

RESPUESTA AL ESTRÉS ACTUALIDADES EN EL EJE PSICO-NEURO-INMUNO- ENDOCRINO EN ENFERMEDADES AGUDAS Y CRÓNICAS.

**Dr. Carlos Alberto Arnaud Gil. Psiquiatra de Enlace (INCMNSZ)-Autor
Dra. Judith González Sánchez. Psiquiatra de Enlace (INCMNSZ)-Revisora**

Introducción:

El término estrés denota el efecto de estímulos aversivos que perturban la homeostasis sobre las constantes fisiológicas y la conducta de los seres vivos. La respuesta al estrés está controlada por el sistema nervioso central y los tres sistemas encargados de mantener la homeostasis: nervioso autónomo, endocrino e inmune. Los efectos del estrés sobre el funcionamiento inmune están mediados por los glucocorticoides y las catecolaminas, adrenalina y noradrenalina. Las hormonas que se liberan durante la exposición del organismo al estrés pueden incidir sobre el inicio y curso de las enfermedades y prolongar el tiempo de tratamiento, con lo que aumentarían los costos sociales y económicos de la enfermedad y su tratamiento.

Antecedentes históricos

En 1936 Hans Selye introdujo el término estrés al campo de las ciencias biológicas para denotar un síndrome producido por diversos agentes nocivos, cuya finalidad era promover la adaptación del organismo a su medio cambiante (Selye H. 1936). Actualmente el concepto estrés denota la relación que existe entre estímulos aversivos que perturban la homeostasia del organismo y las respuestas fisiológicas y conductuales del organismo ante la estimulación aversiva (Kim y Diamond 2002).

Los trabajos de Selye demostraron como el estrés disminuye la salud y lleva a afección glandular. Selye se dio cuenta del rol de la respuesta al estrés y es considerado el primero en demostrar la existencia de una enfermedad que incide en el estrés, al que llamo "síndrome de estrés o síndrome de adaptación general", este síndrome involucra una respuesta sistémica.

Descrito en tres etapas:

- Primera etapa donde existe una reacción de alarma, ya sea física o emocional. El organismo responde (liberación de sustancias desde la corteza adrenal, úlceras y sangrado en estómago, disminución en el tamaño del timo, ganglios linfáticos y bazo).
- Segunda etapa donde después de días en una fase de resistencia, el organismo pareciera adaptarse al estrés y los niveles de hormonas regresan a estado basales.
- Tercera etapa conocida como fase exhaustiva, la adaptación es nula, el estrés reaparece, las defensas inmunológicas se encuentran bajas, glándulas y órganos han aumentado su actividad.

De acuerdo a estas teorías una persona enferma deberá de evitar en todo momento el estrés y conservar la fuerza para combatir a la enfermedad primaria. El estrés

por sí mismo no es una enfermedad, si no un estado que en el largo plazo puede ocasionar graves problemas de salud (Huerta y cols, 2006).

Formas de afrontamiento:

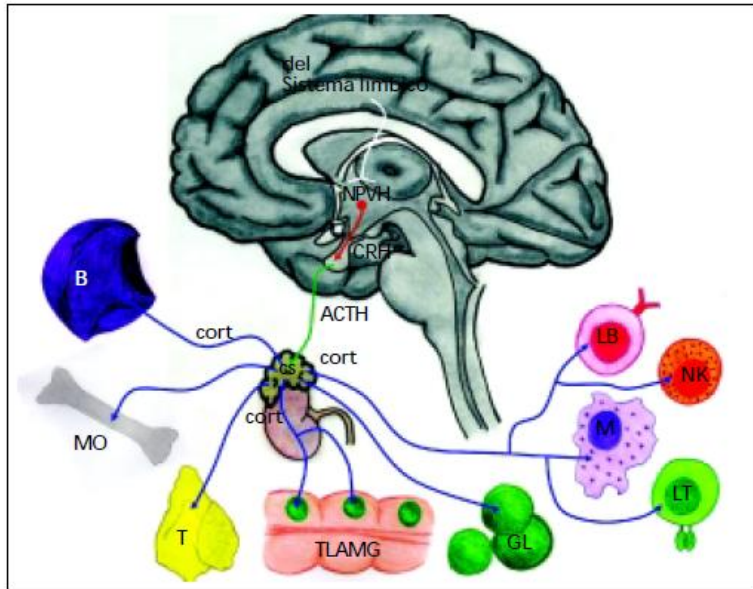
Cada persona actúa de manera distinta ante algún evento estresante en sus vidas, en el área de la psiquiatría psicodinámica se utiliza el término mecanismos de defensa, en el área de psiquiatría psicosomática, se utiliza el término de mecanismos de afrontamiento o del término anglosajón "copying". Esta forma en la que el individuo se enfrenta ante eventos estresantes fueron descritos por Lazarus y Folkam (1984), donde hablaban de la forma para resolver problemas en la vida ante estresores: la parte enfocada a resolver el problema y la parte emocional de afrontamiento de dicho problema.

La resolución de problemas son mecanismos diseñados para que el individuo resuelva el problema haciendo algo que altere el curso del estrés, como búsqueda de información, búsqueda de ayuda, esfuerzos por resolver problemas. Las formas emocionales en la solución de problemas son diseñadas para disminuir o regular el distrés emocional que esta desencadenando una situación, estas estrategias podrían ser la aceptación, conducta optimista y realista, búsqueda de ayuda emocional)

Mediadores de la respuesta al estrés y su relación con el sistema inmune

Se han conceptualizado dos tipos de estrés: el negativo, al que Seyle llamó distrés y el positivo al que llamó eustrés.

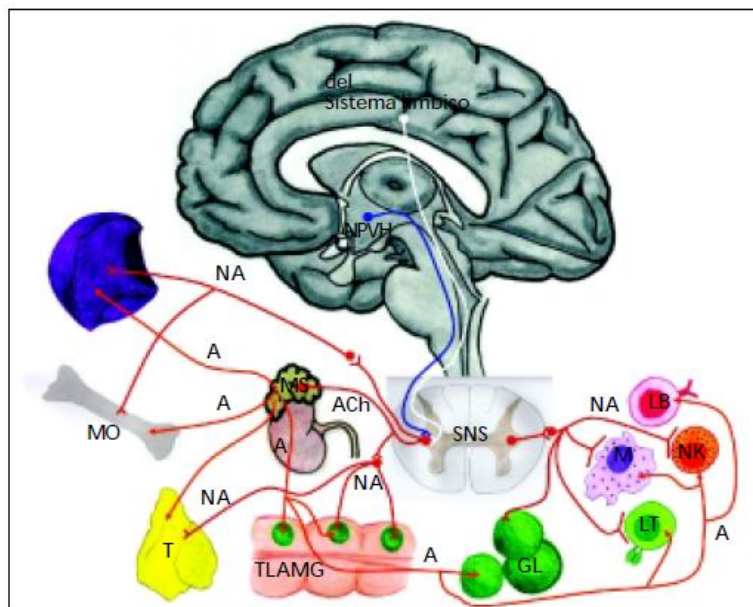
La respuesta al estrés está controlada por el sistema nervioso central (SNC) y la coordinación que éste ejerce sobre los tres sistemas encargados de mantener la homeostasis: autónomo, endocrino e inmune. El principal efector de la respuesta al estrés es el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (glándulas suprarrenales) (HHS). En el hipotálamo, las neuronas de la región parvocelular del núcleo paraventricular poseen axones que se proyectan a la capa externa de la eminencia media donde secretan la hormona liberadora de corticotrofina (CRH). Esta hormona estimula desde la circulación porta-hipofisiaria a las células corticotropas de la adenohipófisis a que secreten la hormona adrenocorticotrofa (ACTH). La ACTH tiene como órgano blanco la corteza de las glándulas suprarrenales, específicamente las porciones fasciculadas y reticular, que en respuesta a la estimulación de la ACTH secretan glucocorticoides; en el ser humano el principal glucocorticoide es el cortisol (Gómez-González y Escobar, 2002) (Figura 1).



NPVH: núcleo paraventricular del hipotálamo.
 CRH: hormona liberadora de corticotrofina.
 ACTH: hormona adrenocorticotrofica.
 CS: corteza suprarrenal.
 cort: cortisol.
 B: bazo.
 MO: médula ósea.
 T: timo.
 TLAMG: tejido linfático asociado a la mucosa gastrointestinal.
 GL: ganglios linfáticos.
 LT: linfocito T.
 LB: linfocito B.
 M: macrófago.
 NK: célula asesina natural.

Figura 1. Eje hipotálamo-hipofisario-glándula suprarrenal y su relación con el sistema inmune. La figura muestra los órganos y tipos celulares del sistema inmune que poseen receptores para glucocorticoides, y que en condiciones de estrés presentan inhibición en su funcionamiento.

El sistema nervioso autónomo en su división simpática es otro efecto de la respuesta al estrés. La activación simpática, estimula a las células cromafines de la médula de las glándulas suprarrenales a que secreten adrenalina al torrente sanguíneo (Truex y Carpenter 1971). La adrenalina aumenta la tasa cardíaca y respiratoria así como el flujo sanguíneo a los músculos, con lo que prepara al organismo para emitir una de las dos respuestas posibles, pelear o huir (Cannon 1929) (Figura 2).



NPVH: núcleo paraventricular del hipotálamo.
 SNS: sistema nervioso simpático.
 NA: noradrenalina.
 A: adrenalina.
 ACh: acetilcolina.
 MS: médula de la glándula suprarrenal.
 B: bazo.
 MO: médula ósea.
 T: timo.
 TLAMG: tejido linfático asociado a la mucosa gastrointestinal.
 GL: ganglios linfáticos.
 LT: linfocito T.
 LB: linfocito B.
 M: macrófago.
 NK: célula asesina natural.

Figura 2. Sistema nervioso simpático y su relación con el sistema inmune. La figura muestra los órganos del sistema inmune que poseen inervación autónoma por parte del sistema nervioso simpático; así como los tipos celulares del sistema inmune con los que las fibras posganglionares simpáticas establecen conexiones similares a sinapsis.

Seyle describió la respuesta al estrés como una tríada: hipertrofia suprarrenal, ulceración gástrica e hipotrofia del timo y de los ganglios linfáticos, además observó inhibición del sistema inmune como parte de la respuesta normal del organismo ante la estimulación aversiva. De esta forma durante la exposición del organismo al estrés ocurre hipofuncionamiento de sistema inmune, con lo que el

organismo queda expuesto a la acción de los agentes infecciosos del ambiente, es más susceptible a padecer enfermedades e incluso la muerte.

Las hormonas liberadas durante el estrés podrían llevar a una disregulación del sistema inmune o alterar la producción de citocinas, resultando en enfermedades autoinmunes o disminución en las defensas del huésped. Varios tipos de sustancias del sistema neuroendocrino se ven afectadas como la epinefrina, norepinefrina, acetilcolina, sustancia P, péptico intestinal vasoactivo, glucagón, insulina, citocinas, factores de crecimiento. La respuesta al estrés y la inducción de citocinas lleva a una disregulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y al sistema simpático del sistema nervioso central (Stojanovich, 2010).

La respuesta inmediata es la liberación de hormona corticotrofina (CRH), que organiza la conducta, la respuesta simpática, hipotalámica-pituitaria al estresor vía receptor CRH-1. La respuesta lenta, que facilita la adaptación de la conducta es derivado de urocortinas, actuando mediante los receptores CRH-2 (Stojanovich, 2010).

Es bien conocido que cuando existen factores de estrés, conllevará a un aumento en la liberación de glucocorticoides, tales como el cortisol, este a su vez altera la función de numerosos tejidos a fin de movilizar, almacenar o guardar energía para satisfacer las demandas ante el estrés. Entre los diversos procesos que se ven afectados por el cortisol son el metabolismo de la glucosa, de los huesos, de las funciones cardiovasculares e inmunes.

Los glucocorticoides también modifican las funciones cerebrales mediante la unión a diversos receptores que tienen factores de transcripción como el receptor de gran afinidad glucocorticoide (GR) en el hipocampo, y el de baja afinidad del receptor mineralocorticoide (MR) distribuido en todo el cerebro (Frodl y O'Keane, 2013).

El desarrollo de investigaciones ha llevado a delinear los modelos moleculares, celular y sistémicos de los mecanismos que actúan sobre el sistema inmune, por ejemplo, nuestro entendimiento de las actividades inmunomoduladoras de numerosos mediadores neuroendocrinos como el cortisol, estrógenos, testosterona, DHEA, catecolaminas, hormona liberadora de corticotrofina, adenosina, han avanzado sustancialmente llevando a investigar el inicio, progresión y severidad de algunas enfermedades autoinmunes, particularmente la Artritis Reumatoide y el Lupus Eritematoso Generalizado (Jessop y cols, 2004; Persson y cols, 1999; Kozora y cols, 2005; Stojanovich y Marisavljevich, 2008).

Para la artritis reumatoide los datos actuales apoyan la teoría que los mecanismos inhibitorios del sistema inflamatorio e inmune que envuelven al eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y el sistema nervioso simpático se encuentran deficientes.

Para el Lupus Eritematoso Generalizado (LEG), existe evidencia creciente que indica que los estrógenos y andrógenos muestran contrastantes efectos sobre los linfocitos B, estos señalamientos sugieren nuevas hipótesis sobre la patogénesis

del LEG y el entendimiento en la diferencia de género sobre las prevalencias de la enfermedad. (Stajanovich, 2010).

Existe una gran cantidad de estudios que han encontrado que una proporción de casi un 80% de pacientes que debutan con alguna enfermedad, presentaron estrés emocional previo al inicio de la enfermedad (Herrmann M y cols, 2000; Stajanovich, 2006; Shepshelovich y Shoenfeld, 2006)

Efecto cognitivos y emocionales de los glucocorticoides

Es bien conocido que el daño ocasionado por los glucocorticoides en la memoria y aprendizaje están relacionados al hipocampo (Goosens y Sapolsky, 2007). En estudios humanos se ha demostrado que cuando se inducen niveles de cortisol elevados o reducidos, se obtienen puntajes mayores o menores en tareas de memoria y aprendizaje (Lupien y cols, 2012). La adversidad o estrés durante etapas tempranas de la vida, se han asociado a un aumento en los niveles de cortisol en mujeres, comparados con aquellas que no han reportado eventos estresantes durante la infancia (González y cols, 2009).

Estudios recientes han asociado a la exposición de eventos traumáticos con el subsecuente desarrollo de trastorno por estrés postraumático a enfermedades tales como enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades gastrointestinales, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica (Stojanovich y Marisavljevich, 2008; Black, 2003; Harbuz y cols, 2006).

Hay evidencia al día de hoy que los adultos con antecedente de maltrato durante la infancia tienen reducciones en el volumen de hipocampo indicando un sistema sensible al estrés, lo cual llevaría no solo al hipocampo a verse afectado, si no a distintas áreas y circuitos cerebrales. (Frodl y O'Keane, 2013)

De esta forma se ha comprobado que los trastornos depresivos o síntomas depresivos aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular y viceversa (Nicholson y cols, 2006). Se ha demostrado que personas con trastorno depresivo y altos niveles de cortisol tienen más riesgo de desarrollar síndrome metabólico (Vogelzangs y cols, 2007).

Estructuras cerebrales asociadas al estrés

Recientes meta-análisis acerca de los volúmenes de hipocampo en pacientes con Trastorno depresivo mayor confirman que los pacientes con el trastorno depresivo tuvieron un 4-6% menor tamaño de hipocampo tanto derecho como izquierdo, que los controles, esto asociado a las hipótesis de los efectos neurotóxicos de los glucocorticoides en el hipocampo que podrían dar sencillamente estos cambios de volumen (McKinnon y cols, 2009).

Estudios en sujetos sanos, en comparación a pacientes con enfermedad arteriosclerótica, esclerosis múltiple, esquizofrenia, dependencia al alcohol, se encontraron que sus volúmenes hipocampales reducidos estarían relacionados a los niveles aumentados de cortisol (Frodl y O'Keane, 2013).

Psiconeuroinmunología

La psiconeuroinmunología es la interdisciplina que tiene como objeto de estudio las relaciones anatómicas y funcionales que existen entre los sistemas, nervioso, inmunológico y endocrino, ésta a su vez, como disciplina científica surgió en la década de 1970, cuando Ader y Cohen publicaron un trabajo donde describieron el condicionamiento clásico o pavloviano de algunos parámetros de la respuesta inmunológica en animales experimentales (Ader y Cohen, 1975). Desde su surgimiento, la psiconeuroinmunología estudió la influencia de conductas emocionales sobre el funcionamiento del sistema inmunológico, principalmente el efecto inmunosupresor de la exposición del organismo al estrés.

Estrés y sistema inmune en seres humanos

En la vida el ser humano se enfrenta a diversas formas de estrés, todas y cada uno de ellas, le permite al individuo adaptarse a las condiciones cambiantes del ambiente y emitir la respuesta conductual apropiada, quedarse y hacer frente a la situación de estrés o bien escapar. En los seres humanos, al igual que en otros mamíferos, a exposición prolongada al estrés y el mantenimiento de niveles circulantes elevados de glucocorticoides y catecolaminas, conllevan a una supresión del funcionamiento del sistema inmune, con el consecuente aumento en la susceptibilidad para contraer infecciones y de prolongar la duración de las enfermedades infecciosas (Glasser, 2005). Los individuos expuestos a estrés crónico tienen mayores posibilidades de presentar hábitos higiénicos y de salud deletéreos en comparación con personas libres de estrés, como patrones de sueño alterados, desnutrición, sedentarismo y consumo de sustancias, con lo que potencian los efectos adversos del estrés sobre el funcionamiento inmunológico y sus repercusiones sobre la salud (Glasser, 2005).

Los factores sociales como la calidad en la relación entre el paciente y su familia, son factores pronósticos esenciales para el paciente con enfermedad autoinmune como la Artritis Reumatoide (Stojanovich y Marisavljevich, 2008). El estrés afecta entonces el sistema inmune ya sea directa o indirectamente mediante los sistemas nerviosos y endocrinos (Tsatsoulis, 2006). El posible rol del estrés psicológico y las hormonas relacionadas al estrés como factores etiológicos en la patogénesis de enfermedades metabólicas como la aterosclerosis se encuentra en discusión (Chandola y cols, 2006; Black, 2003).

Algunos estudios han desarrollado hipótesis donde el estrés podría inducir una respuesta aguda inflamatoria incluyendo un proceso posterior inflamatorio crónico (Black, 2003; Frieri, 2003). Estos procesos son caracterizados por la presencia de citocinas durante las fases agudas, estas se han asociado a algunas enfermedades metabólicas. El sitio de origen de estas citocinas particularmente la interleucina 6 (IL-6) y su inducción, han sido consideradas.

La evidencia está en que en el hígado, endotelio, tejido adiposo, son los sitios primarios de estas citocinas, particularmente la IL-6, la proteína de fase aguda (APP) y la proteína C reactiva, han sido asociados fuertemente en el rol del desarrollo de procesos inflamatorios, llevando a una resistencia de insulina, como la diabetes tipo 2 y al síndrome metabólico (Stojanovich, 2010).

El estrés puede activar una respuesta de fase aguda, que es parte del proceso inicial de la respuesta inflamatoria inmune, esto provee de evidencia que la respuesta inflamatoria lleva a una respuesta del propio estrés o que el estrés puede inducir inflamación (Frieri, 2003).

Los procesos de autoinmunidad pueden ocurrir en todos los tejidos endocrinos, particularmente en islotes tiroideos y pancreáticos. La expresión clínica más demostrativa de autoinmunidad es la enfermedad de Graves y la diabetes insulino-dependiente. Observaciones clínicas registran frecuentes eventos de vida estresantes antes del inicio de estas enfermedades, aunque hay poca evidencia al día de hoy en la literatura (Stojanovich, 2010).

Algunas asociaciones se han realizado entre eventos estresantes de vida con el aumento en el riesgo para esclerosis múltiple (EM), así como la propuesta de que los mecanismos psicológicos y biológicos en que el estrés tiene impacto en la EM son importantes, esto podría indicar que el impacto en el número de factores incluyendo duración, frecuencia, severidad y el tipo de estrés, formarían parte de los factores de riesgo, aunque se necesitan estudios posteriores para encontrar asociaciones más contundentes (Mitsonis, 2009).

El rol del estrés en la patogénesis de la enfermedad autoinmune es controversial y no es aceptado aún al día de hoy como un factor etiológico, aunque está debería seguir la discusión en que el estrés afecta el sistema inmune y sus diferentes reacciones en diversas enfermedades (Stojanovich, 2010).

También los efectos de estrés psicológico en la circulación inflamatoria en humanos ha sido ampliamente descrita, como en el meta-análisis y revisión (Steptoe y cols, 2007), donde encontraron en humanos que los niveles durante el estrés de la Interleucina 6 (IL-6), Interleucina 1B (IL-1B) se encontraban elevados, concluyendo que el estrés agudo induce respuesta inflamatoria y esto pudiera tener implicación en la salud, por lo que será importante el estudio de ello en el marco de la psiconeuroinmunoendocrinología.

Se han encontrado asociaciones entre el estrés psicológico y la respuesta al cortisol en estrés mental con la calcificación arterial coronaria, encontrando en una población de estudio que el estrés psicológico crónico fue asociado a mayor riesgo de calcificación arterial coronaria, debido a que los individuos con mayor tiempo de estrés en su salud, tendrán mayores niveles de reactividad al cortisol (Seldenrijk y cols, 2012).

Efectos del estrés sobre el funcionamiento del sistema inmune y sus repercusiones sobre el estado de salud de los individuos

Los dos campos de la psiconeuroinmunología en los que se ha incursionado en el estudio experimental, incluyen el desarrollo de enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, reumatológicas, psiquiátricas. Por ejemplo, en estudiantes universitarios sujetos a estrés académico por la presentación de exámenes anuales se han observado indicios de reactivación de virus herpes como el Epstein Barr, herpes simple y citomegalovirus; en todos los casos hubo aumento en la transcripción de las proteínas del virus y disminución en la regulación del

mismo por parte de los linfocitos T (Glasser y cols, 1985). Estudios clínicos realizados en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), también indican que el estrés puede incrementar la velocidad de progresión de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (Lesserman y cols 1999).

Conclusiones:

Quedan evidentes en este capítulo la importancia del estrés en la asociación con los distintos sistemas del organismo que intentan mantener la homeostasia, cuando esta disfunciona, tendrá serias repercusiones en los distintos aparatos y órganos del ser humano.

Se propone que el estrés agudo es necesario en la supervivencia del ser humano, sin embargo, la exposición al estrés crónico conllevará a una afección sobre el sistema hipotálamo-hipófisis-adrenal, llevando al organismos a estados pro inflamatorio, mediado por interleucinas y glucocorticoides, teniendo un riesgo aumentado de presentar enfermedades crónico degenerativas, como diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular, cerebrovascular, reumatológicas y psiquiátricas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Ader R, Cohen N. Behaviourally conditioned immune-supression. *Psychosom Med* 1975; 37: 330-40

Black PH. The inflammatory response is an integral part of the stress response: implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. *Brain Behav Immun* 2003;17:350-64.

Chandola T, Brunner E, Marmot M. Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study. *BMJ* 2006;332:521-4.

Cannon WB. *Bodily changes in pain, hunger, fear and rage*. Nueva York: Appleton; 1929.

Frieri M. Neuroimmunology and inflammation: implications for therapy of allergic and autoimmune diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:34-40.

Frodl T, O'Keane V. How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiol Dis*. 2013 Apr;52:24-37. doi: 10.1016/j.nbd.2012.03.012. Epub 2012 Mar 9.

Glasser R, Kiecolt-Glaser JK, Speicher CE, Holliday JE. Stress loneliness and changes in herpes virus latency. *J Behav Med* 1985; 8:249-60

Glasser R. Stress-associated immune dysregulation and its importance for human health: a personal history of psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun* 2005; 19: 3-11

Gómez-González B, Escobar A. Neuroanatomía del estrés. *Rev Mex Neurosci* 2002; 3:273-82

Gonzalez, A., Jenkins, J.M., Steiner, M., Fleming, A.S., 2009. The relation between early life adversity, cortisol awakening response and diurnal salivary cortisol levels in postpartum women. *Psychoneuroendocrinology* 34, 76–86.

Goosens, K.A., Sapolsky, R.M., 2007. Stress and Glucocorticoid Contributions to Normal and Pathological Aging.

Harbuz MS, Richards LJ, Chover-Gonyales AJ, Martisistac O, Jessop DS. Stress in autoimmune disease models. *Ann NY Acad Sci* 2006;1069:51–61 Issue Basic and Clinical Aspects of Neuroendocrine Immunology in Rheumatic Diseases.

Herrmann M, Sholmerich J, Straub RH. Stress and rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26:737–63.

Huerta PT, Kowal C, DeGiorgio LA, Volpe BT, Diamond B. Immunity and behavior: antibodies alter emotion. *PNAS* 2006;103:678–83.

Jessop DS, Richards LJ, Harbuz MS. Effects of stress on inflammatory autoimmune disease: destructive or protective? *Stress* 2004;7:261–6.

Kim JJ, Diamond DM. The stressed hippocampus, synaptic plasticity and loss memories. *Nature Rev Neurosci* 2002 3:453-62

Kozora E, Ellison MC, Waxmonsky JA, Wamboldt FS, Patterson TL. Major life stress, coping styles, and social support in relation to psychological distress in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005;14:363–72.

Lazarus RS, Folkman S. *Stress, appraisal and coping*. New York: Springer; 1984.

Lesserman et al. Progression to AIDS: the effects of stress, depressive symptoms, and social support. *Psychosom Med* 1999; 61; 397-406

Lupien, S.J., Wilkinson, C.W., Briere, S., Menard, C., Ng Ying Kin, N.M., Nair, N.P., 2002. The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations. *Psychoneuroendocrinology* 27, 401–416.

Mitsonis CI, Potagas C, Zervas I, Sfagos K. The effects of stressful life events on the course of multiple sclerosis. *Rev Int J Neurosci* 2009;119:315–35

McKinnon, M.C., Yucel, K., Nazarov, A., MacQueen, G.M., 2009. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 34, 41–54.

Nicholson, A., Kuper, H., Hemingway, H., 2006. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur. Heart J.* 27, 2763—2774.

Persson LO, Berglund K, Sahlberg D. Psychological factors in chronic rheumatic diseases—a review. The case of rheumatoid arthritis, current research and some problems. *Scand J Rheumatol* 1999;28:137–44.

Seldenrijk A, Hamer M, Lahiri A, Penninx BW, Steptoe A. Psychological distress, cortisol stress response and subclinical coronary calcification. *Psychoneuroendocrinology*. 2012 Jan;37(1):48-55. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.05.001. Epub 2011 May 28.

Seyle H. A syndrome produce by diverse nocuous agents. *Nature*. 1936. 138:32

Shepshelovich D, Shoenfeld Y. Prediction and prevention of autoimmune diseases: additional aspects of the mosaic of autoimmunity. *Lupus* 2006;15:183–90.

Steptoe A, Hamer M, Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2007 Oct;21(7):901-12. Epub 2007 May 1.

Stojanovich L. Stress as a trigger of autoimmune disease. Abstracts book: 5th International Congress on Autoimmunity, Sorrento, Italy, vol. 355. *Autoimmun Rev*; 2006.

Stojanovich L, Marisavljevich D. Stress as a trigger of autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2008;7:209–13.

Stojanovich L. Stress and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2010 Mar;9(5):A271-6. doi: 10.1016/j.autrev.2009.11.014. Epub 2009 Nov 27.

Truex RC, Carpenter MB. *Neuroanatomía Humana de Strong y Elwyn*. Tr. Mosovich A. Buenos Aires: El Ateneo; 1971

Tsatsoulis A. The role of stress in the clinical expression of thyroid autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1088:382–95.

Vogelzangs, N., Suthers, K., Ferrucci, L., Simonsick, E.M., Ble, A., Schragger, M., Bandinelli, S., Lauretani, F., Giannelli, S.V., Penninx, B.W., 2007. Hypercortisolemic depression is associated with the metabolic syndrome in late-life. *Psychoneuroendocrinology* 32, 151—159.