

## Revisión de tema

# Estrés académico y sus manifestaciones inmunológicas: La evidencia de la psico-neuro-endocrino-inmunología

## Academic stress and immunological manifestations: Evidence of psycho-neuro-endocrine-immunology

Eduardo Castrillón<sup>1,a</sup>, Kewy Sarsosa<sup>2,b</sup>, Freddy Moreno<sup>3,a</sup>, Sandra Moreno<sup>4,a</sup>

1. Médico, Especialista en Psiquiatría, Profesor Departamento de Clínicas Médicas.
2. Psicóloga, Especialista en Administración de Empresas, Magíster en Educación, Profesora Departamento de Ciencias Sociales.
3. Odontólogo, Magíster en Ciencias Biomédicas, Profesor Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
4. Odontóloga, Magíster en Ciencias Biomédicas, Profesora Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.

- a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
- b. Facultad de Humanidades y Ciencias Sociales, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

Sandra Moreno  
<http://orcid.org/0000-0003-1435-614X>  
Departamento de Ciencias Básicas de la Salud  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Pontificia Universidad Javeriana Cali  
E-mail: [smmoreno@javerianacali.edu.co](mailto:smmoreno@javerianacali.edu.co)

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 11 de marzo del 2015.

ACEPTADO: 12 de mayo de 2015.

### RESUMEN

El estrés se reconoce como un proceso fisiopatológico que ocurre cuando un individuo se enfrenta a demandas ambientales que sobrepasan sus recursos, haciendo que el cuerpo emita una respuesta, la cual implica la activación fisiológica y cognitiva del cuerpo, (sistema nervioso central, sistema endocrino y sistema inmunológico), para actuar de manera más rápida y enérgica a las exigencias de la situación, por lo tanto esta respuesta es de naturaleza sistémica y trae una serie de consecuencias metabólicas tales como aumento de la síntesis de esteroides y un estado de inflamación crónica, por lo que el estrés psicológico se considera un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas. El estrés psicológico en un campo académico, se denomina estrés académico.

**Palabras clave:** Estrés académico, psico-neuro-endocrino-inmunología, inflamación, proteína C reactiva.

### ABSTRACT

Stress is recognized as a pathophysiological process that occurs when an individual is faced with environmental demands that exceed their resources, making the body emits a stress response. This response involves the activation of physiological and cognitive body (central nervous system, endocrine system and immune system), to act faster and more energetic the situation so demands, thus this response is systemic in nature and brings a series of metabolic consequences such as increased steroid synthesis and a state of chronic inflammation, so that psychological stress is considered a risk factor for the development of chronic diseases. Psychological stress in an academic field, is called academic stress. Medical students are exposed to a greater number of stressors, which are inherent in his career, and predisposes them to have different levels of stress.

**Key words:** Academic stress, psycho-neuro-endocrine-immunology, inflammation, C reactive protein.

Castrillón E, Sarsosa K, Moreno F, Moreno S. Estrés académico y sus manifestaciones inmunológicas: La evidencia de la psico-neuro-endocrino-inmunología. *Salutem Scientia Spiritus* 2015; 1(1):16-28.

## INTRODUCCIÓN

Las investigaciones y estudios realizados acerca de los riesgos psicosociales en el entorno laboral, no es un aspecto investigativo nuevo, pero ha cobrado importancia en la última década a nivel mundial<sup>1</sup> y en el caso colombiano es prioritario en la agenda nacional partiendo de los resultados de la primera Encuesta Nacional de Condiciones de Salud y Trabajo en el sistema general de riesgos profesionales realizada por el Ministerio de la Protección Social (2007), lo que dio origen a la Resolución 2646 del 2008<sup>2</sup>, la cual se encarga de establecer las disposiciones y definir las responsabilidades para la identificación, evaluación, prevención, intervención y monitoreo permanente de la exposición a factores de riesgo psicosocial en diferentes actividades y para la determinación del origen de las patologías causadas por el estrés. Este abordaje de los riesgos psicosociales se traduce en respuestas asociadas al estrés y su capacidad de desencadenar enfermedades psicológicas y físicas, razón por la cual es objeto de estudio en diferentes contextos y con diferentes instrumentos y poblaciones, encontrando una alta tendencia en individuos del sector salud<sup>3</sup> y en estudiantes de diversas edades y en todos los niveles de educación<sup>4</sup>.

El estrés ha sido definido como un proceso fisiopatológico que ocurre cuando un individuo se enfrenta a demandas ambientales que sobrepasan sus recursos, de tal manera que percibe que no puede darles una respuesta efectiva, lo que ocasiona que el organismo emita una respuesta. Dicha respuesta consiste en un importante aumento de la activación fisiológica y cognitiva, lo que favorece una mejor percepción de la situación y sus demandas, un procesamiento cognitivo más rápido y potente de la información disponible, una búsqueda de soluciones más eficaz y una mejor selección de las conductas adecuadas para hacer frente a las demandas de la situación. Esta sobre-activación en los tres niveles – fisiológico, cognitivo y conductual– puede ser eficaz para el funcionamiento normal

del individuo hasta un cierto límite, pero las consecuencias positivas o negativas de la sobre-activación del organismo dependen de la frecuencia, intensidad y duración de la respuesta, los órganos involucrados, las características personales del sujeto, los hábitos de salud –ejercicio, descanso/sueño, alimentación–, los factores presentes en su entorno social y familiar, las creencias de tipo negativo sobre la salud y la edad<sup>5-9</sup>.

Ya en el contexto educativo, el estrés se ha denominado como estrés académico (EA) por el ámbito en el que se desarrolla<sup>9,10</sup>. Concretamente en la educación superior, los estudiantes universitarios pueden presentar altos niveles de estrés por el poco control sobre el nuevo ambiente y las exigencias académicas, lo cual se ha registrado en diferentes estudios sobre el impacto del estrés en la salud y el desempeño académico en estudiantes universitarios, incluidos los del área de la Salud<sup>11-17</sup>.

Tal como se ha demostrado en la literatura, existe una asociación entre el EA y diferentes enfermedades crónicas no transmisibles de origen multifactorial, dado que tiene la capacidad de afectar el funcionamiento fisiológico general del organismo a partir de diferentes procesos metabólicos, hormonales e inmunes<sup>18,19</sup>, lo que implica de una u otra manera –para su desarrollo etio-patogénico– deban interactuar diferentes aspectos genéticos, biológicos, medio-ambientales y personales (como la edad, el patrón étnico y los estilos de vida, entre otros)<sup>20-21</sup>.

Todos estos aspectos situacionales y su manejo inadecuado generan una serie de estímulos negativos que afectan la homeostasia del organismo y sus respuestas fisiológicas y conductuales, lo que conlleva al origen y desarrollo de EA. Estas respuestas ante el EA son controladas por el sistema nervioso central (SNC), quién coordina el mantenimiento de dicha homeostasis a través del sistema nervioso autónomo (SNA), el sistema endocrino (SE) y el sistema inmunológico (SI); de

allí que el principal efector de la respuesta ante el EA sea el eje hipotálamo-hipófisis-glándulas suprarrenales (HHS)<sup>21-25</sup>, cuya activación induce la liberación de epinefrina, norepinefrina y cortisol; todos estos componentes hormonales (catecolaminas y glucocorticoides) tienen la capacidad de ejercer funciones inmuno-moduladoras; de esta forma se puede manifestar que durante la exposición del organismo al estrés ocurre hipofuncionamiento del sistema inmune, con lo que el organismo queda expuesto a procesos inflamatorios y a procesos infecciosos<sup>21</sup>. Por tanto, los efectos inmuno-moduladores de las catecolaminas y de los glucocorticoides implican un funcionamiento a manera de factores de transcripción para numerosas proteínas sintetizadas por diferentes células del Sistema Inmune como los macrófagos –incluidas las citoquinas proinflamatorias–, lo que finalmente permite asociar el EA con la inflamación<sup>21,25</sup>.

Para el caso de los estudiantes de medicina, el EA en estudiantes de primer año es de aproximadamente el 64.5%, lo que afecta el proceso de aprendizaje debido a un desequilibrio emocional y psíquico, de tal forma que las exigencias académicas funcionan como estresores curriculares o estímulos persistentes de respuestas ante situaciones de agobio, reconocidas como estrés estudiantil o EA<sup>17,26,27</sup>. Por tanto, resulta fundamental identificar los niveles de EA en los estudiantes universitarios, ya que el estrés se ha asociado a enfermedades mentales como la depresión, a enfermedades cardiovasculares, a síndrome metabólico, a enfermedades inmunológicas, a un desempeño académico deficiente, y por supuesto a fracaso y deserción académica<sup>28-34</sup>.

La presente, es una revisión de la literatura basada en la búsqueda de fuentes de información en PubMed (motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos MedLine de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos) a través de la combinación de los descriptores en salud “Stress” e “Inflammation” y de los

descriptores “Stress” y “medical students” combinados con los operadores booleanos “+” y “and”, los cuales fueron localizados en el Medical Subject Headings (MeSH). Se tuvieron en cuenta publicaciones del tipo estudio descriptivo, estudio experimental y revisión de la literatura, los cuales debía abarcar tópicos consistentes en la relación que existe entre el EA y la inflamación sistémica.

### ESTRÉS

El estrés consiste en una reacción emocional cuya intensidad sobre el organismo es vinculada con diversos factores psicosociales o “factores estresantes” ante los cuales el ser humano es vulnerable, teniendo la capacidad de provocar una respuesta que se ha denominado respuesta de estrés<sup>17</sup>.

La primera referencia científica del término estrés se remonta a los trabajos de Cannon en 1911 cuando describió la “lucha o huida” como mecanismos de respuesta del organismo ante una situación percibida como peligrosa y que fuese capaz de estimular la liberación de catecolaminas. Posteriormente, en 1935, el mismo Cannon definió el concepto de homeostasia como el “conjunto de procesos por los que el organismo humano mantiene la constancia de su medio interno” y determinó que el estrés es uno de los factores cuya influencia exige al organismo al máximo para mantener las condiciones de equilibrio. Un año después, Seyle describió los mecanismos de adaptación para lograr dicho equilibrio u homeostasia como “una respuesta inespecífica del organismo a toda exigencia hecha por el estrés”. Ya en 1962, Engels definió el EA como “todo proceso originado tanto en el ambiente exterior como en el interior del cuerpo humano, que implica un apremio o exigencia sobre el organismo, y cuya resolución o manejo requiere el esfuerzo de los mecanismos psicológicos de defensa antes de que sea activado ningún otro sistema”. En 1971, Mason desestima el carácter de inespecífico manifestando que no es

el estímulo en sí, sino la interpretación del estímulo como nocivo, peligroso y desagradable lo que genera las respuestas endocrinas ante una situación de estrés. Finalmente en 1980, González de Rivera intenta unificar las diversas teorías en la “ley general del estrés”, definiéndolo como “un conjunto de modificaciones en el funcionamiento basal del organismo, directamente atribuibles a la eliminación o adaptación a estímulos nocivos o peligrosos, reales o imaginarios”, es decir, si el medio ambiente supera la capacidad de respuesta y adaptación del organismo, el primero es percibido como nocivo, peligroso o desagradable, lo que desencadena una reacción de lucha o huida y/o una reacción de estrés con hipersecreción de catecolaminas y cortisol. Por tanto, en estado de homeostasia (funcionamiento idóneo) el organismo mantiene el equilibrio fisiológico y/o psicológico, de tal forma que los mecanismos psicológicos, neuronales y endocrinos de regulación interna contrarrestan los cambios del medio interno inducidos por modificaciones externas; sin embargo, cuando estas alteraciones superan las capacidades de adaptación y defensa del organismo, bien sea por su intensidad o por su duración, el estado de homeostasia se ve interrumpido y se favorece el desarrollo de procesos patológicos a partir de la alteración de la respuesta inmunológica<sup>8,35</sup>.

Respecto al estrés que ocurre al interior de las instituciones universitarias, se podría contextualizar como el estrés que desarrollan los estudiantes en el ámbito académico, ante los cambios que suponen el ingreso a una carrera universitaria, a la falta de control sobre el nuevo ambiente, a la competitividad producto del esfuerzo desmedido por ser “el mejor” y a la posibilidad del fracaso académico<sup>36</sup>. Por lo general, cuando el estrés se desarrolla dentro del contexto académico producto de una reacción adaptativa del organismo ante las demandas de su medio, se hace referencia fundamentalmente a los mecanismos de adaptación de los estudiantes en términos de EA, tal como se ha manifestado<sup>33</sup>; sin

embargo, cabe anotar que en la literatura especializada es posible encontrar diferencias en la terminología utilizada para denominar al EA, siendo empleados de forma indistinta y como sinónimos de estrés, la ansiedad y la preocupación ante las diferentes actividades académicas<sup>8,41</sup>.

Los diferentes estudios realizados sobre el EA han concluido que el mayor estresor identificado es la sobrecarga académica, la cual es influenciada por condiciones y situaciones del contexto educativo relacionadas con el adiestramiento, el aprendizaje, la distribución del tiempo, las estrategias pedagógicas y el rendimiento académico. Como evento estresor, la sobrecarga académica genera respuestas de estrés que exigen el despliegue de mecanismos individuales para interpretar una situación específica y poder enfrentarse a ella o simplemente evadirla, lo cual se constituye a su vez en una fuente de estrés adicional; de allí que el mayor factor de riesgo para el EA sea la existencia de un patrón de personalidad en individuos que generan su propio estrés, lo que los hace más vulnerables. Es así como diferentes autores han logrado demostrar que el EA se desarrolla desde los estudiantes de primaria, secundaria y preparatoria (en los países en donde hay este nivel educativo), y que aumenta conforme el estudiante avanza en sus estudios universitarios en los diferentes niveles de pregrado y postgrado (especializaciones, maestrías y doctorados)<sup>38-42</sup>.

Por tanto, la educación superior representa el nivel más alto de EA debido a la sobrecarga académica –tal como se mencionó anteriormente– y a los múltiples cambios en la vida que ocurren en la persona cuando ingresa a la universidad, como son, por citar algunos, el proceso de separación de la familia, la exposición inicial y posterior adaptación al medio universitario y la incorporación al mercado laboral<sup>33</sup>, La cual implica nuevas formas de enfocar el aprendizaje y el estudio, como son la mayor autonomía e iniciativa, los cambios en la metodología de enseñanza y evaluación<sup>43</sup>.

## ESTRÉS ACADÉMICO EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS

Dentro del medio universitario, el estrés ha sido definido a partir de un concepto organizador que integra distintas variables y procesos, que permite entender un amplio conjunto de fenómenos de gran importancia en la adaptación humana y animal, y que se puede definir como un conjunto de relaciones particulares entre la persona y la situación, siendo esta última valorada como algo que grava o excede sus propios recursos y que ponen en peligro su bienestar personal. Desde este concepto, el EA entonces, se define como el que se produce en relación al entorno educativo. Ahora bien, para que exista estrés se supone la existencia previa de un estímulo que genera una respuesta por parte del organismo para lograr su adaptación, así como la capacidad de evaluar las diferentes posibilidades de respuesta adaptativa ante las exigencias *in crescendo* de la situación original. Es esta situación, demanda o estímulo original la que ha sido definida como estresor (o conjunto de situaciones estresores), el cual corresponde a toda circunstancia que genere tensión e implique del organismo una manifestación cognitiva, emocional y conductual. A esta manifestación fue la que Selye en 1956 definió como una respuesta general del organismo ante cualquier estímulo estresante o las reacciones psico-biológicas ante los estresores cuya finalidad es lograr una respuesta adaptativa<sup>8,43</sup>.

La manera más sencilla de entender el flujo de los componentes sistémicos-procesuales del EA parte de las demandas académicas que someten a los estudiantes y que son valoradas como estresores. Estas demandas producen un desequilibrio sistémico (situación estresante) que se manifiesta en una serie de síntomas (indicadores de desequilibrio) que a su vez obligan al estudiante a realizar acciones (estrategias) de afrontamiento, lo que finalmente conlleva a la idea clásica del estrés como respuesta adaptativa de la persona a su entorno<sup>44</sup>.

Dentro de las demandas académicas que conducen a EA se han descrito la realización de evaluaciones, la exposición de trabajos en clase, la intervención en clase, las tutorías, la sobrecarga académica, la masificación de estudiantes dentro el aula, la falta de tiempo para cumplir con las actividades académicas, la competitividad entre los estudiantes, la aprobación de las asignaturas, el cumplimiento de tareas y los trabajos en grupo. Estos indicadores de desequilibrio sistémico que desarrollan EA se manifiestan en los estudiantes de manera 1. Física, psicológica y comportamental; 2. Fisiológica y psicológica; 3. Física, emocional y conductual; y 4. Física, conductual y laboral; siendo los primeros los más estudiados, dentro de los cuales, los indicadores físicos corresponden a los que implican una reacción propia del cuerpo (morderse las uñas, temblores musculares, migrañas, insomnio, fatiga crónica, problemas de digestión y somnolencia o mayor necesidad de dormir), los indicadores psicológicos corresponden a las funciones cognitivas o emocionales de la persona (inquietud, problemas de concentración, bloqueo mental, depresión, ansiedad, desesperación y problemas de memoria), y los indicadores comportamentales corresponden a la conducta de la persona (discutir, aislamiento de los demás, ausentismo de las clases, aumento o reducción del consumo de alimentos y desgano para realizar las labores académicas). Cuando el estímulo estresor desencadena una serie de manifestaciones que indican la presencia de un desequilibrio sistémico en su relación con el entorno, la persona se ve obligada a actuar para restaurar ese equilibrio<sup>8,9</sup>.

Por tanto, el EA es un proceso sistémico, de carácter adaptativo y esencialmente psicológico, que se presenta de manera descriptiva cuando el alumno se ve sometido a una serie de demandas que bajo la valoración del propio estudiante son consideradas como estresores; cuando los estresores provocan un desequilibrio sistémico (situación estresante) que se manifiesta en una serie de síntomas (indicadores del

desequilibrio), cuando el desequilibrio sistémico obliga al estudiante a realizar acciones de afrontamiento para restaurar el equilibrio sistémico<sup>8,9</sup>. No obstante, también existen unos indicadores que incluyen alteraciones físicas a nivel molecular en el SNC, en el Sistema Nervioso Periférico (SNP), en el Sistema Endocrino y en el Sistema Inmune<sup>8</sup>.

## PSICO-NEURO-ENDOCRINO-IMUNOLOGÍA

Corresponde al estudio de la interacción entre la conducta, función neural, la función endocrina y las respuestas inmunológicas, a partir de dos vías; la primera, en la que cambios en las funciones neurales y endocrinas altera las respuestas inmunológicas, y la segunda, en la que la estimulación de la respuesta inmunológica altera las funciones neural y endocrina. Los procesos conductuales tienen la capacidad de iniciar ambas vías, lo que lleva a consecuencias comportamentales en el individuo<sup>20,23,25,45</sup>.

La relación entre el estado de ánimo y el SI se hizo evidente durante a partir de los estudios de Selye en los años 30 del siglo XX, cuando denominó estrés al conjunto de alteraciones fisiológicas que observó en ratas de laboratorio tras realizar experimentos de ejercicio físico extenuante en los que encontró la co-activación del SNC, el SE y el SI, representados en el SNS y el eje HHS. Posteriormente Selye amplió esta idea más allá de los agentes físicos nocivos incluyendo las demandas de carácter social y las amenazas del entorno del individuo, de tal forma que se plantea que la respuesta general de adaptación corresponde a una característica fundamental desarrollada durante la evolución para el mantenimiento de la supervivencia. Este mecanismo adaptativo incluye un conjunto de reacciones inespecíficas que ocurren ante la exposición a situaciones amenazantes, entre las que se encuentran la liberación de adrenalina, noradrenalina y cortisol con el fin de proveer energía para hacer frente a las demandas externas<sup>45,46</sup>.

Los seres humanos tienen la capacidad de ajustarse a una cantidad, variedad e intensidad de estímulos sin que se altere el equilibrio del organismo. En el momento que determinado(s) estímulo(s) altere ese balance u homeostasia del organismo, el exceso o la deficiencia de las respuestas generadas pueden ser consideradas como estrés<sup>47</sup>.

Existe evidencia que ha demostrado la relación causa-efecto entre eventos estresantes de origen diverso y alteraciones inmunológicas que pueden provocar efectos nocivos sobre la salud de los seres humanos<sup>48-51</sup>.

Tal como lo han demostrado diferentes estudios, el estrés tiene la capacidad de alterar el SI, de tal forma que se suprime la respuesta inmune de los linfocitos T, la actividad de los linfocitos asesinos naturales (NK), la producción de interleuquina 2 (IL-2) y de interferón gamma (IFN), y la expresión del receptor de IL-225. Sin embargo, aun cuando el estrés suprime las respuestas inmunológicas, condiciones de moderada intensidad pueden incrementar dicha respuesta<sup>52-55</sup>.

Es de este concepto —en el que el SNC, el SNS y el Sistema Nervioso Periférico (SNP) modulan al SI— que surge la teoría de la etiología del estrés. La evidencia resulta de la activación de las funciones inmunológicas como la proliferación celular, el quimiotactismo y respuestas inmunológicas específicas, a partir de la amplia inervación anatómica del SNS a los órganos linfoides, de la regulación mediante neurotransmisores adrenérgicos a través de rutas neuronales, de la activación de las células del SI mediante receptores de membrana para neuropéptidos y neurotransmisores como la noradrenalina, y de hormonas endocrinas a través del eje hipotálamo-hipófisis-glándula adrenal<sup>56-58</sup>. En síntesis, el estrés genera una inmunosupresión regulada por los glucocorticoides secretados por las glándulas suprarrenales, por las catecolaminas y neuropéptidos secretados por las terminaciones nervio-

sas del SNS y la médula de la glándula suprarrenal, hormonas endocrinas liberadas por la hipófisis y señales peptídicas autocrinas y paracrinas producidas por los monocitos y macrófagos, dentro de las cuales se incluyen las citoquinas proinflamatorias<sup>56-58</sup>.

### **Eje hipotálamo-hipófisis-glándulas suprarrenales (HHS)**

Tal como se mencionó, la modulación del SI por parte del SNC se encuentra mediada por una red bidireccional de señales entre el SNC, el SE y el SI, representados en el eje HHS a partir de dos vías<sup>45</sup>. En la primera vía, los estresores activan el eje HHS para inducir la liberación de hormonas hipofisiarias y suprarrenales, de tal forma que las catecolaminas (epinefrina y norepinefrina), la adenocorticotropa, el cortisol, la hormona del crecimiento y la prolactina, inducen cambios cualitativos y cuantitativos en el SI debido principalmente al hecho que la mayoría de células inmunológicas tienen receptores específicos para dichas hormonas, lo que finalmente ocasiona la producción de citoquinas proinflamatorias. En la segunda vía, es el SI quien ejerce su acción sobre el SNC a través de las mismas citoquinas, por ejemplo, la IL-1 provoca la síntesis de hormona estimulante de la síntesis de corticotropina por el hipotálamo (lo que ayuda a amplificar la respuesta ante el estrés)<sup>46,56,59,60</sup> y conducir a cuadros clínicos más severos como estados de depresión<sup>61,62</sup>.

En condiciones de EA, el SNS se activa y libera norepinefrina desde las terminaciones nerviosas simpáticas post-ganglionares, para interactuar con los receptores alfa y beta adrenérgicos que median respuestas y adaptaciones del sistema cardiovascular. Sin embargo, cuando tal liberación de epinefrina y de norepinefrina se prolonga en el tiempo y el estrés adquiere un carácter crónico, los productos metabólicos del eje HHS alteran el comportamiento del sistema inmunológico<sup>63</sup>.

Ante los diferentes estresores, las cateco-

laminas regulan las respuestas fisiológicas que conllevan al ser humano a tomar la decisión de la “huida” o la “confrontación”. Las catecolaminas son otra parte integral de la respuesta fisiológica a los estresores y son los efectores principales de la clásica respuesta “huida o lucha”<sup>25</sup>. La activación de las células cromafines de la médula de las glándulas suprarrenales induce liberación de epinefrina, lo que en consecuencia sube los niveles de glucocorticoides en plasma. Será el cortisol elevado quien active el eje HHS<sup>55</sup>. Por tanto, si bien la respuesta ante el estrés agudo implica un proceso adaptativo que procura mantener la homeostasia o equilibrio fisiológica normal, la respuesta ante el estrés crónico debe mantener la alostasia o estabilidad a través de los cambios adaptaciones fisiológicas que se han generado a través de la integración del SNC, el SE y el SI. Siendo la misma vía, las respuestas ante el estrés agudo capacitan al ser humano para la supervivencia, mientras que las mismas respuestas ante el estrés crónico, sostenidas en el tiempo, se constituyen en un factor de riesgo para la salud<sup>64</sup>.

La hiperactividad del eje HHS se constituye entonces en uno de los mecanismos biológicos fundamentales que modula las respuestas ante el EA cuando su curso es crónico. La causa se asocia a la inhibición por el aumento de hormona liberadora de corticotropina en el núcleo paraventricular del hipotálamo y por disminución del feedback negativo de los glucocorticoides<sup>65</sup>.

### **Citoquinas pro-inflamatorias**

Las citoquinas pro-inflamatorias conforman un grupo de proteínas que actúan como mediadores de la comunicación inter-celular de forma paracrina (entre células próximas dentro de un mismo tejido) o endocrina (entre células situadas en tejidos distintos)<sup>45,65</sup>. Su síntesis y liberación, en pequeñísimas cantidades controladas y reguladas, se da en respuesta a estímulos locales muy específicos. Las primeras citoquinas que se identificaron (linfoquinas, monoquinas, interleuquinas

y factores de crecimiento) fueron las que actúan como moléculas señal entre las células del sistema inmunológico para coordinar las respuestas en la reparación de las heridas y en otras reacciones inmunológicas; sin embargo en la actualidad se les han descubierto nuevas funciones, por lo que se denominan en términos generales como citoquinas. Los principales grupos de citoquinas son las interleuquinas, los interferones, los factores de necrosis tumoral, los factores estimulantes de colonias, los factores de transformación del crecimiento y los factores de crecimiento. Entre estas nuevas funciones se encuentran la capacidad de afectar la función neuronal del SNC y de modular el eje HHS a manera de neurotransmisores<sup>45</sup>.

El primer tipo de respuesta ante un agente nocivo (incluidos los estresores) es la activación de la inmunidad innata a través de la respuesta inflamatoria, la cual es totalmente inespecífica. Serán entonces las citoquinas pro-inflamatorias las que median, induzcan y regulen esta respuesta inmunológica. Dentro de las principales citoquinas pro-inflamatorias se encuentran la interleuquina 1 (IL-1), la interleuquina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF). La IL-1, producida por monocitos y macrófagos, regula principalmente la respuesta inmune y la inflamación, participa en la regulación de linfocitos T y en la diferenciación de linfocitos B. Hay de dos tipos, la IL-1 alfa y la IL-1 beta, las cuales producen efectos similares porque comparten el mismo receptor. La IL-6 es un importante regulador de la inflamación y de la respuesta inmunológica, y se le considera el sistema endocrino e inmunológico. Es producida por muchos tipos celulares completamente distintos como monocitos, macrófagos, células endoteliales, células musculares y células del estroma y epitelio endometrial. Además es producida por glándulas endocrinas como la hipófisis y el páncreas. Dentro de sus acciones se encuentran modificar otras citoquinas, activar linfocitos T y diferenciar linfocitos B, e inhibir el crecimiento de varias líneas celulares humanas.

El TNF es una citoquina con un rango de efectos muy amplio, tanto beneficiosos como dañinos. Posee la capacidad de destruir ciertas líneas celulares e inicia la cascada de citoquinas pro-inflamatorias y otros mediadores. Hay dos tipos de TNF, el alfa que es producido por neutrófilos, linfocitos activados, macrófagos y linfocitos NK; y el beta que es producido sólo por linfocitos<sup>45,67-71</sup>.

Elevados niveles de estas citoquinas pro-inflamatorias, elevados niveles de proteínas de fase aguda (proteína C-reactiva) y marcadores de activación de las células inmunes, además de la función inmunológica alterada, se han observado en casos que van desde el estrés crónico a la depresión severa<sup>72</sup>.

#### **ESTRÉS ACADÉMICO, DEPRESIÓN Y SISTEMA INMUNOLÓGICO**

La relación entre el Sistema Inmune y el SNC ha sido ampliamente estudiada, especialmente en alteraciones neuro-psiquiátricas como el estrés<sup>61</sup>, de tal manera que existen marcadores y mediadores biológicos, cuya variación puede afectar la salud mental. Esta relación bidireccional se ha denominado con el nombre de psico-neuro-endocrino-inmunología<sup>73</sup>. Las alteraciones de la función inmune que se han asociado a los estados de depresión incluyen la inmunosupresión por disminución de las células NK y de los Linfocitos, y el aumento de la respuesta inflamatoria mediada por citoquinas pro-inflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ <sup>62</sup>.

Estas citoquinas normalmente son secretadas durante un proceso infeccioso, como consecuencia de la activación celular, y no solo permiten mediar la respuesta inflamatoria para conseguir la reparación y regeneración del daño tisular sino que también actúan como intermediarios entre el sistema inmune y el cerebro coordinando los cambios comportamentales que son necesarios para lograr la recuperación del organismo. Sin embargo estos procesos, son a menudo temporales y la respuesta

pro-inflamatoria es regulada por las otras citoquinas anti-inflamatorias de tal forma que la reacción en el SNC es corta y controlada. Es por esta razón que cuando los procesos de activación inmunológica no son regulados y se inducen de forma crónica, como en el caso de patologías inflamatorias, autoinmunes o por el estrés, la inflamación sistémica induce al individuo a estados psicopatológicos como la depresión, comportamientos tipo depresión y disfunción cognoscitiva, siendo esta respuesta parte de la etiopatogénesis de las patologías mentales<sup>73</sup>.

Durante los procesos infecciosos, las citoquinas pro-inflamatorias activan el eje hipotalámico-pituitaria-adrenal, y además de inducir mecanismos como la fiebre, inducen una serie de síntomas en el SNC referidos como “comportamiento del enfermo”, el cual ha sido evaluado en diferentes estudios en humanos y animales. Este “comportamiento del enfermo” incluye el estrés y la depresión, los cuales son controlados con fármacos antidepressivos en animales de experimentación tratados previamente con LPS<sup>62</sup>. El aumento de las citoquinas pro-inflamatorias, reactantes de fase aguda, moléculas de adhesión y quimoquinas tanto en pacientes con enfermedades sistémicas como en pacientes sanos con depresión, confirma también el papel de la inflamación en la neuropsiquiatría, de tal forma que se ha reportado el aumento de estos marcadores en sangre en pacientes con depresión y la persistencia de los mismos se ha relacionado con la baja respuesta al tratamiento con antidepressivos<sup>74</sup>.

Asimismo, se han encontrado en sangre altos marcadores pro-inflamatorios como IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  y Proteína C-reactiva, éste último es un reconocido reactante de fase aguda cuyo aumento está relacionado la etiopatogénesis de la aterosclerosis por el acumulo en células endoteliales en las que cambia el patrón de secreción de moléculas que inducen agregación plaquetaria, expresión de moléculas de adhesión y disminución de la producción de óxido

nítrico, favoreciendo la formación de ateromas que desencadenan enfermedad cardiovascular, la cual también ha sido más frecuente en pacientes con depresión<sup>75,76</sup>. Lo mismo ocurre con la diabetes, de tal forma que los pacientes con depresión diagnosticada tiene un riesgo más alto de desarrollar diabetes (72%) en comparación con los individuos que no presentan depresión (en quienes el riesgo es del 42%).

Tal como se ha podido observar, el EA tiene la capacidad de activar y modificar la homeostasia de la secreción y liberación de citoquinas pro-inflamatorias, debido directamente a la activación de la hormona liberadora de corticotropina, o indirectamente asociado a la resistencia de los receptores de glucocorticoides, lo que causa hiperactividad del eje HHS (por inhibición del mecanismo de feed-back negativo).

Por otro lado, las citoquinas pro-inflamatorias inhiben la función de los neurotransmisores en el SNC, e inclusive, dada la existencia de receptores de citoquinas en las células del sistema nervioso, se sugiere que pueden comportarse como neurotransmisores, ejerciendo una acción directa sobre el cerebro<sup>77</sup>. Por tanto y desde el punto de vista biológico, el concepto de EA no debe considerarse como un “simple sistema de respuestas inespecíficas” sino como un “todo de signos y síntomas internos y externos” que afectan la adaptación del organismo a su entorno y que contribuye de manera inequívoca al desencadenamiento de trastornos depresivos. De allí que el EA y la depresión tengan el mismo perfil bioquímico a nivel endocrino e inmunológico. Sin embargo, en personas sometidas a situaciones de EA se han observado hábitos “menos saludables” como falta de sueño, mala nutrición, poco ejercicio, mayor consumo de alcohol, tabaco y otras drogas, lo que los condicionan a sufrir enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, diabetes entre otras<sup>45,79-84</sup>.

### **Entrada de las señales de citoquinas al cerebro**

Las citoquinas son moléculas que no atraviesan fácilmente la barrera hemato-encefálica, por lo tanto se han descrito cinco vías por las cuales ocurre la difusión de las mismas hacia el cerebro. La primera es el paso a través de las regiones que carecen de barrera hemato-encefálica, como el plexo coroideo o el órgano circum-ventricular; la segunda vía es el transporte activo por moléculas transportadoras del endotelio cerebral; la tercera es la activación de células endoteliales que a su vez secretan segundos mensajeros en SNC como la prostaglandina E2 (PGE2) y el óxido nítrico; la cuarta vía es la transmisión por los nervios aferentes como el vago; y la quinta vía es la entrada de monocitos activados al parénquima del cerebro<sup>62</sup>.

Dentro del cerebro se genera toda una red o cascada de las citoquinas, conformada por la activación de células como neuronas microglia y astrocitos que son capaces de secretar citoquinas pro-inflamatorias, expresar receptores para citoquinas y amplificar la señalización de las mismas. Esto muestra el efecto de la inflamación a nivel periférico en la etiología y patofisiología de las enfermedades psiconeurológicas, incluyendo la activación del eje HPA y la hormona productora de corticotropina, que altera el metabolismo de monoaminas como la serotonina y la norepinefrina. La forma en la cual se ve alterado el comportamiento ocurre por los efectos en neurotransmisores y la serotonina. Las citoquinas como TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e IFN- $\alpha$ , estimulan la síntesis de la enzima indolamina-2,3-dioxigenasa, la cual degrada el triptófano, aminoácido precursor de la serotonina, afectando así la síntesis del neurotransmisor en SNC. Además la IL-1 y TNF- $\alpha$  estimulan la MAPK P38, lo cual aumenta la expresión de los transportadores de membrana de serotonina y norepinefrina, disminuyendo la disponibilidad extracelular<sup>85</sup>.

Al igual que con la serotonina, las citoquinas proinflamatorias inhiben la síntesis y promueven la recaptación de dopamina.

Citoquinas como IFN- $\alpha$  disminuye la concentración en SNC de tetrahydrobiopterina (BH4) y Dopamina además del estímulo de óxido nítrico. La BH4 es un cofactor de la tirosin hidroxilasa que convierte a la tirosina en L-DOPA, el cual induce la síntesis de dopamina. Por esta vía las citoquinas se ven implicadas en la disminución de la síntesis de dopamina, y además se induce la recaptación de forma similar con lo observado con la serotonina a través de la vía de las MAPK<sup>86</sup>. Las citoquinas y los demás mediadores de la inflamación en el cerebro, estimulan la secreción de glutamato desde las células gliales y disminuyen la recaptación del mismo a través de la disminución en la expresión de los transportadores. La excesiva secreción del glutamato por los astrocitos estimula los receptores NMDA que aumentan la toxicidad y disminuyen la producción de factores como el factor neurotrópico derivado del cerebro. Además de la excesiva producción de glutamato, las citoquinas estimulan los astrocitos y las células de la microglia para que secreten reactivos del oxígeno y del nitrógeno que en combinación con amplifica el estrés oxidativo, que genera muerte celular en neuronas y en oligodendrocitos. Esto conlleva a la pérdida de una gran cantidad de elementos gliales en la corteza prefrontal y en la amígdala, lo cual se ha relacionado con el EA<sup>87</sup>.

### **Efectos en la neurogénesis**

El estrés crónico induce un aumento en la secreción de citoquinas que induce una disrupción en el factor de crecimiento y producción de neurogénesis, lo cual se relaciona con comportamientos depresivos. Esta inhibición de la neurogénesis ocurre específicamente en el hipocampo, por la acción de la IL-1, lo cual se ha comprobado en estudios en animales<sup>62,87</sup>.

### **Efectos en el neurocircuito:**

Las citoquinas proinflamatorias se han encontrado involucradas en el neurocircuito cerebral, tanto a nivel cortical como subcortical. Las áreas blanco, más notables, de citoquinas como IFN- $\alpha$  e IL-6, son el

ganglio basal implicado en la motivación y la subgenual y dorsal implicadas en la depresión, ansiedad y alarma<sup>62,87</sup>.

#### **Fuentes periféricas de citoquinas:**

Las citoquinas pro-inflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6), son secretadas por células de la respuesta inmune innata (macrófagos y neutrófilos) y aumenta su producción por acción de la respuesta inmune adaptativa activada, en especial los perfiles pro-inflamatorios de los Linfocitos TCD4+, Th1 y Th17<sup>88</sup>. En los pacientes con estrés crónico se ha encontrado una disminución de los Linfocitos T, evidenciado por su bajo nivel en sangre de citoquinas como IL-10 y TGF- $\beta$  y un incremento de los perfiles pro-inflamatorias, con niveles altos en sangre de IFN- $\gamma$  e IL-17. La relación con el aumento de la respuesta inflamatoria a nivel periférico y la depresión se puede encontrar en diferentes grupos de personas que la manifiestan, como son los pacientes que pasan por un acontecimiento negativo que desencadena estrés crónico, los pacientes con sobrepeso y los pacientes que están envejeciendo<sup>89,90</sup>. El sobrepeso u obesidad es una patología o desorden metabólico en la cual se almacena tejido adiposo, principalmente en el área abdominal. El tejido adiposo secreta adipocinas que activan la respuesta inmune innata de forma crónica desencadenando una respuesta inflamatoria crónica sistémica. Algo similar ocurre durante el envejecimiento, etapa en la cual se manifiesta la inmunosenescencia, donde hay inmunosupresión por la entrada en apoptosis de células de memoria, disminución de la hematopoyesis y alteración de la respuesta inmune adaptativa, con aumento de la activación de la respuesta inmune innata generando una respuesta inflamatoria sistémica<sup>91,92</sup>.

#### **Efecto del tratamiento farmacológico de la depresión en los niveles de citoquinas**

Diferentes estudios se han realizado para determinar que tanto varían los niveles de las tres principales citoquinas implicadas en la inflamación. En los 22 estudios referidos en un meta-análisis del 2011,

se tomaron los niveles en suero de estas citoquinas antes del tratamiento y durante el tratamiento antidepressivo, encontrando que no hubo un efecto del fármaco en los niveles séricos de TNF- $\alpha$ , mientras que si hubo un efecto en los niveles de IL-1 e IL-6<sup>93</sup>. Debido a esto, se ha evaluado la eficacia de terapias alternativas en depresión como por ejemplo ácidos grasos poli-insaturados como Omega 3, anti-inflamatorios tipo AINES, ejercicio (resistencia, aeróbicos y flexibilidad) y terapias de atención como meditación y terapias anti-estrés, las cuales tienen habilidades neuro-inmuno-moduladoras<sup>73</sup>.

#### **ESTRÉS ACADÉMICO EN ESTUDIANTES DE MEDICINA**

Diferentes estudios reportados en la literatura han medido los diferentes niveles de EA en los estudiantes de medicina, encontrando diferentes agentes estresores dentro del medio académico inherentes a los programas académicos de medicina<sup>94</sup>.

Rosal *et al*, realizaron un estudio para medir los diferentes niveles de EA y depresión en estudiantes de medicina desde antes de entrar al plan de estudios hasta el cuarto año académico, concluyendo que antes de iniciar con los estudios los niveles de EA son los mismos que los de la población general, pero que a medida que pasaba el tiempo los niveles de estrés aumentaban alcanzando niveles crónicos, mucho más significativos en mujeres que en hombres. Supe diseñó un estudio para determinar la incidencia de EA y los factores que lo controlan en estudiantes de medicina, concluyendo que la mayoría de los estudiantes perciben diversas fuentes de EA asociados fundamental a la carga académica, la cual aumenta conforme aumentan los años académicos. Del mismo modo el autor concluye que si bien los factores emocionales se encuentran asociados al desarrollo de estrés, las diversas formas de afrontamiento y apoyo social permiten reducir el nivel de impacto de este estresor<sup>96</sup>. Stewart *et al*, realizaron un estudio longitudinal en el que no

encontraron relación significativa entre el estrés y el rendimiento académico en estudiantes de los dos primeros años de medicina<sup>97</sup>. Aktekin *et al*, evaluaron los cambios psicológicos en los estudiantes universitarios conforme avanza la carrera, siendo más evidentes en los estudiantes de medicina, lo cual fue asociado a diversos acontecimientos estresantes relacionados con el medio ambiente social y el medio académico<sup>98</sup>. Saipanih realizó un estudio para determinar la prevalencia e identificar las fuentes de EA en estudiantes de medicina. El estudio encontró que conforme aumenta el año aumentan los niveles de EA, asociado a la carga académica, a las evaluaciones y a la adquisición cada vez mayor de los compromisos que implican ser médico<sup>99</sup>. Sherina *et al*, determinaron la prevalencia de EA en un grupo de estudiantes de medicina para identificar sus síntomas y establecer la posible asociación con la depresión. Se utilizó un diseño de estudio transversal. Los autores concluyeron que el EA es común entre los estudiantes de medicina y está asociado con la depresión<sup>100</sup>. Singh *et al*, investigaron las experiencias de ansiedad, auto-control y preocupación por el estado de salud en estudiantes de diversas carreras, encontrando que los estudiantes de medicina son los que menos experimentaron tales condiciones asociado a la exposición a la educación médica<sup>101</sup>. Dahlin *et al*, evaluaron diferentes factores de EA y la prevalencia de depresión en los estudiantes de medicina teniendo en cuenta diferencias de género, encontrando que la mayoría de estudiantes resaltaron como los principales distractores las deficiencias pedagógicas, las calificaciones numéricas y las preocupaciones sobre el futuro. Los autores finalmente concluyeron que los estudiantes de medicina tiene una prevalencia de síntomas depresivos significativamente mayor a la población general, siendo en las mujeres mucho más evidente<sup>102</sup>. Tyssen *et al*, determinaron los niveles de EA y principales estresores de los estudiantes de medicina, encontrando relación entre el número de horas de sueño y el ambiente de aprendizaje<sup>103</sup>. De igual forma los autores



determinaron que las mujeres tienen una mayor vulnerabilidad a desarrollar EA que los hombres. Ross *et al.*, relacionaron los niveles de EA de una muestra de estudiantes de medicina con aspectos relacionados con la financiación de la carrera, las deudas adquiridas para pagar los estudios y el rendimiento académico, encontrando que los estudiantes procedentes de entornos socio-económicos más bajos tenían deudas superiores, menor rendimiento académico y altos niveles de EA<sup>104</sup>. El-Gilany *et al.*, realizaron un estudio para determinar la percepción de los niveles de EA, ansiedad y depresión por parte de los estudiantes de medicina de dos universidades. Los resultados que arrojaron el estudio indican que no hubo diferencia significativa entre los estudiantes de ambas universidades; sin embargo, se pudieron correlacionar los altos niveles de estrés tanto con problemas ambientales como académicos, evidenciando que el EA, la ansiedad y la depresión son comunes en los estudiantes de medicina<sup>105</sup>. Abdulghani *et al.*, partieron de la percepción de que la educación médica por sí misma se constituye en un estresor y que genera diversos cambios psicológicos en los estudiantes a partir del género, de la carga académica durante el transcurso del año académico, la evaluación y la calificación, la regularidad de la asistencia y la presencia de problemas físicos percibidos<sup>106</sup>. Abdel-Rahman *et al.*, hallaron una alta prevalencia de EA en estudiantes de medicina, asociada a factores como la ausencia de espacios (de tiempo y de lugar) para realizar actividades recreativas y para estudios independiente fuera del campus universitario<sup>107</sup>. Masiak *et al.*, analizaron los mecanismos de supervivencia y los tipos de personalidad de los estudiantes de medicina de origen rural y urbano, encontrando diferencias significativas respecto a la manera como hombres y mujeres afrontan o evitan los contactos sociales respecto a su lugar de origen<sup>108</sup>. Saravanan y Wilks, demostraron que las facultades de medicina se constituyen en un ambiente de EA que afecta el rendimiento académico de los estudiantes de medicina, aumentando los

niveles de ansiedad y depresión a partir del estrés como valor predictivo<sup>109</sup>. Bassols *et al.*, evaluaron la prevalencia y la intensidad de la ansiedad y los síntomas depresivos en estudiantes de medicina, encontrando que la mayor prevalencia de síntomas de ansiedad se encontraron en los primeros años académicos<sup>110</sup>.

### CONSIDERACIONES FINALES

La homeostasis fisiológica es un equilibrio dinámico del cuerpo humano mantenido por la interacción de diversos procesos biológicos e interacciones con el medio ambiente. Cuando este estado de equilibrio es alterado, las respuestas de adaptación tratan de superar las amenazas del reto con el objetivo de restaurar el estado original de homeostasia. Dentro de los estímulos que alteran la homeostasia se consideran los diferentes factores (o estresores) que conllevan al EA, los cuales logran afectar la fisiología del cuerpo humano, de tal forma que EA se considera como un factor de riesgo para originar y desarrollar enfermedades sistémicas, o exacerbar y agudizar las pre-existentes, a través de las diferentes vías ya discutidas como son el SNC (señalización neurológica), el SE (procesos metabólicos y síntesis y liberación de hormonas) y el SI (respuesta inmunológica)<sup>111</sup>.

Otro aspecto fundamental que ha surgido de la investigación científica, es que la integración de la inmunología innata y las respuestas de fase aguda con los sistemas nervioso y endocrino, deben contar con un mecanismo de regulación genética para, valga la redundancia, regular la homeostasia del organismo; de hecho existe un complejo de niveles genómicos, vías metabólicas y endocrinas, redes neuronales y células efectoras asociadas que afectan las respuestas inmunológicas ante la presencia de estrés crónico<sup>112-115</sup>. No obstante, hasta ahora no se han logrado identificar genes específicos más allá de posibles asociaciones, razón por la cual la investigación debe estar dirigida hacia la identificación de los posibles genes candidatos posiblemente

responsables de la respuesta adaptativa al estrés, para finalmente determinar el impacto que este ocasiona en la fisiología humana<sup>111</sup>.

### AGRADECIMIENTOS

Esta revisión de tema fue realizada en el marco del proyecto de investigación “Asociación entre estrés académico y niveles de proteína C reactiva en estudiantes de la carrera de medicina de la Pontificia Universidad Javeriana Cali”, financiado por la Convocatoria Interna de Investigación Capital Semilla 2015-2016 de la Pontificia Universidad Javeriana Cali.

### REFERENCIAS

1. Moreno B, Báez C. Factores y riesgos psicosociales, formas, consecuencias, medidas y buenas prácticas 2010: 1-188.
2. Ministerio de la Protección Social. Primera Encuesta Nacional de condiciones de salud y trabajo en el sistema general de riesgos profesionales. Ministerio de la Protección Social; 2008. Resolución 2646 de 2008.
3. Hernández-Mendoza E, Cerezo-Reséndiz S, López-Sandoval G. Estrategias de afrontamiento ante el estrés laboral en enfermeras. *Revista de Enfermería del IMSS*. 2007; 15(3):161-6.
4. Barraza A. El estrés académico en los alumnos de posgrado de la Universidad Pedagógica de Durango. *Revista Electrónica de Psicología Científica*. com; 2004. Disponible en <http://www.psicologiacientifica.com/bv/psicologia-77-1-el-estres-academico-en-los-alumnos-de-postgrado.html>
5. Lazarus RS, Folkman S. *Stress, appraisal and coping*. New York: Springer Publishing Company; 1984.
6. Labrador F, Crespo M. *Estrés: Trastornos Psicofisiológicos*. Madrid: Eudema; 1993.
7. Auman C, Bosworth H, Hess T. Effect of health-related stereotypes on physiological responses of hypertensive middle-aged and older men. *The Journals of Gerontology*. 2005; 60:1.

8. Berrio N, Mazo R. Estrés académico. *Revista de Psicología Universidad de Antioquia*. 2011; 3(2):65-82.
9. Polo A, Hernández JM, Poza C. Evaluación del estrés académico en estudiantes universitarios. *Ansiedad y estrés*. 1996; 2(2-3):159-72.
10. Barraza A. El EA en los alumnos de postgrado de la Universidad Pedagógica de Durango, Guadalajara. Memoria electrónica del VII Congreso Nacional de Investigación Educativa; 2013. Disponible en la Biblioteca Virtual de Psicolnet en: <http://www.psicologiacientifica.com/publicaciones/biblioteca/articulos/arrbarraza01.htm>.
11. Román C, Ortiz F, Hernández Y. El estrés académico en estudiantes latinoamericanos de la carrera de Medicina. *Revista Iberoamericana de Educación*. 2008; 46(7):1-8.
12. Pérez M, Martín A, Borda M. Estrés y rendimiento académico en estudiantes universitarios. *C. Med. Psicosom*. 2003; 67/68:26-33.
13. Carmel S, Bernstein J. Perceptions of Medical School Stressors: Their Relationship to Age, Year of Study and Trait Anxiety. *J Human Stress*. 1987; 13(1):39-44. DOI:10.1080/0097840X.1987.9936793.
14. Amat V, Fernández C, Orts I *et al*. Estrés en estudiantes de enfermería. *Rev ROL de Enfermería*. 2006; 133:75-78.
15. Celis J, Bustamente M, Cabrera D *et al*. Ansiedad y EA en estudiantes de Medicina humana del primer y sexto año. *Anales de la Facultad de Medicina*. 2001; 62(1):45-51.
16. Lugo M, Lara C, González J, Granadillo D. Depresión, ansiedad y estrés en estudiantes de Medicina del área básica y clínica, su relación con el índice de lateralización hemisférica cerebral y el rendimiento académico. *Archivos venezolanos de Psiquiatría y Neurología*. 2004; 21(50):103.
17. del Toro AY, Goyguet M, Pérez Y, Ramos DA. EA en estudiantes de medicina de primer año con bajo rendimiento escolar. *MEDISAN*. 2011; 15(1):17-22.
18. Ader R, Cohen N. Psycho-neuro-immunology: Conditioning and stress. *Ann Rev Psychol*. 1993; 44:53-85.
19. Gump B, Mathews K, Owens J. Chronic stress influences cardiovascular and neuroendocrine responses during acute stress and recovery, especially in men. *Health Psychol*. 2001; 20(6):403-10.
20. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, *et al*. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008; 117: 743-53.
21. Mora JLA, Flores Y, Flores M, *et al*. Determinación de diferentes biomarcadores relacionados con estrés, en alumnos de la Carrera de QFB en la FES Zaragoza, y su posible relación con el síndrome de quemarse en el estudio (burnout). *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 2012; 43(3):45-54.
22. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, *et al*. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids. *Anal. Biochem*. 1982; 126:131-8. DOI:10.1037/0278-6133.20.6.403.
23. Yada T, Nakanishi T. Interaction between endocrine and immune system in fish. *Int Rev Cytol*. 2002; 220:35-92. DOI: 10.1016/S0074-7696(02)20003-0.
24. Buldanlioglu S, Turkmen S, Ayabakan HB, *et al*. Nitric oxide, lipid peroxidation and antioxidant defense system in patients with active or inactive Behçet's disease. *Br J Dermatol*. 2005; 153(3):526-530. DOI: DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06543.x.
25. Sanchez M, González RM, Cos Y, Macías C. Estrés y sistema inmun. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2007; 23(2).
26. Mionk EM, Mahmood Z. Student mental health: a pilot study. *Counseling Psychol Quarterly*. 1999; 12(2):199-210. DOI:10.1080/09515079908254090.
27. Rioseco P, Valdivia S, Vicente B, Vielma M, Jerez M. Nivel de salud mental en los estudiantes de la Universidad de Concepción. *Rev Psiq*. 1996; 11(3):158-65.
28. Rich AR, Scovel M. Causes of depression in college students: A cross-lagged panel correlation analysis. *Psychological REAorts*. 1987; 60:27-30. DOI: 10.2466/pr0.1987.60.1.27.
29. Cohen S, Tyrell DAJ, Smith AP. Negative life events, perceived stress, negative affect, and susceptibility to the common cold. *J Pers Soc Psychol*. 1993; 64:131-140. DOI:10.1037/0022.
30. Lowe G, Urquhart J, Greenman J, Lowe G. Academic stress and secretory immunoglobulin. *Psychol Rep*. 2000; 87(3):721-2. DOI:10.2466/pr0.2000.87.3.721.
31. Verdhara K, Nott K. The assessment of the emotional and immunological consequences of examination stress. *J Behav Med*. 1996; 19:467-78. DOI: 10.1007/BF01857679.
32. McDonald AS. The prevalence and effects of test anxiety in school children. *Educational Psychology*. 2001; 21:89-101. DOI:10.1080/01443410020019867
33. Pulido MA, Serrano ML, Valdés E, *et al*. EA en estudiantes universitarios. *Psicología y Salud*. 2001; 21(1):31-7.
34. Smith TW, Birmingham W, Uchino BN. Evaluative threat and ambulatory blood pressure: cardiovascular effects of social stress in daily experience. *Health Psychol*. 2012; 31(6):763-6. DOI: 10.1037/a0026947.
35. Morera AL, González JL. Relación entre factores de estrés, depresión y enfermedad médica. *Psiquis*. 1983; 4: 253-60.
36. Fisher S, Hood B. The stress of the transition to university: a longitudinal study of vulnerability to psychological disturbance and home-sickness. *Br J Psychol*. 1987; 79:1-13. DOI: 10.1111/j.2044-8295.1987.tb02260.x.
37. Escalona A, Miguel Tobal JJ. Ansiedad ante los exámenes: evolución histórica y aportaciones prácticas para su tratamiento. *Ansiedad Estrés*. 1996; 2(3):195-206.
38. Connor MJ. Pupil stress and standard assessment tests (SATS): An update. *Emotional and Behavioural Difficulties*. 2003; 8:101-7. DOI:10.1080/13632750300507010.
39. Aherne D. Understanding student stress: A qualitative approach. *Irish Journal of psychology*. 2001; 22:176-87. DOI:10.1080/03033910.2001.10558278.
40. Gallagher M, Millar R. A survey of

- adolescent worry in Northern Ireland. *Pastoral Care in Education*. 1996; 14:26-32. DOI:10.1080/02643949609470963.
41. Putwain D. Researching academic stress and anxiety in students: Some methodological considerations. *British Educational Research Journal*. 2007; 33:207-19. DOI: 10.1080/01411920701208258.
  42. Dyson R, Renk, K. Freshmen adaptation to university life: DEAssive symptoms, stress and doping. *J Clin Psychol*. 2006; 62:1231-44. DOI: 10.1002/jclp.20295.
  43. García-Ros R, Pérez-González F, Pérez-Blasco J, Natividad LA. Evaluación del estrés académico en estudiantes de nueva incorporación a la universidad. *Revista Latinoamericana de Psicología*. 2012; 44(2):143-54.
  44. Barraza A. El estrés académico en alumnos de maestría y sus variables moduladoras: un diseño de diferencia de grupos. *Avances en Psicología Latinoamericana*. 2008; 26(2):270-89.
  45. Sirera R, Sánchez PT, Camps C. Inmunología, estrés, depresión y cáncer. *Psicooncología*. 2006; 3(1): 35-48.
  46. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med*. 1995; 332:1351-62. DOI: 10.1056/NEJM199505183322008.
  47. Borysenko J, Borysenko M. Sobre la Psiconeuroinmunología: Cómo la mente influye sobre la salud y las enfermedades...y cómo hacer que esta influencia sea beneficiosa. *Exec Health*. 1983; 19:1-12.
  48. Miller AH. Neuroendocrine and immune system interactions in stress and depression. *Psychiatr Clin North Am*. 1998; 21:443-63. DOI: 10.1016/S0193-953X(05)70015-0.
  49. Buske-Kirschbaum A, Geiben A, Wermke C, Pirke KM, Hellhammer D. Preliminary evidence for Herpes labialis recurrence following experimentally induced disgust. *Psychother Psychosom*. 2001; 70:86-91. DOI:10.1159/000056231.
  50. Solomon GF, Segerstrom SC, Grohr P, Kemeny M, Fahey J. Shaking up immunity: psychological and immunologic changes after a natural disaster. *Psychosom Med*. 1997; 59:114-27.
  51. Kawamura N, Kim Y, Asukai N. Suppression of cellular immunity in men with a past history of posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 2001; 158:484-6.
  52. Croiset G, Heijnen CJ, Veldhuis HD, De Wied RE. Modulation of the immune response by emotional stress. *Life Sci*. 1987;40:775-82. DOI: 10.1016/0024-3205(87)90305-5.
  53. Weiss JM, Sundar SK, Becquer KJ, Cierpial MA. Behavioral and neural influences on cellular immune responses: Effects of stress and interleukin-1. *J Clin Psychiatry*. 1989; 50:43-53.
  54. Fillion L, Belles-Isles M, Lemyre L, Roy R. Reliability of lymphocyte proliferation assays. *Stress Med*. 1994; 10:43-8. DOI: 10.1002/smi.2460100108.
  55. Hucklebridge F, Clow A, Evans P. The relationship between salivary immunoglobulin A and cortisol: Neuroendocrine response to awakening and the diurnal cycle. *Int J Psychophysiol*. 1998; 31:69-76. DOI: 10.1016/S0167-8760(98)00042-7.
  56. Webster JI, Stenberg EM. Neuroendocrine regulation of immunity. *Ann Rev Immunol*. 2002; 20:125-63.
  57. Lorton D, Lubahn C, Bellinger DL. Potential use of drugs that target neural-immune pathways in the treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2003; 2:1-30. DOI: 10.2174/1568010033484160.
  58. Dantzer R, Wollman EE. Relationship between the brain and the immune system. *J Soc Biol*. 2003; 197:81-8.
  59. Weigent DA, Blalock JE. Production of peptide hormones and neurotransmitters by the immune system. *Chem Immunol*. 1997;69:1-30. DOI:10.1159/000058652
  60. Padgett DA, Glaser R. How stress influences the immune response. *Trends Immunol*. 2003; 24:444-8. DOI: 10.1016/S1471-4906(03)00173-X.
  61. Navas C, Zapata D. Aspectos inmunológicos en la depresión. *Rev Venez Oncol*. 2009; 21(4):244-252.
  62. Capuron L, Miller A. Immune system to brain signaling: Neuropsychopharmacological implications. *Pharmacology & Therapeutics*. 2011; 226-38. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.01.014.
  63. Axelrod J, Reisine TD. Stress hormones: Their interaction and regulation. *Science* 1984; 224:452-9. DOI: 10.1126/science.6143403.
  64. Lavretsky H, Newhouse PA. Stress, Inflammation and Aging. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012; 20(9):729-33. DOI: 10.1097/JGP.0b013e31826573cf.65. Larson SJ, Dunn AJ. Behavioral effects of cytokines. *Brain Behav Immun*. 2001; 15:371-87. DOI: 10.1006/brbi.2001.0643
  66. Wilder RL. Hormones, pregnancy, and autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci*. 1998; 840:45-50. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09547.x.
  67. Kriegelstein K. Synergistic effect of cytokines let neurotrophic functions begin. *Ann Anat*. 1999; 181:423-5.
  68. Slifka MK, Whitton JL. Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med*. 2000; 78:74-80. DOI:10.1007/s001090000086.
  69. Asnis GM, De La Garza R II. Interferon-induced depression: strategies in treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005; 29:808-18. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2005.03.006.
  70. Constant A, Castera L, Dantzer R, *et al*. Mood alterations during interferon-alfa therapy in patients with chronic hepatitis C: evidence for an overlap between manic/hypomanic and depressive symptoms. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66:1050-7.
  71. Gleason OC, Yates WR. Five cases of interferon-alpha-induced depression treated with antidepressant therapy. *Psychosomatics*. 1999; 40:510-2. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0033-3182\(99\)71190-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0033-3182(99)71190-4).
  72. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, Bosmans E, Suy E, Calabrese J, *et al*. Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Res*.

- 1993; 49:11-27. DOI: 10.1016/0165-1781(93)90027-E.
73. Eyre H, Papps E, Baune B. Treating depression and depression-like behavior with physical activity: an immune perspective. *Frontiers in PSYCHIATRY*. 2013; 4: 1-27. DOI: 10.3389/fpsyt.2013.00003.
  74. Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, *et al*. The Relationship of Depression and Stressors to Immunological Assays: A Meta-Analytic Review. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2001; 15:199-226. DOI: 10.1006/brbi.2000.0597.
  75. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001; 103:1813-18. DOI: 10.1161/01.CIR.103.13.1813.
  76. Howren M, Lamkin M, Suls J. Associations of depression with c-reactive protein, il-1, and il-6: a meta-analysis. *Psychosomatic medicine*. 2009; 71:171-86. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181907c1b.
  77. Rotella F, Mannucci E. Depression as a Risk Factor for Diabetes: A Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *J Clin Psychiatry*. 2013; 74(1):31-7. DOI: 10.4088/JCP.12r07922.
  78. Kiecolt-Glaser JK, Preacher KJ, MacCallum RC, Atkinson C, Malarkey WB, Glaser R. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100:9090-5. DOI: 10.1073/pnas.1531903100.
  79. Connor TJ, Leonard BE. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life Sci*. 1998; 62:583-606. DOI: 10.1016/S0024-3205(97)00990-9.
  80. Pai L, Porcella A, Gessa GL. The role of stress in the pathophysiology of the dopaminergic system. *Mol Psychiatry*. 2000; 5:14-21.
  81. Lechin F, van Der DB, Benaim M. Stress versus depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1996; 20:899-950.
  82. Dijk WC, Verbrugh HA, van Rijswijk RE, Vos A, Verhoef J. Neutrophil function, serum opsonic activity, and delayed hypersensitivity in surgical patients. *Surgery* 1982; 92:21-9.
  83. Anisman H, Merali Z. Cytokines, stress, and depressive illness. *Brain Behav Immun*. 2002; 16:513-24. DOI: 10.1016/S0889-1591(02)00009-0.
  84. Wichers M, Maes M. The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002; 5:375-88. DOI: http://dx.doi.org/10.1017/S1461145702003103.
  85. Zhu CB, Lindler KM, Owens AW, Daws LC, Blakely RD, Hewlett WA. Interleukin-1 receptor activation by systemic lipopolysaccharide induces behavioral despair linked to MAPK regulation of CNS serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35(13):2510-20. DOI: 10.1038/npp.2010.116.
  86. Moron JA, Zakharova I, Ferrer JV, *et al*. Mitogen-activated protein kinase regulates dopamine transporter surface expression and dopamine transport capacity. *J Neurosci*. 2003; 23:8480-8.
  87. Jones KA, Thomsen C. The role of the innate immune system in psychiatric disorders. *Mol Cell Neurosci*. 2013; 53:52-62. DOI: 10.1016/j.mcn.2012.10.002.
  88. Torrado E, Cooper AM. Cytokines in the balance of protection and pathology during mycobacterial infections. *Adv Exp Med Biol*. 2013; 783:121-40. DOI: 10.1007/978-1-4614-6111-1\_7.
  89. Papet I, Dardevet D, Sornet C, Be´chereau F, Prugnaud J, Pouyet C, Obled C. Acute Phase Protein Levels and Thymus, Spleen and Plasma Protein Synthesis Rates Differ in Adult and Old Rats. *J Nutr*. 2003; 133: 215-9.
  90. Fló J, Massouh E. Age-Related Changes Of Naive And Lymphocyte Subsets In Mucosal Lymphoid Organs Memory Cd4 Rat And Systemic. *Developmental & Comparative Immunology*. 1997; 21(5): 443-53. DOI:10.1016/S0145-305X(97)00023-2.
  91. Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, *et al*. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ*. 2012; 344:1771-90. DOI: 10.1136/bmj.e1771.
  92. López N, Quintero A, Casanova P, Ibieta C, Baelum V, López R. Effects of Periodontal Therapy on Systemic Markers of Inflammation in Patients With Metabolic Syndrome: A Controlled Clinical Trial. *J Periodontol*. 2012; 83 (3):267-78. DOI:10.1902/jop.2011.110227.
  93. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The Effect of Antidepressant Medication Treatment on Serum Levels of Inflammatory Cytokines: A Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2011; 36:2452-9. DOI:10.1038/npp.2011.132.
  94. Dyrbye LN, Thomas MR, Shanafelt TD. Medical student distress: causes, consequences, and proposed solutions. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80(12):1613-22. DOI:10.4065/80.12.1613.
  95. Rosal MC, Ockene IS, Ockene JK, *et al*. A longitudinal study of students' depression at one medical school. *Acad Med*. 1997; 72(6):542-6.
  96. Supe AN. A study of stress in medical students at Seth G.S. Medical College. *J Postgrad Med*. 1998; 44(1):1-6.
  97. Stewart SM, Lam TH, Betson CL, *et al*. A prospective analysis of stress and academic performance in the first two years of medical school. *Med Educ*. 1999; 33(4):243-50. DOI: 10.1046/j.1365-2923.1999.00294.x.
  98. Aktekin M, Karaman T, Senol YY, *et al*. Anxiety, depression and stressful life events among medical students: a prospective study in Antalya, Turkey. *Med Educ*. 2001; 35(1):12-7. DOI: 10.1111/j.1365-2923.2001.00726.x.
  99. Saipanish R. Stress among medical students in a Thai medical school. *Med Teach*. 2003; 25(5):502-6. DOI:10.1080/0142159031000136716.
  100. Sherina MS1, Rampal L, Kaneson N. Psychological stress among undergraduate medical students. *Med J*

- Malaysia. 2004; 59(2):207-11.
101. Singh G, Hankins M, Weinman JA. Does medical school cause health anxiety and worry in medical students? *Med Educ.* 2004; 38(5):479-81. DOI: 10.1046/j.1365-2929.2004.01813.x.
  102. Dahlin M, Joneborg N, Runeson B. Stress and depression among medical students: a cross-sectional study. *Med Educ.* 2005; 39(6):594-604. DOI: 10.1111/j.1365-2929.2005.02176.x.
  103. Tyssen R, Vaglum P, Grønvold NT, Ekeberg Ø. The relative importance of individual and organizational factors for the prevention of job stress during internship: a nationwide and prospective study. *Med Teach.* 2005; 27(8):726-31.
  104. Ross S, Cleland J, Macleod MJ. Stress, debt and undergraduate medical student performance. *Med Educ.* 2006; 40(6):584-9. DOI: 10.1111/j.1365-2929.2006.02448.x.
  105. El-Gilany AH, Amr M, Hammad S. Perceived stress among male medical students in Egypt and Saudi Arabia: effect of sociodemographic factors. *Ann Saudi Med.* 2008; 28(6):442-8.
  106. Abdulghani HM, AlKanhal AA, Mahmoud ES, *et al.* Stress and its effects on medical students: a cross-sectional study at a College of Medicine in Saudi Arabia. *J Health Popul Nutr.* 2011; 29(5): 516-22.
  107. Abdel-Rahman AG, Al Hashim BN, Al Hiji NK, Al-Abbad Z. Stress among medical Saudi students at College of Medicine, King Faisal University. *J Prev Med Hyg.* 2013; 54(4):195-9.
  108. Masiak J, Kuśpit M, Surtel W, Jarosz MJ. Stress, coping styles and personality tendencies of medical students of urban and rural origin. *Ann Agric Environ Med.* 2014; 21(1):189-93.
  109. Saravanan C, Wilks R. Medical students' experience of and reaction to stress: the role of depression and anxiety. *ScientificWorld Journal* 2014; 29:737382. DOI: 10.1155/2014/737382.
  110. Bassols AM, Okabayashi LS, Silva AB, *et al.* First- and last-year medical students: is there a difference in the prevalence and intensity of anxiety and depressive symptoms? *Rev Bras Psiquiatr.* 2014; 24. DOI: 10.1590/1516-4446-2013-1183.
  111. Priyadarshini S, Aich P. Effects of Psychological Stress on Innate Immunity and Metabolism in Humans: A Systematic Analysis. *PLoS One.* 2012; 7(9): 1-14. DOI: 10.1371/journal.pone.0043232.
  112. Alper S, Laws R, Lackford B, Boyd WA, Dunlap P, *et al.* Identification of innate immunity genes and pathways using a comparative genomics approach. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105: 7016-21. DOI: 10.1073/pnas.0802405105.
  113. Antonov AV, Schmidt EE, Dietmann S, Krestyaninova M, Hermjakob HR. Spider: a network-based analysis of gene lists by combining signaling and metabolic pathways from Reactome and KEGG databases. *Nucleic Acids Res.* 2009; 38:78-83. DOI: 10.1093/nar/gkq482.
  114. Kao CF, Fang YS, Zhao Z, Kuo PH. Prioritization and evaluation of depression candidate genes by combining multidimensional data resources. *PLoS One.* 2011; 6:18696. DOI: 10.1371/journal.pone.0018696.
  115. Tsolakidou A, Czibere L, Putz B, Trumbach D, Panhuysen M, *et al.* Gene expression profiling in the stress control brain region hypothalamic paraventricular nucleus reveals a novel gene network including amyloid beta precursor protein. *BMC Genomics.* 2010; 11: 546. DOI: 10.1186/1471-2164-11-546.