenalina pueden incrementar la actividad de las MMPs y además pueden facilitar la metástasis (e.g. observado

en cultivos de células de cáncer ovárico), lo cual parece ocurrir a través de la activación de receptores β -adrenérgicos presentes en dichas células cancerosas.⁷⁴ También es importante resaltar que la transcripción de las MMPs es inducida por interleucinas (IL) como la IL-1 e IL-6 que se producen en células involucradas en la respuesta inmune⁷⁵ y también se encuentran implicadas en la inflamación aguda y crónica.

Si bien es cierto que los glucocorticoides como el cortisol poseen un efecto anti-inflamatorio debido a que inducen una menor migración de leucocitos polimorfonucleares, monocitos y linfocitos hacia los sitios de lesión tisular e inhibir la síntesis de IL-1 y fosfolipasa A2,⁷⁶ también se ha encontrado que una secreción constante y excesiva produce una disminución de la respuesta inflamatoria, inmunidad celular y humoral facilitando el desarrollo de infecciones.

Así, estudios relacionados con estrés e inflamación, es el realizado por Hackett et al 2012., donde mostraron que el aislamiento social en adultos mayores produce estrés y favorece procesos inflamatorios mediados por la elevación de cortisol e IL-6,⁷⁷ efecto que se observa más en mujeres que en hombres.⁷⁸ El estrés psicosocial además de elevar los niveles en sangre de cortisol también eleva de manera paralela la expresión génica del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NFkB),⁷⁹ el cual participa en procesos inflamatorios crónicos que son fuertemente vinculados al desarrollo de cáncer^{80,81} e inmunosupresión.⁸² Por lo tanto, el estrés por aislamiento social pudiera tener el potencial de funcionar como un detonante de cáncer. Asimismo, el NFkB se ha reportado que junto con citocinas pro-inflamatorias favorecen la acumulación de especies reactivas del oxígeno (ERO)⁸³ las cuales se encuentran involucradas en el desarrollo, progresión y metástasis de diversos tipos de cáncer.⁸⁴⁻⁸⁸ Al

respecto las hormonas vinculadas con el estrés regulan e incrementan el metabolismo celular y las ERO,⁸⁹ además que el estado de ánimo se encuentra vinculado con la actividad enzimática antioxidante en el cáncer de ovario.⁸⁹

Por otro lado, estudios en roedores han mostrado la relación del estrés por aislamiento social en el desarrollo de cáncer de mama en ratas.⁹⁰ En ese estudio los autores inyectaron una dosis única del carcinógeno N-metil-N-nitrosurea (NMU) a ratas de 50 días de edad y las separaron en dos grupos, uno con contacto social y otro con aislamiento social para producir estrés. Tres meses después las ratas fueron sacrificadas y se analizaron los niveles de corticosterona en sangre y el tamaño de los tumores mamarios encontrados. Las ratas en aislamiento social expresaron casi el doble de corticosterona en sangre (>1000 ng/ml) que las ratas socializadas del grupo control (599 ng/ml). Además, las aisladas tuvieron 30% más tumores (fibroadenomas, carcinoma *in situ*, y carcinoma invasivo de ductos) con mayor volumen y con alta expresión de receptores a corticosteroides.⁹⁰ Esto sugiere que la respuesta neuroendócrina al estrés crónico por aislamiento conduce a tumores malignos y con peores pronósticos para el individuo. Se sabe que cuando un individuo es estresado crónicamente se produce secreción continua de hormonas del eje HPA y del SNA, lo cual disminuye la sensibilidad del sistema inmune a hormonas glucocorticoides.⁹¹ Esto resulta en una disminución del efecto anti-inflamatorio del cortisol, por lo que los procesos inflamatorios avanzan y empeoran la condición de los tejidos. Por ejemplo, en el tejido adiposo una secreción excesiva de glucocorticoides ejerce una lipólisis incrementada y una captación disminuida de la glucosa e incremento anormal en el depósito y distribución de grasa por exceso de cortisol.⁶⁹

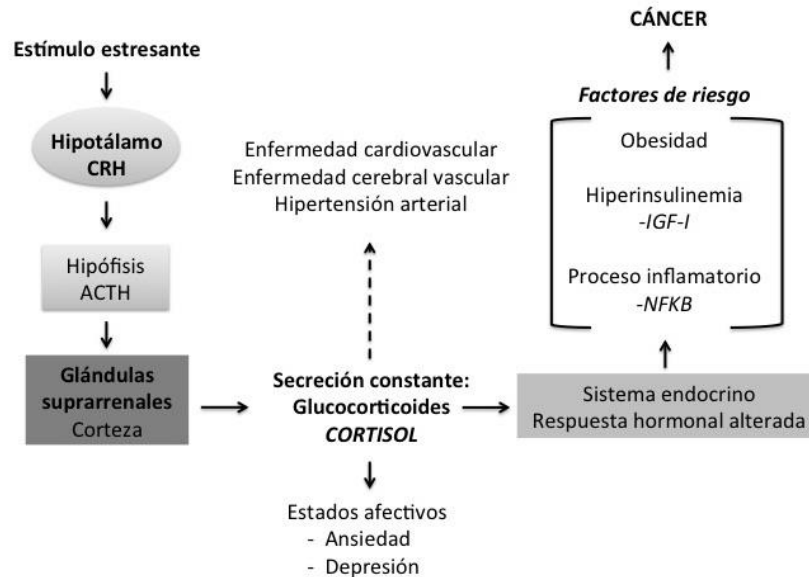


Figura 2. Respuesta neuroendócrina al estrés crónico. El exceso de glucocorticoides incrementa una respuesta hormonal alterada que favorece la hiperinsulinemia y obesidad, además existe una mayor actividad de citocinas que causan procesos inflamatorios que son considerados factores de riesgo para el desarrollo de diversos tipos de cáncer.

6.2. Obesidad

Se ha descrito que estresores crónicos favorecen alteraciones metabólicas como la obesidad y el síndrome metabólico.⁹² Por lo que el estrés ha sido asociado con el consumo excesivo de calorías por parte de personas que están sometidas a un estresor^{93,94} debido a que cuando se está constantemente estresado se generan anomalías en la homeostasis energética. En la obesidad hay un incremento en la actividad del eje HPA y el exceso en la secreción de cortisol que conduce a incrementos en la adiposidad central con complicaciones metabólicas.¹⁹ Un mecanismo propuesto es que los glucocorticoides al atravesar la barrera hematoencefálica influyen en la expresión de péptidos orexigénicos en el cerebro implicados en la regulación de la ingesta de alimentos que favorecen la ganancia de peso. (Figura. 3)^{2,95}

Existen señales periféricas que también se encuentran involucradas en la ingesta de alimentos, la cual se lleva a cabo por una hormona llamada Grelina (Ghr) que es

liberada principalmente por las células oxínticas del estómago,⁶⁴ aunque también es secretada en el núcleo arcuato del Hipotálamo (NAr), intestino, riñón y pulmón.⁹⁶ La Ghr ha sido vinculada con la ingesta debido a que se encuentra elevada en ayunas y disminuye después del consumo de alimentos lo que la involucra en la regulación de la ingesta y el peso corporal.⁹² Diversos estudios realizados por Patterson y cols^{92,97,98} han mostrado que la Ghr también es una hormona que se encuentra vinculada al estrés, esto debido a que ésta se libera en episodios de estrés tanto agudo como crónico y que niveles elevados de Ghr por estrés social están asociados con el incremento de la ingesta de alimentos especialmente ricos en carbohidratos, lo que favorece la ganancia de peso corporal.⁹⁸ Además que la Ghr juega un rol determinante en las adaptaciones metabólicas para completar las demandas energéticas exigidas en situaciones estresantes, pero elevaciones constantes de Ghr puede desencadenar disfunciones metabólicas de forma permanente.

Otra hormona que regula las señales de retroalimentación de la ingesta es la leptina, sintetizada principalmente en los adipocitos y sus niveles son directamente proporcionales a la cantidad de grasa que se encuentra en el cuerpo.⁹⁶ La leptina disminuye la ingesta de alimentos a diferencia de la Ghr. Su mecanismo de acción es en el cerebro, donde al llegar se une a sus receptores que se encuentran en el hipotálamo en las neuronas proopiomelanocortina (POMC) las cuales producen la hormona estimulante de melanocitos (α MSH) que actúa sobre los receptores melanocortínicos (MCR) quienes disminuyen la ingesta y aumentan el consumo energético.⁶⁴ Sin embargo factores como el estrés crónico disminuyen los niveles de leptina y ello favorecería la ingesta excesiva de alimentos,⁹⁹ puesto que los glucocorticoides bloquean el efecto de la leptina sobre los péptidos anorexígenicos.⁹⁶

Otros estudios han reportado que el exceso de glucocorticoides favorece el depósito anormal de grasa en el cuerpo concentrándose principalmente en el abdomen.⁶⁹ Por lo que la obesidad de tipo abdominal o central se asocia con alteraciones en la regulación del eje HPA.^{2,100}

No solo el estrés crónico puede perturbar la regulación del eje HPA sino también puede ser alterada por la IL-6^{101,102} que origina un incremento en la lipólisis que conlleva una acumulación de ácidos grasos circulantes que agravan el estado inflamatorio en la obesidad y que favorecen la resistencia a la insulina.^{101,103} Esta última se caracteriza por una inadecuada captación de glucosa lo que favorece la hiperinsulinemia, que también está asociada a una hiperfuncionalidad del eje HPA,

lo cual en conjunto conduce a alteraciones en la secreción de cortisol.¹⁰⁰

Dentro de las complicaciones metabólicas de la obesidad, se encuentra el síndrome metabólico caracterizado por presentar de manera constante resistencia a la insulina¹⁰⁴ y obesidad abdominal central.⁶⁹ Estudios han mostrado que en mujeres con obesidad central o abdominal, los niveles de cortisol libre están elevados en comparación con mujeres que mantienen un peso saludable. Además, se ha sugerido que en mujeres con este tipo de obesidad, el eje HPA se encuentra hiperactivado,¹⁰⁵ lo cual contribuye al síndrome metabólico. Además factores psicosociales como el estrés laboral parecen tener una estrecha relación con este síndrome.¹⁰⁶ Esto debido a que personas sometidas a éste muestran mayores índices de glucemia, hipertensión arterial, niveles elevados de triglicéridos y mayor prevalencia de obesidad de tipo abdominal.⁶⁹ Un dato importante de resaltar es que las personas que cuentan con algún apoyo social, muestran una disminución en los niveles de triglicéridos e hipertensión arterial. Panorama congruente con la tesis que propone que el estrés psicosocial repercute en la salud de las personas.

Por otro lado, hay estudios que vinculan al binomio estrés laboral y síndrome metabólico con las enfermedades cardiovasculares,^{107,108} debido a las características que ésta agrupa que van desde dislipidemia aterogénica, hipertensión, resistencia a la insulina y estados protrombóticos.^{109,110}

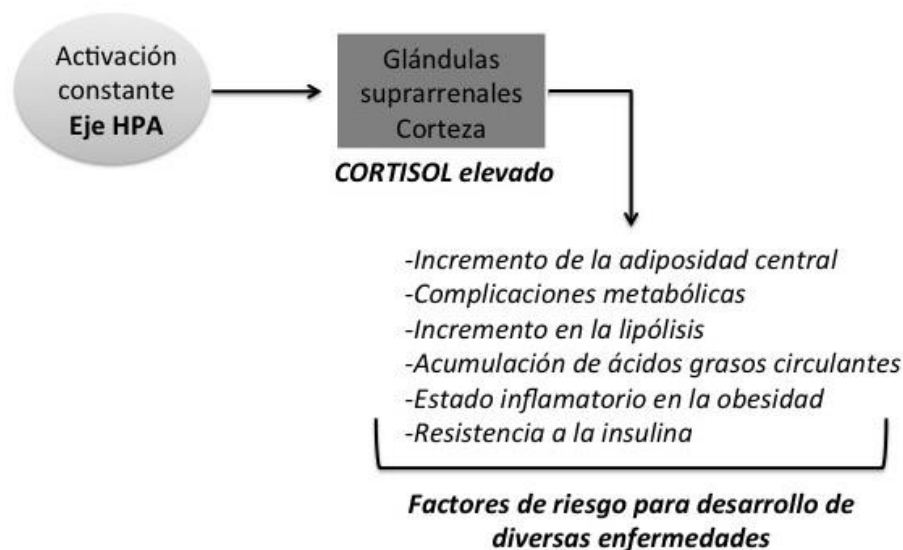


Figura 3. Fisiología del estrés, su implicación en la obesidad. El estrés desencadena la activación del eje HPA que origina una cascada de señales que favorecen la secreción de glucocorticoides como el cortisol que regula la entrada de energía y gasto energético, además el exceso de cortisol incrementa la adiposidad abdominal o central y origina complicaciones metabólicas que modifican la capacidad inmunitaria que contribuye a la respuesta inflamatoria. También ocasiona un incremento en la lipólisis, la acumulación de ácidos grasos circulantes, la resistencia a la insulina y participa en el estado inflamatorio subclínico en la obesidad.

6.3. Enfermedades cardiovasculares

Otro grupo de enfermedades vinculadas al estrés, son las enfermedades cardiovasculares. Su vinculación inicial se remonta en la presión arterial y el gasto cardíaco debido a que son uno de los principales mecanismos que se presentan en una situación de estrés.¹⁹ Cuando una persona se encuentra estresada se incrementa la frecuencia cardíaca y la presión arterial, lo que origina una mayor demanda de oxígeno para el corazón, el sistema nervioso libera catecolaminas como es la adrenalina que incrementa la respiración, el ritmo cardíaco y la resistencia vascular por lo que aumenta nuestra presión arterial, que a su vez es considerada un factor de riesgo en el grupo de enfermedades cardiovasculares o accidentes cerebrovasculares.¹¹¹ Respecto a los accidentes cerebrovasculares se ha reportado que durante el estrés agudo los vasos sanguíneos sufren disfunción endotelial, la cual es acompañada de una disminución de óxido nítrico, favoreciendo una trombofilia

exagerada.^{112,113} Se tiene evidencia que esta hipercoagulabilidad forma parte de la respuesta lucha o huida que se presenta en el estrés por lo que protegería a un organismo de un sangrado en caso de una lesión.¹¹⁴ Sin embargo estos coágulos que se forman en las arterias, pueden bloquear el flujo sanguíneo y el oxígeno, lo que predispone a un ataque cardíaco o un accidente cerebral.^{111,112} Se ha establecido que además de la presión arterial, otro factor de riesgo para los accidentes cerebrovasculares además de la presión arterial es el fibrinógeno.¹¹⁵ Una proteína plasmática sintetizada por el hígado, la cual participa entre otras cosas en la respuesta inflamatoria, pero una de sus funciones principales es la formación de coágulos de sangre.¹¹⁶ Además ha sido relacionada con el estrés, es decir, se ha reportado que el estrés favorece un incremento del fibrinógeno¹¹⁷ que además se asocia con una disfunción endotelial que a su vez es considerada una de las primeras manifestaciones del riesgo cardiovascular y la aterosclerosis.^{118,119}

Respecto a la enfermedad aterosclerótica se ha encontrado que hombres con estrés laboral tienen un riesgo mayor de desarrollarla,^{120,121} por lo que las personas con estrés crónico pueden presentar un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular que derive en la muerte, ya que la aterosclerosis es la causa más frecuente de la disminución del flujo sanguíneo coronario.⁶⁴ Esto se debe a que la aterosclerosis es una enfermedad donde se acumula debajo del endotelio una placa rica en colesterol, grasas y calcio presente en la sangre, estos depósitos son invadidos lentamente por tejido fibroso que se calcifica y se endurece provocando una constricción en los vasos sanguíneos con lo cual se restringe total o parcialmente el flujo sanguíneo abundante en oxígeno que irriga a los diferentes órganos de cuerpo.^{64,116} Pacientes con aterosclerosis y estrés crónico se encuentran más propensos a sufrir hipercoagulabilidad,¹¹⁴ lo que puede acelerar la aparición de un trombo donde se ha roto la placa aterosclerótica y entra en contacto directo con la sangre circulante por lo que puede desencadenar eventos tromboembólicos que originan la muerte.^{64,114} Por otro lado, también se ha propuesto que el estrés crónico y con depresión favorecen la aparición de aterosclerosis.¹²²⁻¹²⁵ Esta relación puede deberse a que personas depresivas y estresadas presentan una trombocitosis que puede contribuir tanto a la ruptura de la placa de ateroma y trombogénesis,^{126,127} además de una disfunción endotelial.¹²⁸⁻¹³⁰ Dicha evidencia podría explicar por qué se ha descrito que las personas estresadas y depresivas tienen un mayor riesgo de desarrollar alguna enfermedad cardiovascular.^{5,114,117,123,125,129,130}

6.4. Depresión

La depresión en la actualidad es considerada un problema de salud a nivel mundial por la elevada tasa de incidencia que presenta y los problemas que conlleva. La OMS la considera como la principal causa de discapacidad en el mundo.²⁹

Bajo dicho contexto, se ha planteado que una vida estresante conduce a trastornos

en el estado de ánimo^{131,132} como la ansiedad y la depresión.^{133,134} Sin embargo, la forma en cómo el estrés participa es confusa aunque existen algunas hipótesis que se pueden plantear para proponer un mecanismo de acción.

Para ello es importante indicar que el estrés agudo puede provocar disfunción en las sinapsis, por ejemplo se ha reportado que los glucocorticoides alteran el equilibrio de la amígdala al regular de manera negativa las neuronas glutamatérgicas y de manera positiva a las neuronas GABAérgicas.¹³¹ También se ha propuesto que el estrés conduce a alteraciones a nivel sináptico en la corteza prefrontal medial, caracterizado por liberación anormal en neurotransmisores como el GABA.¹³⁵ Por otra parte, se ha descrito que tanto en personas depresivas y estresadas existen trastornos fisiológicos causados por una desregulación enzimática en la producción y degradación de catecolaminas, hormonas y neurotransmisores^{136,137} que originan un incremento de la adrenalina, noradrenalina y la dopamina.¹³⁸ Por lo tanto, un incremento anormal de dopamina puede desencadenar psicosis y esquizofrenia.^{139,140}

En el estrés crónico la elevación de cortisol origina una sobreexposición de sus receptores desencadenando efectos excitotóxicos que producen atrofia dendrítica de las neuronas piramidales del hipocampo, posterior a esto se produce una progresiva hiposensibilización a los receptores a glucocorticoides lo que culmina en una alteración en la regulación de la actividad del eje HPA a causa de la disminución del efecto del cortisol el cual impide que se inhiba el eje, desencadenado una hiperreactividad del mismo.¹⁴¹ Es por ello que personas con estrés crónico y depresivas existe una hiperactividad del eje HPA, además que una secreción desmesurada y constante del cortisol afecta a diversas vías de neurotransmisores; dopaminérgica, noradrenérgica y serotoninérgica, vías involucradas en la depresión.¹⁴¹

Además el estrés y la depresión son asociados con el deterioro de la función inmunitaria, por ejemplo la IL-1 induce la

síntesis de la hormona liberadora de corticotropina en el hipotálamo que desencadena la activación de la cascada hormonal del estrés provocando una inmunosupresión¹⁴² por lo que se cree que favorece el desarrollo de enfermedades que van desde infecciones hasta cáncer.¹⁴³ Si bien se ha reportado que factores psicosociales como el presentar estrés crónico favorece a diversas enfermedades como la ansiedad y depresión, no se ha logrado establecer de manera clara si el estar deprimido favorece la susceptibilidad de cáncer. No obstante, estudios afirman una relación entre la depresión crónica y la ausencia de apoyo social como factores de riesgo en el desarrollo y progresión de algunos tipos de cáncer.^{144,145} Aunado a esto, se ha mostrado que pacientes con cáncer y que tienen apoyo social presentan un mejor pronóstico de la enfermedad en contraste con individuos que no lo tienen.¹⁴⁶ Pareciera entonces que la forma en cómo sobrellevamos ciertas situaciones estresantes influyen puntualmente en nuestra calidad de vida. Al respecto, el estrés parece presentarse de forma diferente entre mujeres y hombres, pues las mujeres son más susceptibles al estrés que los hombres y se piensa que es porque los hombres estresados parecen responder en menor grado con empatía y mayor egocentrismo lo que afecta su capacidad cognitiva de percibir los sentimientos y emociones de las otras personas. En cambio las mujeres parecen estar más atentas al comportamiento de los demás y por lo tanto más estresadas en comparación con los hombres.¹⁴⁷ Esto puede estar relacionado con lo que sucede en la depresión, pues también se ha registrado que las mujeres están más susceptibles a padecerla.¹⁴⁸

7. Conclusión

Es evidente la asociación entre el estrés y las diversas enfermedades que conlleva, especialmente en las etapas críticas del desarrollo humano ya que incrementa el riesgo de desarrollar padecimientos psicológicos así como problemas en el aprendizaje que repercuten en la edad adulta cuando se

manifiesta la ansiedad y depresión y que en consecuencia favorecen varias conductas de riesgo. Las respuestas biológicas hormonales alteradas por el estrés favorecen estados inflamatorios muchas veces detonantes en el desarrollo de ciertos tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares, obesidad e incluso reforzadores de la misma depresión, por lo que el estrés es sin lugar a dudas un factor de riesgo. Si bien el estrés *per se* no causa alguna enfermedad en concreto, es un fuerte coadyuvante de las complicaciones que conlleva el estar estresado de manera crónica. Sabemos que el estrés agudo es benéfico, ya que nos mantiene en alerta ante situaciones amenazantes para sobrevivir; sin embargo, la tensión constante y/o el estado de angustia generado por pensamientos equivocados donde nos sentimos constantemente amenazados y presionados por factores psicosociales, como es la presión laboral, social y emocional, causan cambios importantes en la actividad de diferentes sistemas a nivel endocrino e inmune. Por ello es importante que a través de la investigación científica se continúen explorando los mecanismos y las implicaciones del estrés psicosocial, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de las personas y del desarrollo humano en sus distintas etapas, el estrés debe ser considerado como un blanco terapéutico para prevenir las consecuencias que conlleva.

8. Conflicto de interés

Los autores declaramos no tener conflicto de interés

9. Financiamiento

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) de México por el apoyo otorgado a DHC (210442) a través del Programa de Repatriaciones. Doctorado en Investigaciones Cerebrales (No. 003236).

10. Referencias

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). title. Temas de salud 2015; Available from: http://www.who.int/topics/risk_factors/es/
2. Patterson ZR, Abizaid A. Stress induced obesity: lessons from rodent models of stress. *Front Neurosci* 2013 7: 130.
3. Molina-Jimenez T, Gutierrez-Garcia A, Hernández-Dominguez L, Contreras C. Estrés psicosocial: Algunos aspectos clínicos y experimentales. *anales de psicología* 2008 24: 353-360.
4. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. 1936. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998 10: 230-1.
5. Everson-Rose SA, Roetker NS, Lutsey PL, Kershaw KN, Longstreth WT, Jr., Sacco RL, Diez Roux AV, Alonso A. Chronic stress, depressive symptoms, anger, hostility, and risk of stroke and transient ischemic attack in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Stroke* 2014 45: 2318-23.
6. Dallman MF, Pecoraro N, Akana SF, La Fleur SE, Gomez F, Houshyar H, Bell ME, Bhatnagar S, Laugero KD, Manalo S. Chronic stress and obesity: a new view of "comfort food". *P NATL ACAD SCI USA* 2003 100: 11696-701.
7. Spiegelman D, Wegman DH. Occupation-related risks for colorectal cancer. *JNCI-NATL CANCER I* 1985 75: 813-21.
8. Courtney JG, Longnecker MP, Peters RK. Psychosocial aspects of work and the risk of colon cancer. *Epidemiology* 1996 7: 175-81.
9. Courtney JG, Longnecker MP, Theorell T, Gerhardsson de Verdier M. Stressful life events and the risk of colorectal cancer. *Epidemiology* 1993 4: 407-14.
10. Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE. Psychological stress and disease. *JAMA-AM MED ASSOC* 2007 298: 1685-7.
11. Shina KJ, Lee YJ, Suh PG, Yang YR, Park S, Follo MY, Cocco L, Ryu SH. Molecular Mechanisms Underlying Psychological Stress and Cancer. *Curr Pharm Des* 2016 22: 2389-2402.
12. Dedovic K, Duchesne A, Andrews J, Engert V, Pruessner JC. The brain and the stress axis: the neural correlates of cortisol regulation in response to stress. *Neuroimage* 2009 47: 864-71.
13. Reiche EM, Morimoto HK, Nunes SM. Stress and depression-induced immune dysfunction: implications for the development and progression of cancer. *INT REV PSYCHIATR* 2005 17: 515-27.
14. Hori H, Teraishi T, Sasayama D, Hattori K, Hashikura M, Higuchi T, Kunugi H. Relationship of temperament and character with cortisol reactivity to the combined dexamethasone/CRH test in depressed outpatients. *J AFFECT DISORDERS* 2013 147: 128-36.
15. Keenan K, Hipwell AE. Preadolescent clues to understanding depression in girls. *CLIN CHILD FAM PSYCH* 2005 8: 89-105.
16. Organización Internacional del Trabajo (OIT). Panorama Laboral 2015 de América Latina y el Caribe. Lima, Perú. 2015.
17. American Psychological Association (APA), Stress in America: The impact of discrimination, in Stress in America Survey, (APA) APA, Editor. 2016, American Psychological Association. p. 27.
18. Houtman I, Jettinghoff K, Cedillo L title. 2008. 5, 41. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43770/1/9789243591650_spa.pdf

19. Armario P. Estrés y enfermedad cardiovascular. Hipertensión 2008 25: 23-34.
20. Organización Mundial de la Salud (OMS). title. 2012; Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/es/.
21. American Psychological Association (APA). title. 2016; Available from: <http://www.apa.org/centrodeapoyo/tipos.aspx>.
22. Kruk J, Aboul-Enein HY. Psychological stress and the risk of breast cancer: a case-control study. Cancer Detect Prev 2004 28: 399-408.
23. Organización Mundial de la Salud (OMS). title. 2015; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>.
24. Campbell JA, Walker RJ, Egede LE. Associations Between Adverse Childhood Experiences, High-Risk Behaviors, and Morbidity in Adulthood. Am J Prev Med 2015.
25. Bellis MA, Hughes K, Leckenby N, Jones L, Baban A, Kachaeva M, Povilaitis R, Pudule I, Qirjako G, Ulukol B, Raleva M, Terzic N. title. 2014 [cited 92 (9); 621-696]. Available from: <http://www.who.int/bulletin/volumes/92/9/13-129247-ab/es/>.
26. Klatzkin RR, Gaffney S, Cyrus K, Bigus E, Brownley KA. Stress-induced eating in women with binge-eating disorder and obesity. Biol Psychol 2016.
27. Herrera-Covarrubias D, Coria-Avila G, Fernández-Pomares C, Aranda-Abreu G, Manzo Denes J, Hernández M. La obesidad como factor de riesgo en el desarrollo de cáncer. Rev Peru Med Exp Salud Publica 2015 32: 766-76.
28. Eurobarómetro de la Comisión Europea. title. 2014; Available from: http://ec.europa.eu/public_opinion/flash/fl_398_sum_en.pdf.
29. Organización mundial de la Salud (OMS). title. 2017; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>.
30. Martínez C. title. 2008 [cited 2016; Available from: https://http://www.fundacionmapfre.org/documentacion/publico/es/catalogo_imagenes/grupo.cmd?path=1053992.
31. Argolo DF, Iyengar NM, Hudis CA. Obesity and Cancer: Concepts and Challenges. Indian J Surg Oncol 2015 6: 390-8.
32. Reyes BA, Zitnik G, Foster C, Van Bockstaele EJ, Valentino RJ. Social Stress Engages Neurochemically-Distinct Afferents to the Rat Locus Coeruleus Depending on Coping Strategy. eNeuro 2015 2.
33. Zitnik GA, Curtis AL, Wood SK, Arner J, Valentino RJ. Adolescent Social Stress Produces an Enduring Activation of the Rat Locus Coeruleus and Alters its Coherence with the Prefrontal Cortex. Neuropsychopharmacology 2016 41: 1376-85.
34. Stead EA, Jr. Cognitive brain death: the major ethical issue of our time. J Med Assoc Ga 1990 79: 814-5.
35. Duval F, González F, Rabia H. Neurobiology of stress. Rev Chil Neuro-Psiquiat 2010 48: 307-318.
36. Mucio J. La neuroquímica del estrés y el papel de los péptidos opiodes. REB 2007 26: 121-128.
37. Belloch A, Sandín B, F. R. Manual de Psicopatología. McGRAW-HILL/INTERAMERICANA. Spain. 2009.

38. Fusté-Escolano A. Capítulo dos. Comportamiento y salud. En: Oblitas-Guadalupe L, Psicología de la Salud y calidad de vida. CENGAGE Learning 2010. 643.
39. Association AP. DSM-IV: manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Ed. Masson. 1995.
40. American Psychological Association (APA). title. 2016 [cited 2017; Available from: <http://www.apa.org/helpcenter/stress-kinds.aspx>.
41. van Honk J, Bos PA, Terburg D, Heany S, Stein DJ. Neuroendocrine models of social anxiety disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 2015 17: 287-93.
42. Colich NL, Kircanski K, Foland-Ross LC, Gotlib IH. HPA-axis reactivity interacts with stage of pubertal development to predict the onset of depression. *PSYCHONEUROENDOCRINO* 2015 55: 94-101.
43. Green MR, Nottrodt RE, Simone JJ, McCormick CM. Glucocorticoid receptor translocation and expression of relevant genes in the hippocampus of adolescent and adult male rats. *Psychoneuroendocrinology* 2016 73: 32-41.
44. Johnson SB, Riley AW, Granger DA, Riis J. The science of early life toxic stress for pediatric practice and advocacy. *Pediatrics* 2013 131: 319-27.
45. Moskow DM, Addington J, Bearden CE, Cadenhead KS, Cornblatt BA, Heinssen R, Mathalon DH, McGlashan TH, Perkins DO, Seidman LJ, Tsuang MT, Cannon TD, Woods SW, Walker EF. The relations of age and pubertal development with cortisol and daily stress in youth at clinical risk for psychosis. *Schizophren Res* 2016 172: 29-34.
46. Puralewski R, Vasilakis G, Seney ML. Sex-related factors influence expression of mood-related genes in the basolateral amygdala differentially depending on age and stress exposure. *Biol Sex Differ* 2016 7: 2-16.
47. Malter Cohen M, Jing D, Yang RR, Tottenham N, Lee FS, Casey BJ. Early-life stress has persistent effects on amygdala function and development in mice and humans. *P NATL ACAD SCI USA* 2013 110: 18274-8.
48. Loi M, Mossink JC, Meerhoff GF, Den Blaauwen JL, Lucassen PJ, Joels M. Effects of early-life stress on cognitive function and hippocampal structure in female rodents. *Neuroscience* 2017 342: 101-119.
49. Holder MK, Blaustein JD. Puberty and adolescence as a time of vulnerability to stressors that alter neurobehavioral processes. *Front Neuroendocrinol* 2014 35: 89-110.
50. Kirschbaum C, Wust S, Hellhammer D. Consistent sex differences in cortisol responses to psychological stress. *Psychosom Med* 1992 54: 648-57.
51. Winer JP, Parent J, Forehand R, Breslend NL. Interactive Effects of Psychosocial Stress and Early Pubertal Timing on Youth Depression and Anxiety: Contextual Amplification in Family and Peer Environments. *J Child Fam Stud* 2016 25: 1375-1384.
52. American Psychological Association (APA). title. 2013; Available from: <http://www.apa.org/news/press/releases/2014/02/estres-adolescentes.aspx>.
53. McCormick C, Mathews I, Thomas C, Waters P. Investigations of HPA function and the enduring consequences of stressors in adolescence in animal models. *BRAIN COGNITION* 2010 72: 73-85.
54. Romeo RD, Bellani R, Karatsoreos IN, Chhwa N, Vernov M, Conrad CD, McEwen

- BS. Stress history and pubertal development interact to shape hypothalamic-pituitary-adrenal axis plasticity. *Endocrinology* 2006 147: 1664-74.
55. Pagliaccio D, Luby JL, Bogdan R, Agrawal A, Gaffrey MS, Belden AC, Botteron KN, Harms MP, Barch DM. HPA axis genetic variation, pubertal status, and sex interact to predict amygdala and hippocampus responses to negative emotional faces in school-age children. *Neuroimage* 2015 109: 1-11.
56. Golfenshtein N, Srulovici E, Medoff-Cooper B. Investigating Parenting Stress across Pediatric Health Conditions - A Systematic Review. *Issues Compr Pediatr Nurs* 2015: 1-49.
57. Scheinost D, Sinha R, Cross SN, Kwon SH, Sze G, Constable RT, Ment LR. Does prenatal stress alter the developing connectome? *Pediatr Res* 2017 81: 214-226.
58. Pallares ME, Antonelli MC. Hormonal modulation of catecholaminergic neurotransmission in a prenatal stress model. *Adv Neurobiol* 2015 10: 45-59.
59. Teicher MH, Samson JA, Anderson CM, Ohashi K. The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity. *Nat Rev Neurosci* 2016 17: 652-66.
60. Schmitz C, Rhodes ME, Bludau M, Kaplan S, Ong P, Ueffing I, Vehoff J, Korr H, Frye CA. Depression: reduced number of granule cells in the hippocampus of female, but not male, rats due to prenatal restraint stress. *Mol Psychiatry* 2002 7: 810-3.
61. Gur TL, Shay L, Palkar AV, Fisher S, Varaljay VA, Dowd S, Bailey MT. Prenatal stress affects placental cytokines and neurotrophins, commensal microbes, and anxiety-like behavior in adult female offspring. *Brain Behav Immun* 2016 In press.
62. Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutr Hosp* 2007 22.
63. Hohwu L, Zhu JL, Graversen L, Li J, Sorensen TI, Obel C. Prenatal parental separation and body weight, including development of overweight and obesity later in childhood. *PLoS One* 2015 10: e0119138.
64. Hall J, Guyton A. Equilibrio energético; regulación prandial; obesidad y ayuno; vitaminas y minerales. En: Hall J, Tratado de fisiología médica. Elsevier Saunders 2011. 1092.
65. Duchesne A, Liu A, Jones SL, Laplante DP, King S. Childhood body mass index at 5.5 years mediates the effect of prenatal maternal stress on daughters' age at menarche: Project Ice Storm. *J DEV ORIG HLTH DIS* 2016: 1-10.
66. Liu X, Chen J, Olsen J, Schlunssen V, Momen N, Li J. Prenatal exposure to maternal bereavement and offspring psoriasis: a Danish nationwide cohort study. *British journal of Dermatology* 2016 176: 559-666.
67. Kozyrskyj AL, Letourneau NL, Kang LJ, Salmani M. Associations between postpartum depressive symptoms and childhood asthma diminish with child age. *Clin Exp Allergy* 2016 47: 324-330.
68. Bale TL. Lifetime stress experience: transgenerational epigenetics and germ cell programming. *Dialogues Clin Neurosci* 2014 16: 297-305.
69. Carrol B, Aron C, Findling J, Tyrrel B. Glucocorticoides y andrógenos suprarrenales. En: Gardner D and D Shoback, *Endocrinología básica y clínica*. McGrawHill 2012. 878.

70. Streeten DH, Anderson GH, Jr., Dalakos TG, Seeley D, Mallov JS, Eusebio R, Sunderlin FS, Badawy SZ, King RB. Normal and abnormal function of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in man. *Endocr Rev* 1984 5: 371-94.
71. Sánchez P, Sánchez J, De Lamo M, Salvador A. Relación entre estrés y depresión en varones con cáncer metastásico. Estudio Preliminar. *CM de Psicobioquímica* 2013 2: 14-25.
72. Schrepf A, Thaker PH, Goodheart MJ, Bender D, Slavich GM, Dahmouch L, Penedo F, DeGeest K, Mendez L, Lubaroff DM, Cole SW, Sood AK, Lutgendorf SK. Diurnal cortisol and survival in epithelial ovarian cancer. *Psychoneuroendocrinology* 2015 53: 256-67.
73. Xie H, Li C, He Y, Griffin R, Ye Q, Li L. Chronic stress promotes oral cancer growth and angiogenesis with increased circulating catecholamine and glucocorticoid levels in a mouse model. *Oral Oncol* 2015 57: 991-997.
74. Sood AK, Bhatti R, Kamat AA, Landen CN, Han L, Thaker PH, Li Y, Gershenson DM, Lutgendorf S, Cole SW. Stress hormone-mediated invasion of ovarian cancer cells. *Clin Cancer Res* 2006 12: 369-75.
75. Coronato S, Laguens G, Di Girolamo V. Rol de las metaloproteínas y sus inhibidores en patología tumoral. *Medicina (Buenos Aires)* 2012 72: 495-502.
76. Dorantes-Cuellar A, Martínez-Sibaja C, Guzmán-Blanco A. *Endocrinología clínica*. 4 ed. Manual Moderno. 2012.
77. Hackett RA, Hamer M, Endrighi R, Brydon L, Steptoe A. Loneliness and stress-related inflammatory and neuroendocrine responses in older men and women. *Psychoneuroendocrinology* 2012 37: 1801-9.
78. Engler H, Benson S, Wegner A, Spreitzer I, Schedlowski M, Elsenbruch S. Men and women differ in inflammatory and neuroendocrine responses to endotoxin but not in the severity of sickness symptoms. *Brain Behav Immun* 2015 52: 18-26.
79. Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M, Rohleder N, Humpert PM, Petrov D, Ferstl R, von Eynatten M, Wendt T, Rudofsky G, Joswig M, Morcos M, Schwaninger M, McEwen B, Kirschbaum C, Nawroth PP. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *P NATL ACAD SCI USA* 2003 100: 1920-5.
80. Afrasiabi K, Zhou YH, Fleischman A. Chronic inflammation: is it the driver or is it paving the road for malignant transformation? *Genes Cancer* 2015 6: 214-9.
81. Lu T, Stark GR. NF-kappaB: Regulation by Methylation. *Cancer Res* 2015 75: 3692-5.
82. Nagabhushan M, Mathews HL, Witek-Janusek L. Aberrant nuclear expression of AP-1 and NFkappaB in lymphocytes of women stressed by the experience of breast biopsy. *Brain Behav Immun* 2001 15: 78-84.
83. Debelec-Butuner B, Alapinar C, Varisli L, Erbaykent-Tepedelen B, Hamid SM, Gonen-Korkmaz C, Korkmaz KS. Inflammation-mediated abrogation of androgen signaling: an in vitro model of prostate cell inflammation. *Mol Carcinog* 2014 53: 85-97.
84. Reddy KB, Nabha SM, Atanaskova N. Role of MAP kinase in tumor progression and invasion. *Cancer Metastasis Rev* 2003 22: 395-403.
85. Yu JH, Kim H. Oxidative stress and cytokines in the pathogenesis of pancreatic cancer. *J Cancer Prev* 2014 19: 97-102.

86. Shalpour S, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil. *J Clin Invest* 2015 125: 3347-55.
87. Sander CS, Chang H, Hamm F, Elsner P, Thiele JJ. Role of oxidative stress and the antioxidant network in cutaneous carcinogenesis. *Int J Dermatol* 2004 43: 326-35.
88. Camhi SL, Lee P, Choi AM. The oxidative stress response. *New Horiz* 1995 3: 170-82.
89. Bayer JL, Spitz DR, Christensen D, McCormick ML, Farley D, DeGeest K, Damoush L, Aust S, Sood AK, Lutgendorf SK. Biobehavioral and neuroendocrine correlates of antioxidant enzyme activity in ovarian carcinoma. *Brain Behav Immun* 2015 50: 58-62.
90. De la Roca-Chiapas JM, Barbosa-Sabanero G, Martinez-Garcia JA, Martinez-Soto J, Ramos-Frausto VM, Gonzalez-Ramirez LP, Nowack K. Impact of stress and levels of corticosterone on the development of breast cancer in rats. *Psychol Res Behav Manag* 2016 9: 1-6.
91. Miller GE, Cohen S, Ritchey AK. Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. *Health Psychol* 2002 21: 531-41.
92. Patterson ZR, Khazall R, Mackay H, Anisman H, Abizaid A. Central ghrelin signaling mediates the metabolic response of C57BL/6 male mice to chronic social defeat stress. *Endocrinology* 2013 154: 1080-91.
93. Tate EB, Spruijt-Metz D, Pickering TA, Pentz MA. Two facets of stress and indirect effects on child diet through emotion-driven eating. *Eat Behav* 2015 18: 84-90.
94. Isasi CR, Parrinello CM, Jung MM, Carnethon MR, Birnbaum-Weitzman O, Espinoza RA, Penedo FJ, Perreira KM, Schneiderman N, Sotres-Alvarez D, Van Horn L, Gallo LC. Psychosocial stress is associated with obesity and diet quality in Hispanic/Latino adults. *Ann Epidemiol* 2015 25: 84-9.
95. Strack AM, Sebastian RJ, Schwartz MW, Dallman MF. Glucocorticoids and insulin: reciprocal signals for energy balance. *Am J Physiol* 1995 268: R142-9.
96. González Hita M, Ambrosio K, S. S. Regulación neuroendócrina del hambre, la saciedad y mantenimiento del balance energético. *Investigación en Salud* 2006 8: 191-200.
97. Patterson ZR, Ducharme R, Anisman H, Abizaid A. Altered metabolic and neurochemical responses to chronic unpredictable stressors in ghrelin receptor-deficient mice. *Eur J Neurosci* 2010 32: 632-9.
98. Patterson ZR, Parno T, Isaacs AM, Abizaid A. Interruption of ghrelin signaling in the PVN increases high-fat diet intake and body weight in stressed and non-stressed C57BL/6J male mice. *Front Neurosci* 2013 7: 167.
99. Finger BC, Dinan TG, Cryan JF. The temporal impact of chronic intermittent psychosocial stress on high-fat diet-induced alterations in body weight. *Psychoneuroendocrinology* 2012 37: 729-41.
100. Rosmond R, Dallman MF, Bjorntorp P. Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 83: 1853-9.
101. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity,

- stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000 148: 209-14.
102. Na YK, Hong HS, Lee WK, Kim YH, Kim DS. Increased methylation of interleukin 6 gene is associated with obesity in Korean women. *Mol Cells* 2015 38: 452-6.
 103. Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Catalán V, Frühbeck G. Papel del tejido adiposo en la inflamación asociada a la obesidad. *Revista Española de Obesidad* 2008 6: 264-279.
 104. Bjorntorp P. Behavior and metabolic disease. *Int J Behav Med* 1996 3: 285-302.
 105. Álvarez-Castro P, Sangiao-Alvarellos S, Brandón-Sandá I, Cordido F. Endocrine function in obesity. *Endocrinol Nutr.* 2011 58: 422-432.
 106. Hwang WJ, Lee CY. Effect of psychosocial factors on metabolic syndrome in male and female blue-collar workers. *Jpn J Nurs Sci* 2014 11: 23-34.
 107. Siegrist J, Peter R, Cremer P, Seidel D. Chronic work stress is associated with atherogenic lipids and elevated fibrinogen in middle-aged men. *J Intern Med* 1997 242: 149-56.
 108. Brunner EJ, Marmot MG, Nanchahal K, Shipley MJ, Stansfeld SA, Juneja M, Alberti KG. Social inequality in coronary risk: central obesity and the metabolic syndrome. Evidence from the Whitehall II study. *Diabetologia* 1997 40: 1341-9.
 109. Chandola T, Brunner E, Marmot M. Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study. *BMJ BRIT MED J* 2006 332: 521-5.
 110. Rodríguez Armida M, Rodríguez Weber F. Riesgo protrombótico. *Med Int Mex* 2011 27: 281-283.
 111. Texas Heart Institute. title. 2016 [cited 2017; Available from: <http://www.texasheart.org/HIC/Topics/HS mart/riskfact.cfm>.
 112. Kotlega D, Golab-Janowska M, Masztalewicz M, Ciecwiez S, Nowacki P. The emotional stress and risk of ischemic stroke. *Neurol Neurochir Pol* 2016 50: 265-70.
 113. von Kanel R, Mills PJ, Fainman C, Dimsdale JE. Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: a biobehavioral pathway to coronary artery disease? *Psychosom Med* 2001 63: 531-44.
 114. Austin AW, Wissmann T, von Kanel R. Stress and hemostasis: an update. *Semin Thromb Hemost* 2013 39: 902-12.
 115. Qizilbash N. Fibrinogen and cerebrovascular disease. *Eur Heart J* 1995 16 Suppl A: 42-5; discussion 45-6.
 116. Ganong W. Fisiología Médica. 12 ed. El Manual Moderno. México. 1990 714.
 117. Ellins EA, Rees DA, Deanfield JE, Steptoe A, Halcox JP. Increased fibrinogen responses to psychophysiological stress predict future endothelial dysfunction implications for cardiovascular disease? *Brain Behav Immun* 2017 60: 233-239.
 118. Toros H, Castellanos D, Fernández-Britto J. Fibrinógeno y riesgo trombótico cardiovascular: algunas reflexiones. *Rev Cubana Invest Biomed* 2005;24(3) 2005 24.
 119. Badimón L, Martínez-González J. Disfunción endotelial. *Rev Esp Cardiol* 2006 6: 21-30.
 120. Nordstrom CK, Dwyer KM, Merz CN, Shircore A, Dwyer JH. Work-related stress and early atherosclerosis. *Epidemiology* 2001 12: 180-5.

121. Hintsanen M, Kivimäki M, Elovainio M, Pulkki-Raback L, Keskivaara P, Juonala M, Raitakari OT, Keltikangas-Järvinen L. Job strain and early atherosclerosis: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Psychosom Med* 2005 67: 740-7.
122. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005 45: 637-51.
123. Jiang W, Babyak MA, Rozanski A, Sherwood A, O'Connor CM, Waugh RA, Coleman RE, Hanson MW, Morris JJ, Blumenthal JA. Depression and increased myocardial ischemic activity in patients with ischemic heart disease. *Am Heart J* 2003 146: 55-61.
124. Krantz DS, Santiago HT, Kop WJ, Bairey Merz CN, Rozanski A, Gottdiener JS. Prognostic value of mental stress testing in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999 84: 1292-7.
125. Carney RM, Freedland KE, Miller GE, Jaffe AS. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. *J Psychosom Res* 2002 53: 897-902.
126. Strike PC, Magid K, Brydon L, Edwards S, McEwan JR, Steptoe A. Exaggerated platelet and hemodynamic reactivity to mental stress in men with coronary artery disease. *Psychosom Med* 2004 66: 492-500.
127. Reid GJ, Seidelin PH, Kop WJ, Irvine MJ, Strauss BH, Nolan RP, Lau HK, Yeo EL. Mental-stress-induced platelet activation among patients with coronary artery disease. *Psychosom Med* 2009 71: 438-45.
128. Rajagopalan S, Brook R, Rubenfire M, Pitt E, Young E, Pitt B. Abnormal brachial artery flow-mediated vasodilation in young adults with major depression. *Am J Cardiol* 2001 88: 196-198.
129. Grenon SM, Owens CD, Alley H, Perez S, Whooley MA, Neylan TC, Aschbacher K, Gasper WJ, Hilton JF, Cohen BE. Posttraumatic Stress Disorder Is Associated With Worse Endothelial Function Among Veterans. *J Am Heart Assoc* 2016 5: 1-7.
130. Seligman F, Nemeroff CB. The interface of depression and cardiovascular disease: therapeutic implications. *ANN NY ACAD SCI* 2015 1345: 25-35.
131. Wang GY, Zhu ZM, Cui S, Wang JH. Glucocorticoid Induces Incoordination between Glutamatergic and GABAergic Neurons in the Amygdala. *PLoS One* 2016 11: e0166535.
132. Creedy DK, Sidebotham M, Gamble J, Pallant J, Fenwick J. Prevalence of burnout, depression, anxiety and stress in Australian midwives: a cross-sectional survey. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017 17: 13.
133. Agid O, Kohn Y, Lerer B. Environmental stress and psychiatric illness. *Biomed Pharmacother* 2000 54: 135-41.
134. Paykel ES. Stress and affective disorders in humans. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001 6: 4-11.
135. Ma K, Xu A, Cui S, Sun MR, Xue YC, Wang JH. Impaired GABA synthesis, uptake and release are associated with depression-like behaviors induced by chronic mild stress. *TRANSL PSYCHIAT* 2016 6: e910.
136. Peacock BN, Scheiderer DJ, Kellermann GH. Biomolecular aspects of depression: A retrospective analysis. *COMPR PSYCHIAT* 2016 73: 168-180.

137. Pochigaeva K, Druzhkova T, Yakovlev A, Onufriev M, Grishkina M, Chepelev A, Guekht A, Gulyaeva N. Hair cortisol as a marker of hypothalamic-pituitary-adrenal Axis activity in female patients with major depressive disorder. *Metab Brain Dis* 2017 32: 577-583.
138. Lechin F, Van der Dijs B, Benaim M. Stress versus depression. *PROG NEURO-PSYCHOPH* 1996 20: 899-950.
139. Egerton A, Howes OD, Houle S, McKenzie K, Valmaggia LR, Bagby MR, Tseng HH, Bloomfield MA, Kenk M, Bhattacharyya S, Suridjan I, Chaddock CA, Winton-Brown TT, Allen P, Rusjan P, Remington G, Meyer-Lindenberg A, McGuire PK, Mizrahi R. Elevated Striatal Dopamine Function in Immigrants and Their Children: A Risk Mechanism for Psychosis. *SCHIZOPHRENIA BULL* 2017 43: 293-301.
140. Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, Murray RM. The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *BIOL PSYCHIAT* 2017 81: 9-20.
141. Martino P. An analysis of the close relationships between stress and depression from the psychoneuroendocrinological perspective. Cortisol's central role. *CPNS* 2014 8: 60-75.
142. Sánchez P, Sánchez J, Lamo M, Peiró G. Psicobioquímica (Estrés, ansiedad y depresión) en fibromialgia CM de Psicobioquímica 2014 3: 55-68.
143. Connor TJ, Leonard BE. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life Sci* 1998 62: 583-606.
144. Spiegel D, Giese-Davis J. Depression and cancer: mechanisms and disease progression. *Biol Psychiatry* 2003 54: 269-82.
145. Chida Y, Hamer M, Wardle J, Steptoe A. Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? *Nat Clin Pract Oncol* 2008 5: 466-75.
146. Tanyi Z, Szluha K, Nemes L, Kovacs S, Bugar A. Positive consequences of cancer: exploring relationships among posttraumatic growth, adult attachment, and quality of life. *Tumori* 2015 101: 223-31.
147. Tomova L, von Dawans B, Heinrichs M, Silani G, Lamm C. Is stress affecting our ability to tune into others? Evidence for gender differences in the effects of stress on self-other distinction. *Psychoneuroendocrinology* 2014 43: 95-104.
148. Gaviria S. ¿Por qué las mujeres se deprimen más que los hombres? *Rev Colombiana de Psiquiatría* 2009 38: 316-324.