

# ESTRÉS Y CEREBRO

Impacto biológico, cognitivo y emocional





# **ESTRÉS Y CEREBRO**

**Impacto biológico, cognitivo y emocional**

Este documento es un resumen que recoge los apuntes y contenidos académicos del curso *online* Estrés y cerebro: Impacto biológico, cognitivo y emocional.

## **Objetivos:**

- 1.** Definir conceptos básicos de la respuesta de estrés y los principales mecanismos nerviosos y endocrinos que subyacen a esta respuesta.
- 2.** Examinar cuáles son las estructuras cerebrales y conexiones neuronales que se encuentran afectadas como consecuencia del estrés crónico.
- 3.** Comprender cómo la desregulación de las respuestas fisiológicas y del comportamiento frente al estresor contribuyen a la adaptación o al desarrollo de enfermedades.
- 4.** Analizar el impacto del estrés crónico en los sistemas corporales y sus consecuencias para la salud, así como la evidencia de la relevancia clínica del estrés ejemplificado a través del riesgo de trastornos mentales.
- 5.** Conocer algunas prácticas en gestión del estrés basadas en la evidencia.

## **Disertante:**



**Dra. Marta Lapid Volosin**

Doctora en Neurociencias. Profesora/Investigadora en Universidad Nacional de Córdoba, Argentina y Rutgers University, NJ, USA. Especialidad en Comunicación Pública de la Ciencia.

# Índice

## MÓDULO I

|  |          |
|--|----------|
| <b>Conceptos generales sobre la neurobiología del estrés .....</b>                                 | <b>1</b> |
| 1.1. Introducción .....  | 2        |
| 1.2. Conceptos generales sobre la neurobiología del estrés .....                                   | 3        |
| 1.2.1. Definición de estrés y estresores .....   | 3        |
| 1.2.2. Estresores físicos .....  | 4        |
| 1.2.3. Estresores psicológicos .....   | 6        |
| 1.3. Mecanismos biológicos clave de la respuesta de estrés .....                                   | 8        |
| 1.3.1. La respuesta al estré .....   | 8        |
| 1.3.2. La dinámica del cortisol y la desregulación<br>del eje HHA por los efectos del estrés ..... | 10       |
| 1.4. Otros mediadores neuroendocrinos y hormonales<br>del sistema de estrés .....                  | 11       |

## MÓDULO II

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Impacto del estrés crónico en el cerebro .....</b>  | <b>13</b> |
| 2.1. Conceptualización del estrés crónico .....  | 16        |
| 2.2. Potenciación de los signos y síntomas inducidos por estrés ....   | 17        |
| 2.3. ¿Todo esto ocurre en el cerebro humano bajo el estrés? .....  | 18        |
| 2.4. Neuroanatomía del estrés .....  | 18        |
| 2.4.1. Hipocampo .....   | 19        |
| 2.4.2. Amígdala .....  | 20        |
| 2.4.3. Corteza prefrontal [CPF] .....  | 21        |
| 2.5. Neuroplasticidad .....  | 22        |
| 2.6. Neogénesis o generación de nuevas neuronas .....  | 25        |
| 2.7. El efecto del estrés crónico en áreas cerebrales asociadas a<br>memoria y aprendizaje, emociones y razonamiento lógico .... | 26        |
| 2.7.1. Tu cerebro ante el estrés .....   | 26        |

## **MÓDULO III**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Mecanismos biológicos inducidos por estrés que afectan la salud física y mental .....</b>             | <b>32</b> |
| 3.1. Definición de allostasis y carga alostática .....   | 34        |
| 3.1.1. Situaciones que conducen al desarrollo de carga/sobrecarga alostática .....                       | 36        |
| 3.2. Demandas ambientales y sistemas fisiológicos .....  | 36        |
| 3.3. Caracterización de la carga alostática .....  | 36        |
| 3.4. Cambios epigenéticos inducidos por estrés: Participación del cortisol .....                         | 37        |
| 3.5. Efectos del estrés crónico sobre los sistemas cardiovascular, gastrointestinal e inmunológico ..... | 39        |
| 3.5.1. El estrés y la función del sistema cardiovascular .....   | 40        |
| 3.6. Estrés e intestino .....  | 42        |
| 3.7. Estrés y sistema inmune .....   | 46        |
| 3.8. Desregulación del sistema de estrés en trastornos mentales ..                                       | 48        |

## **MÓDULO IV**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>¿Por qué es importante gestionar el estrés? .....</b>  | <b>54</b> |
| 4.1. Gestión del estrés para mantener la salud física y mental .....                                | 57        |
| 4.1.1. ¿Qué es la gestión del estrés? .....   | 57        |
| 4.2. Tips que pueden ayudar para la gestión del estrés .....  | 57        |
| 4.3. Técnicas basadas en evidencia para contrarrestar los efectos adversos del estrés crónico ..... | 63        |
| 4.3.1. Mindfulness .....  | 64        |
| 4.3.2. Ejercicio físico .....   | 65        |
| 4.3.3. Biofeedback .....  | 67        |
| 4.3.4. Neurofeedback .....  | 68        |
| 4.3.5. Contacto con la naturaleza .....   | 69        |
| 4.3.6. La risa .....  | 69        |
| 4.3.7. Yoga y relajación .....  | 69        |

|   |           |
|---|-----------|
| 4.4. Ejercicios prácticos .....                     | 70        |
| 4.4.1. Mantener la actividad corporal .....         | 70        |
| 4.4.2. Comunicación social .....                    | 70        |
| 4.4.3. Traer los sentidos al rescate .....          | 71        |
| 4.4.4. Tonificación vocal .....                     | 73        |
| 4.5. Tomarse un descanso de la tecnología .....     | 73        |
| 4.6. Practicar dondequieras que te encuentres ..... | 74        |
| <b>Referencias bibliográficas .....</b>             | <b>76</b> |

## **MÓDULO VI**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>La familia ante el acoso escolar .....</b>                                 | <b>63</b> |
| 6.1. Recomendaciones generales para las familias .....                        | 64        |
| 6.2. La familia de la víctima .....   | 65        |
| 6.2.1. Establecer canales de comunicación .....                               | 65        |
| 6.2.2. ¿Cómo reaccionar frente a la confirmación<br>de la víctima? .....      | 66        |
| 6.2.3. Posibles formas de reaccionar de la víctima .....                      | 66        |
| 6.2.4. Cuando la víctima no admite la situación .....                         | 66        |
| 6.2.6. Actuar con el centro educativo .....                                   | 67        |
| 6.2.7. ¿Qué se debe evitar hacer? .....                                       | 67        |
| 6.3. La familia del acosador .....  | 68        |
| 6.3.1. Señales que pueden ayudar a identificar<br>la situación de acoso ..... | 68        |
| 6.3.2. ¿Cómo reaccionar y qué hacer frente<br>a una situación así? .....      | 69        |
| 6.3.3. La importancia de actuar .....   | 69        |
| 6.4. La familia de los espectadores .....                                     | 70        |
| Reflexión final .....   | 70        |
| <br>  |           |
| <b>Referencias bibliográficas .....</b>                                       | <b>72</b> |

# **MÓDULO I**

Conceptos generales  
sobre la neurobiología del estrés

## 1.1. Introducción

A lo largo de la evolución, la supervivencia ha sido una prioridad para todos los organismos vivos que deben enfrentar un entorno que cambia constantemente y al cual deben adaptarse para sobrevivir.

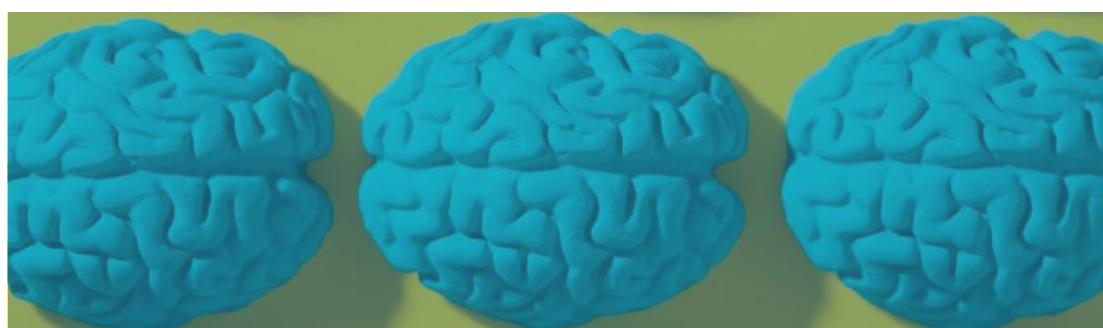
El ser humano cuenta con múltiples mecanismos para hacer frente a estos desafíos. De allí, que la llamada “**respuesta al estrés**” represente una reacción compleja que nos permite hacer frente a situaciones adversas con los ajustes necesarios para que todos los sistemas del cuerpo funcionen de forma adecuada.

El estrés es un tema sustancial para la neurociencia básica y clínica, que se inicia con los estudios históricos fundacionales de Walter Cannon (1936) y Hans Selye (1956), cuando **el concepto de estrés surge desde una perspectiva biológica y adaptativa**. Actualmente, el conocimiento sobre el estrés se ha ampliado con la inclusión de algunas estructuras cerebrales que, en su conjunto, son capaces de “detectar” las diversas situaciones que se deben afrontar en la vida cotidiana, “interpretarlas” como amenazas reales o potenciales y “actuar” en consecuencia.

Diferentes tipos de factores estresantes involucran distintas redes cerebrales, lo que requiere un delicado **procesamiento neuroanatómico y funcional**. Esta integración de información del propio factor estresante producirá una **rápida activación del eje simpático-adrenomedular (*sympathoadrenal medullary axis, SAM*, en inglés)** y del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (***hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis, HHA*, en inglés**), los dos componentes principales implicados en la respuesta al estrés. Profundizaremos más sobre estos a lo largo del módulo.

Ahora, la complejidad de la respuesta al estrés no se limita a la neuroanatomía o a los mediadores de los ejes SAM y HHA, sino que también **depende del momento y del tiempo de exposición al factor estresante**, además de sus consecuencias a corto y/o a largo plazo.

La identificación de los circuitos neuronales del estrés, así como su interacción con las moléculas mediadoras a lo largo del tiempo, es fundamental para comprender las respuestas fisiológicas y comportamentales y sus implicaciones para la salud física y mental.



## 1.2. Conceptos generales sobre la neurobiología del estrés

Un nudo en el estómago antes de hablar en público; enfermar después de varios exámenes; síntomas de depresión tras un evento emocional; irregularidades en la menstruación tras un período de tensión en el trabajo; problemas para recordar algunas cosas cuando no dormimos bien. Son situaciones que casi todos hemos vivido, seguro te resultan familiares... Entonces, ¿es esto estrés? ¿Qué es el estrés? Veamos.

### 1.2.1. Definición de estrés y estresores

#### El cerebro como órgano clave de la respuesta al estrés

La respuesta al estrés engloba un sistema sofisticado, eficiente y sostenido en el proceso evolutivo que regula el aprendizaje, los recuerdos y la toma de decisiones estratégicas en varias áreas del **Sistema Nervioso Central (SNC)**.

McEwen (2000) define al estrés como una **amenaza real o supuesta a la integridad fisiológica o psicológica de un individuo que resulta en una respuesta fisiológica y/o conductual**.

**La etapa inicial en la reacción al estrés es la presencia de un factor estresante.** Es decir, cuando un escenario se considera peligroso, el cerebro activa varios circuitos neuronales para mantener la integridad fisiológica incluso en las circunstancias más extremas.

Hay que destacar que **las diversas tensiones físicas y psicológicas activan diferentes redes neuronales y funciones celulares, lo que deja diferentes “huellas” en el cerebro**. Es por ello que estresores físicos, como una hemorragia o una enfermedad, son estímulos que provocan genuinas anomalías fisiológicas que superan al individuo. Mientras que, condiciones psicosociales, tales como señales ambientales aversivas (huracanes, guerras) o la incapacidad para satisfacer impulsos internos (conflictos familiares), son estímulos que se perciben como una condición anticipatoria.

Como resultado, los estímulos físicos y psicológicos son analizados por distintos circuitos cerebrales, aunque en algunos casos pueden “cruzarse”, y la respuesta al estrés se desencadenará de manera coordinada independientemente de cómo se procese el factor estresante.

Para McEwen (2007) el cerebro es el órgano clave de la respuesta al estrés porque determina lo que es amenazante y, por tanto, potencialmente estresante, así como las respuestas fisiológicas y conductuales que pueden ser adaptativas o dañinas. El autor sostiene, además, que **“el cerebro es un órgano blanco del estrés”**.

## 1.2.2. Estresores físicos

Los estresores físicos son analizados principalmente por el **tronco del encéfalo**<sup>1</sup> y el **hipotálamo**<sup>2</sup> y con frecuencia requieren de una respuesta inmediata del cuerpo.

El hipotálamo se comunica con el resto del cuerpo a través del **sistema nervioso autónomo (SNA)**, cuyos dos componentes, el **sistema nervioso simpático (SNS)** y el **sistema nervioso parasimpático (SNP)** tienen funciones, casi siempre, opuestas.

Por un lado, el SNS trabaja como el acelerador de un coche, desencadena la respuesta de "lucha o huida", proporcionando al cuerpo una explosión de energía para que pueda responder a los peligros percibidos. Por otro lado, el SNP actúa como un freno, promueve la respuesta de "conservar y restablecer" que calma al cuerpo una vez pasado el peligro.

Es por ello que, **en la primera etapa de la respuesta al estrés, se activa el SNS para liberar rápidamente a la circulación sanguínea adrenalina de las glándulas suprarrenales**, ubicadas por encima de cada riñón. A medida que la adrenalina circula por el cuerpo, provoca una serie de cambios fisiológicos que facilitan el movimiento estratégico necesario para superar la adversidad en las primeras etapas del período traumático (Figura 1.)

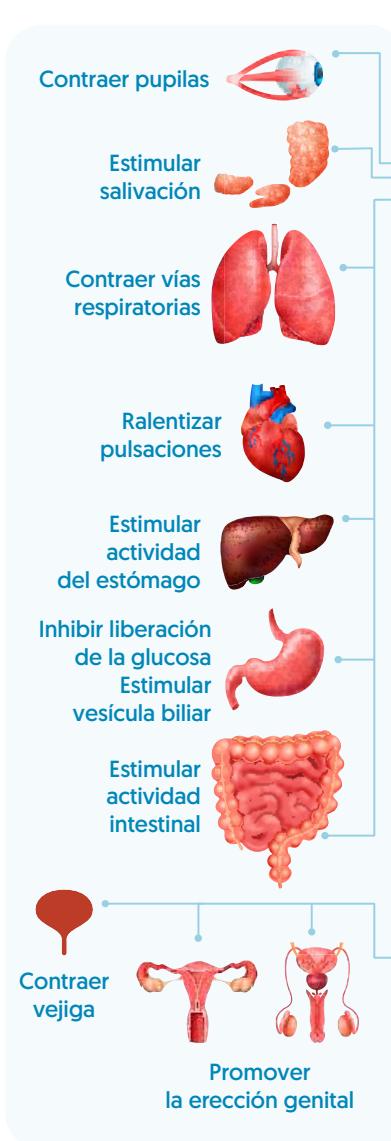
---

<sup>1</sup> El sistema nervioso central está formado por el encéfalo (cerebro) y la médula espinal. En la cultura popular el término "cerebro" se usa para referirse al "encéfalo", aunque el cerebro es solo una parte del encéfalo que está dividido en el cerebro, el tronco encefálico y el cerebelo.

El tronco encefálico es la ruta de comunicación entre el cerebro y la médula espinal, siendo esencial para la supervivencia dado que regula funciones básicas como respirar, deglutir, ciclo del sueño, entre otras. También actúa como una autopista tanto para las señales sensoriales que viajan al encéfalo como para las señales motoras que van en dirección inversa.

<sup>2</sup> El hipotálamo es una pequeña área localizada en la base del cerebro, que cumple varias funciones regulatorias (temperatura corporal, frecuencia cardíaca, sed y hambre, presión arterial, etc.) Además, libera ciertas hormonas que desencadenan la producción de otras hormonas en todo el cuerpo.

## Sistema parasimpático



## Sistema simpático

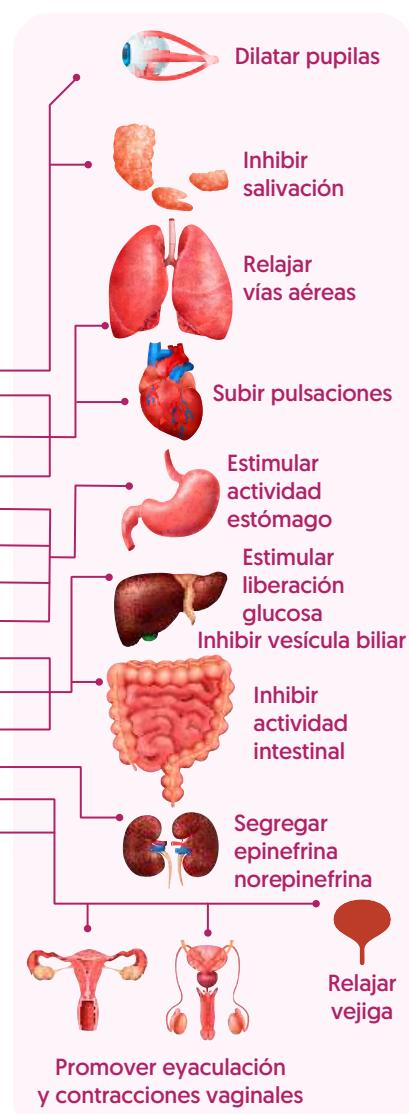


Figura 1. El Sistema Nervioso Autónomo. Imagen de: Hernández Stender (2021). Recuperado de: [www.saluteca.com](http://www.saluteca.com)

A continuación, y de manera coordinada, se desencadena la **activación del eje HHA** con la consecuente liberación de cortisol. Este proceso es algo más lento, ya que requiere de la síntesis en las glándulas suprarrenales del glucocorticoide: **cortisol**. El resultado es una intensa y prolongada reacción con respuestas más duraderas (Figura 2.)

Es una visión de conjunto, cuando el cerebro reconoce o interpreta un factor estresante real a través de señales (como dolor, ruidos, olores, procesos inflamatorios y otros), se estimulan áreas cerebrales que inducen una respuesta rápida del sistema SNS y del eje HHA (Ulrich-Lai & Herman, 2009).

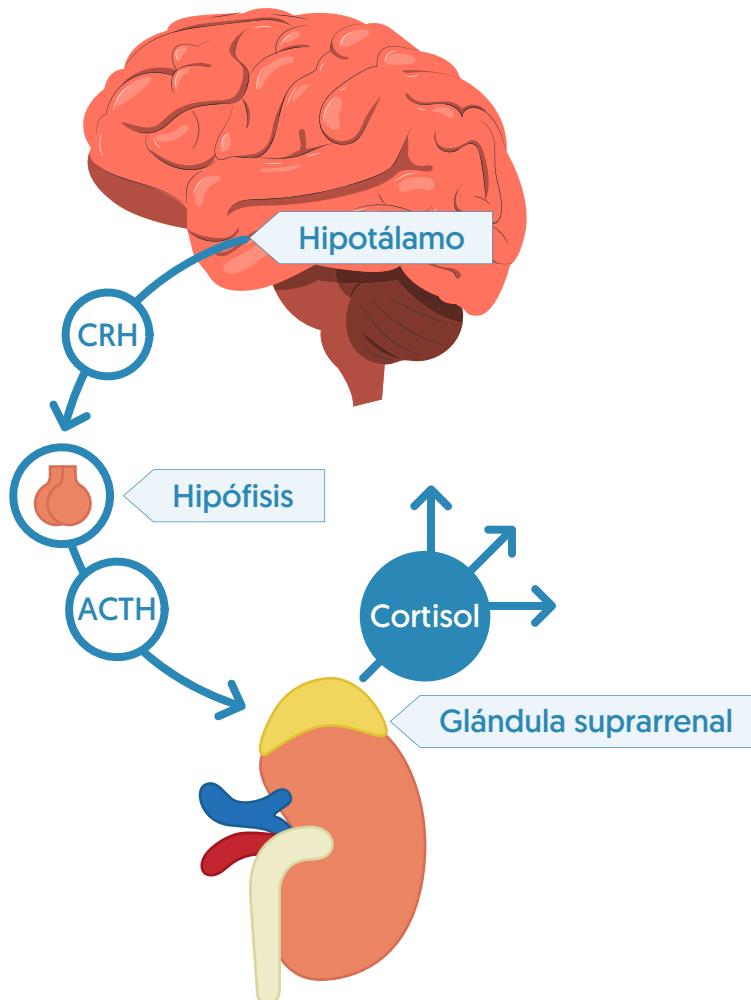


Figura 2. Organización del eje Hipotalámico-Hipofisario-Adrenal (HHA).

Además, otras regiones del cerebro desempeñan un papel en la evaluación de los estresores físicos. En particular, estructuras de regiones límbicas y de la corteza prefrontal que se definirán y analizarán más adelante.

### 1.2.3. Estresores psicológicos

Cuando hablamos de la reacción al estrés, se puntuó la **presencia imaginaria o anticipatoria de un factor estresante**. Como una manera de ejemplificar los estresores psicológicos los podríamos dividir en 4 categorías:

- **Cambios personales**, como la muerte de un ser querido, perder el trabajo, mudarse de ciudad o de país, casamiento, divorcio, un primer hijo/a, etc. todas situaciones que cambian de manera significativa la vida y que se pueden considerar riesgos relativos que facilitan el desarrollo de enfermedades asociadas al estrés.
- **Eventos catastróficos** de gran escala, tales como huracanes, inundaciones, incendios, guerras o pandemias, como el reciente COVID-19, todas situaciones impredecibles.

- **Eventos sorpresivos** y cotidianos, como largas esperas en un banco o la rotura de un neumático u olvidar las llaves o correos spam. A estas pequeñas molestias diarias, le debemos agregar expectativas que no son bien comunicadas entre jefe/empleado o entre la pareja, o la incapacidad para dejar ir una meta inalcanzable, o problemas económicos. Aunque estos estresores no son tan obvios porque no comprometen la supervivencia, son considerados formas significativas de estrés.
- **Estresores ambientales**, que no son individuales sino globales, pero están incluidos en nuestro entorno, tales como polución, smog, ruidos, aglomeración, etc. Percibidos físicamente pero que no parecen ser urgentes, son difíciles de controlar e impactan en la vida diaria sin una percepción real de su ocurrencia.

Así, es mucho más probable que los estresores físicamente desafiantes provoquen reacciones de estrés autonómico, mientras que estresores que no pueden ser controlados o socialmente amenazantes induzcan reacciones de estrés, tanto físico como cognitivo (Doewes et al., 2021).

La Figura 3. es una descripción general del sistema de respuesta al estrés conceptualizado en la revisión de Godoy et al. [2018].



Figura 3. Sistema de respuesta al estrés.

## 1.3. Mecanismos biológicos clave de la respuesta de estrés

### 1.3.1. La respuesta al estré

#### Suena la alarma

Cuando un individuo se siente repentinamente amenazado o asustado, **la amígdala cerebral, recibe las señales de peligro potencial y se ocupa de desarrollar una serie de reacciones que ayudan a la autoprotección**. Las amígdalas son estructuras pequeñas, con forma de almendra que se localizan en lo profundo de los lóbulos temporales del cerebro, una en cada hemisferio. Son parte del sistema límbico<sup>3</sup> (Figura 4.) y su principal función es el procesamiento de reacciones emocionales fundamentales para la supervivencia.

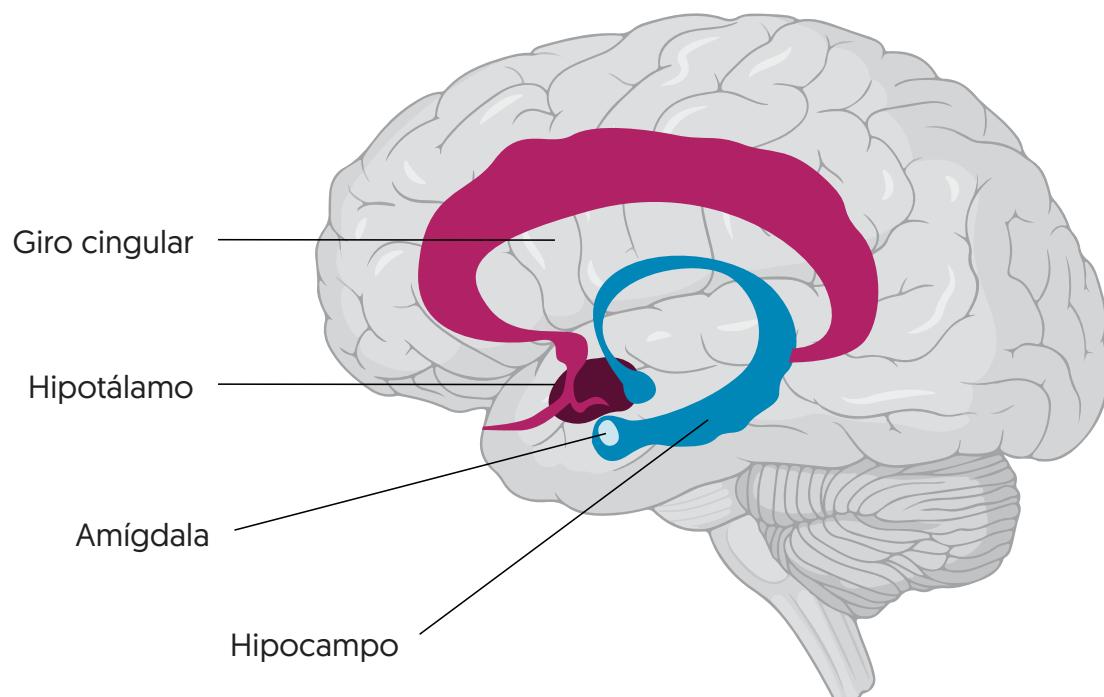


Figura 4. Sistema límbico: la parte emocional del cerebro.

---

<sup>3</sup> El sistema límbico es la parte del cerebro que controla las respuestas conductuales y emocionales, especialmente cuando se trata de comportamientos necesarios para la supervivencia: alimentación, reproducción y respuestas de lucha o huida. Se localiza debajo de la corteza cerebral. Comprende varias estructuras: tálamo, hipotálamo, ganglios basales, hipocampo y amígdala.

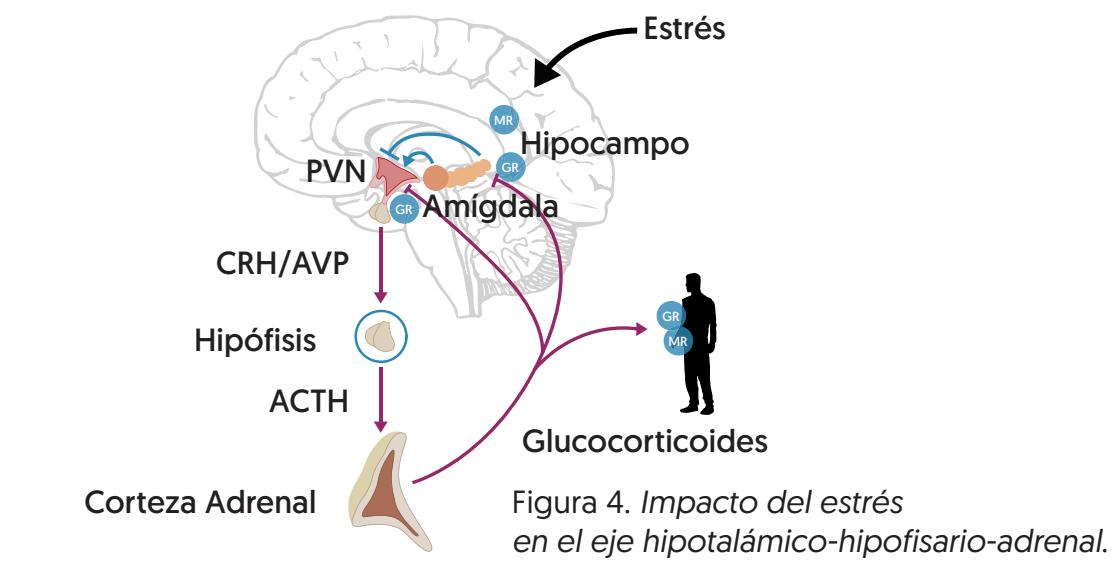
La amígdala activa, vía el hipotálamo, al eje SAM, lo que provoca, como se indicó anteriormente, la liberación de adrenalina de las glándulas suprarrenales. Como resultado, las pupilas se dilatan para permitir que, entre más luz, el corazón late más rápido de lo normal, impulsando sangre a los músculos, al corazón y a otros órganos vitales. La frecuencia del pulso y la presión arterial aumentan, y la respiración se acelera.

Las pequeñas vías respiratorias de los pulmones se abren de par en par para que aumente la absorción de oxígeno que será enviado al cerebro. La vista, el oído y otros sentidos se agudizan, lo que aumenta el estado de alerta y la respuesta de “**lucha o huida**”.

Mientras tanto, la **adrenalina** desencadena la liberación de azúcar en sangre (glucosa) y de grasas de los lugares de almacenamiento temporal del cuerpo. Estos nutrientes inundan el torrente sanguíneo y suministran energía a todas las partes del cuerpo (Ver Figura 1. como referencia).

Junto a esta respuesta, la percepción del evento estresante por la amígdala cerebral estimula un **núcleo**<sup>4</sup>, particular del hipotálamo, el núcleo paraventricular (NPV), para inducir la liberación de una hormona llamada corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH, en inglés). La CRH llega por sangre a la glándula hipofisaria, localizada en la base del cerebro, para estimular la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH, en inglés).

La ACTH viaja a través del sistema circulatorio hasta la corteza suprarrenal donde estimula la producción del glucocorticoide cortisol, la conocida “hormona del estrés” (Figura 4.).



<sup>4</sup> Núcleo: Conjunto de cuerpos (somas) de neuronas con límites bien definidos y normalmente con una significación funcional definida. Esto no quiere decir que todas las neuronas que constituyen el núcleo en cuestión sean del mismo tipo y utilicen el mismo neurotransmisor.

**Una de las funciones centrales del cortisol es aumentar el acceso a las reservas de energía, y facilitar la movilización de proteínas y grasas.** Por tanto, cuando un individuo experimenta estrés, la liberación de cortisol facilita la producción de glucosa para ser utilizada tanto por el músculo como por el cerebro (Herman et al., 2016).

### **1.3.2. La dinámica del cortisol y la desregulación del eje HHA por los efectos del estrés**

El cortisol presenta un ritmo circadiano (ciclo de 24 horas) característico, con períodos sueño- vigilia estables. Esto significa que, **en condiciones normales, los niveles de cortisol en sangre son más altos al despertar y declinan durante el día, hasta llegar a un mínimo durante la primera y segunda horas del sueño.** Luego, los niveles suben de forma gradual en las fases ulteriores del sueño para volver a un máximo al despertar. Este ritmo es modulado por los ciclos de luz/oscuridad, la actividad física, la dieta, la ingesta de fármacos y el estrés (Thau et al., 2022).

El **cortisol** tiene, además, muchas otras funciones en el organismo, tales como **regular el metabolismo, la respuesta inflamatoria, la función inmune y la conducta para ayudar al organismo a afrontar el estrés.**

A nivel celular, las acciones de los glucocorticoides están mediadas por dos proteínas receptoras intracelulares, el receptor de glucocorticoides (glucocorticoid receptors, GR, en inglés) y el receptor de mineralocorticoides (mineralocorticoid receptors, MR, en inglés). **Para ejercer sus funciones, el cortisol interactúa con ambos tipos de receptores, GR y MR,** localizados en casi todos los tejidos corporales y en varias áreas cerebrales (Nicolaides, 2020).

Al igual que otros aspectos del sistema endocrino, el eje HHA está regulado por un sistema de retroalimentación negativa. Tanto las neuronas del hipotálamo como las de la hipófisis expresan estos receptores específicos para cortisol, lo que les permite detectar los cambios en los niveles de la hormona. Por ejemplo, la secreción de cortisol se inhibirá cuando los niveles circulantes aumentan o se estimulará cuando los niveles disminuyan (Ver como referencia la Figura 4.).

Sin embargo, si el eje HHA se activa repetidamente se desregula, la síntesis y la liberación de cortisol aumentan y se mantienen elevadas, exponiendo así a los tejidos corporales y al cerebro a concentraciones excesivas de la hormona. Con el tiempo, dicha activación repetitiva daña a los tejidos corporales y a las células nerviosas, y puede contribuir al desarrollo de diversas patologías y trastornos neurológicos y mentales.

## 1.4. Otros mediadores neuroendocrinos y hormonales del sistema de estrés

Además de los efectos nocivos inducidos por el cortisol elevado, **el estrés crónico puede causar un desbalance en los circuitos neuronales que intervienen en la cognición, la toma de decisiones, el estado de ánimo y afectar la fisiología sistémica neuroendocrina, autonómica, inmune y metabólica** a través de distintos mediadores.

Para Joëls y Baram (2009) se liberan diversas sustancias en respuesta al estrés que influyen en distintos circuitos neuronales, aunque las ventajas funcionales de tener tal diversidad de mediadores del estrés aún no están claras. Cada mediador del estrés, ya sea neurotransmisores, neuropéptidos o esteroides tienen nichos espaciales y temporales específicos, aunque sus efectos sobre la función neuronal y la plasticidad están integrados, y la evidencia emergente sugiere que son una "sinfonía" orquestada que permite respuestas afinadas a los diversos desafíos.

### **Estos son algunos ejemplos:**

Cuando los niveles de cortisol se mantienen elevados aumenta el **glutamato**, un neurotransmisor excitatorio, lo que genera radicales libres, que son tóxicos para las células del cerebro (Popoli et al., 2011).

Las **neurotrofinas** son una familia de proteínas fundamentales para la supervivencia, crecimiento y correcto funcionamiento de las células nerviosas. Un miembro de esta familia, el factor neurotrófico derivado del cerebro (The Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF, en inglés) es muy abundante en el cerebro. BDNF ha sido muy estudiado en su relación con el estrés, tanto agudo como crónico.

El **estrés agudo** se asocia con aumento del BDNF, lo que aumenta la capacidad de respuesta frente al evento aversivo; mientras que, en situaciones de estrés crónico, los niveles altos de cortisol producen una marcada disminución de esta neurotrofina lo que contribuye, junto a otras variables, a la falta de adaptación al estrés (Linz et al., 2019).

Por su parte, el **estrés crónico** también reduce los niveles de sustancias químicas del cerebro que modulan la cognición y el estado de ánimo, entre ellas los neurotransmisores serotonina y dopamina. La serotonina es un importante modulador del estado de ánimo y el bienestar, mientras que la dopamina está involucrada en el sistema de placer/recompensa del organismo.

### Múltiples influencias

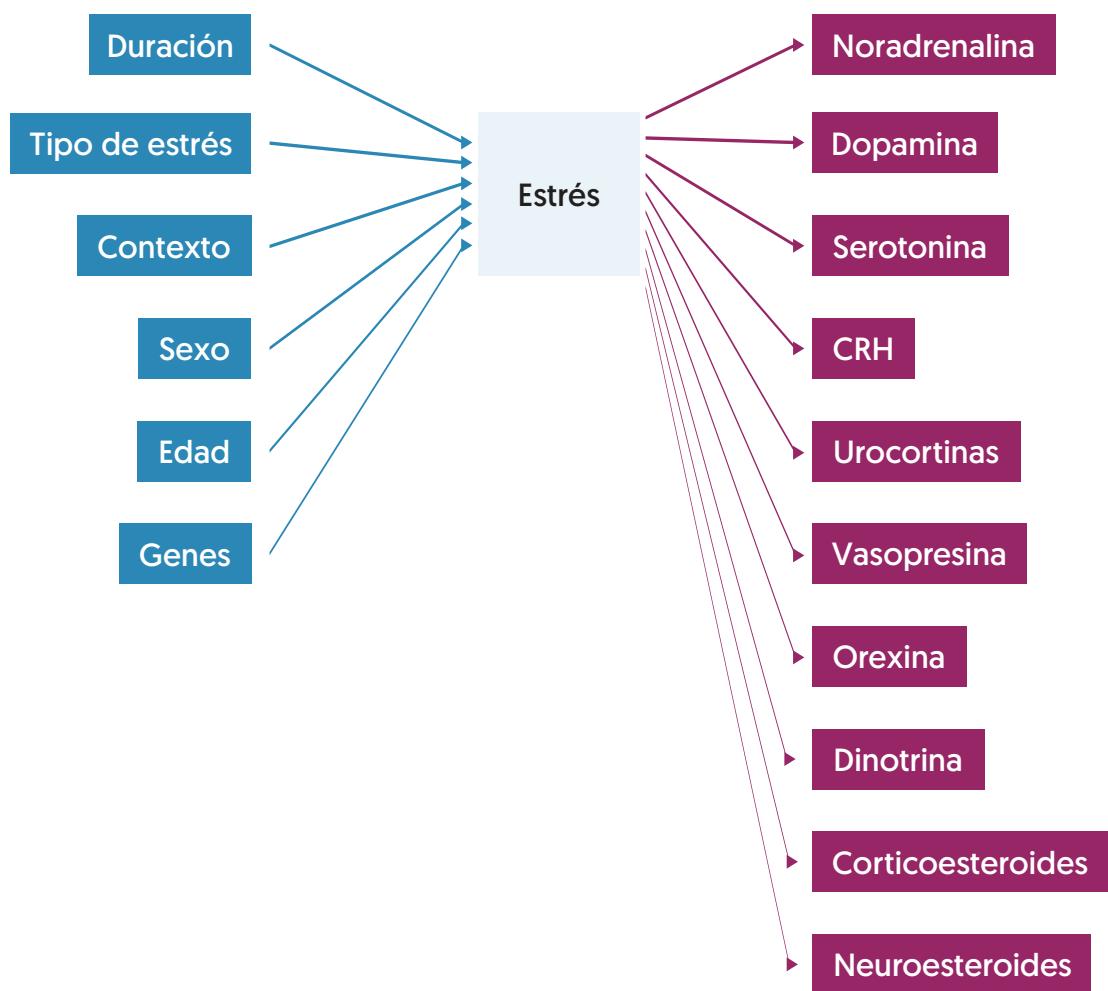


Figura 5.

## **MÓDULO II**

Impacto del estrés crónico en el cerebro

Hoy en día, la mayoría de las investigaciones científicas coinciden en que **el estrés impacta fuertemente en la salud y el envejecimiento**. Efectivamente, cuando se midió la percepción o la exposición a factores estresantes en grandes poblaciones se evidenciaron los efectos perjudiciales del estrés para el bienestar físico y/o psicológico, y se confirmó que los eventos estresantes actúan como precursores de trastornos mentales [Hammen, 2005; Cohen et al., 2007].

Los estudios pioneros de Cohen et al. (2007) son una evidencia confiable de que **el estrés también se relaciona con un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, hipertensión o enfermedades infecciosas** [Liu et al., 2017; Franklin et al., 2021].

**Así, la exposición repetida a situaciones estresantes acelera las enfermedades del envejecimiento** al afectar, tanto en el cerebro como en el cuerpo, procesos biológicos de acción lenta [Polksy et al., 2022]. Afortunadamente, aunque la enfermedad diagnosticable no ocurre hasta una etapa avanzada de la vida, existen varios índices confiables del daño temprano de los sistemas reguladores, y de variables del envejecimiento celular, como la inflamación, la longitud de los **telómeros<sup>5</sup>** y el **reloj epigenético<sup>6</sup>**. Estos índices pueden medirse durante la mediana edad y sirven como marcadores, factores de riesgo y probables precursores de enfermedades o de mortalidad prematura [Kaptoge et al., 2010; Hwang et al., 2014; Robertson et al., 2017; Li et al., 2017].

Ahora, es importante destacar que **los múltiples factores que causan estrés en el contexto de la vida cotidiana se experimentan con características que son inherentes a cada individuo. Esto implica personalidad, genética, historia previa de estrés (principalmente en la niñez y la adolescencia) y ubicación demográfica (el entorno en el que se vive)**. Todo esto se combina para determinar el estado basal de la regulación fisiológica, así como también la lente a través de la cual el individuo percibe el estrés y le asigna un significado.

La vida contemporánea está llena de desafíos y demandas que a menudo nos llevan a experimentar estrés en diferentes momentos. En consecuencia, **el estrés, en su forma moderada, puede ser una respuesta natural y adaptativa que nos impulsa a afrontar situaciones difíciles. Sin embargo, cuando el estrés se prolonga en el tiempo y se convierte en crónico, puede tener un impacto significativo en nuestra salud física y mental**.

---

<sup>5</sup> Un telómero es una región de secuencias repetitivas de ADN en el extremo de un cromosoma. Cumplen la función de proteger los extremos de los cromosomas para evitar que se desgasten o enreden. Cada vez que una célula se divide, los telómeros se tornan ligeramente más cortos. Finalmente, se acortan tanto que la célula ya no puede dividirse correctamente y muere.

<sup>6</sup> Reloj epigenético se refiere a un conjunto de biomarcadores que pueden utilizarse para estimar la edad biológica de un individuo.

En este módulo explicaremos cómo el **estrés crónico** puede afectar negativamente la funcionalidad y estructura del cerebro, desencadenando una serie de problemas de salud que van más allá de la simple incomodidad. Y es que, el estrés crónico se ha convertido en una preocupación cada vez mayor en la sociedad moderna, y comprender su impacto es fundamental para tomar medidas efectivas para gestionarlo y minimizar sus consecuencias perjudiciales.

La importancia de conocer los efectos del estrés crónico en el cerebro radica en varios aspectos cruciales:

- a. Salud mental:** El estrés crónico se ha relacionado con el desarrollo y la exacerbación de trastornos mentales como la ansiedad, la depresión y el estrés postraumático. Por lo que comprender cómo el estrés afecta al cerebro es esencial para el diagnóstico temprano y la intervención eficaz en estas condiciones.
- b. Funcionamiento cognitivo:** Puede afectar negativamente la memoria, la concentración y la toma de decisiones. Conocer estos efectos es crucial para saber por qué las personas bajo estrés crónico pueden experimentar dificultades en su rendimiento laboral, académico o en otras áreas de la vida.
- c. Plasticidad cerebral:** El cerebro tiene la capacidad de cambiar y adaptarse a lo largo de la vida, un fenómeno conocido como plasticidad cerebral. El estrés crónico puede interferir con esta plasticidad, lo que puede dificultar la recuperación y la adaptación a nuevas circunstancias. Así que entender dicho aspecto es fundamental para desarrollar estrategias de manejo del estrés y promover la recuperación.
- d. Salud física:** El estrés crónico también puede afectar la salud física a través de la liberación de hormonas del estrés, como el cortisol, que pueden tener efectos perjudiciales en el sistema cardiovascular, inmunológico y otros sistemas del cuerpo.
- e. Prevención y tratamiento:** Finalmente, comprender cómo afecta en el cerebro es importante para el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento efectivas. Esto puede incluir terapias cognitivas, técnicas de manejo del estrés y cambios en el estilo de vida que promuevan la resiliencia y la salud mental.

En resumen, **conocer los efectos del estrés crónico en el cerebro es esencial para abordar tanto la salud mental como la física de manera integral**, permitiendo a las personas tomar medidas para reducir el estrés crónico y su impacto negativo.

## 2.1. Conceptualización del estrés crónico

En ciertas situaciones, la respuesta al estrés agudo tiene el beneficio potencial de ayudar a gestionar un evento novedoso, por lo que **no siempre debe considerarse al estrés en un contexto por completo negativo**. Como se muestra en la Figura 6., la respuesta al estrés sigue un patrón de U invertida. Un poco de estrés antes de un examen o durante la presentación de un proyecto tiene beneficios en el corto plazo, ya que mejora la motivación, la capacidad de concentración y el rendimiento.

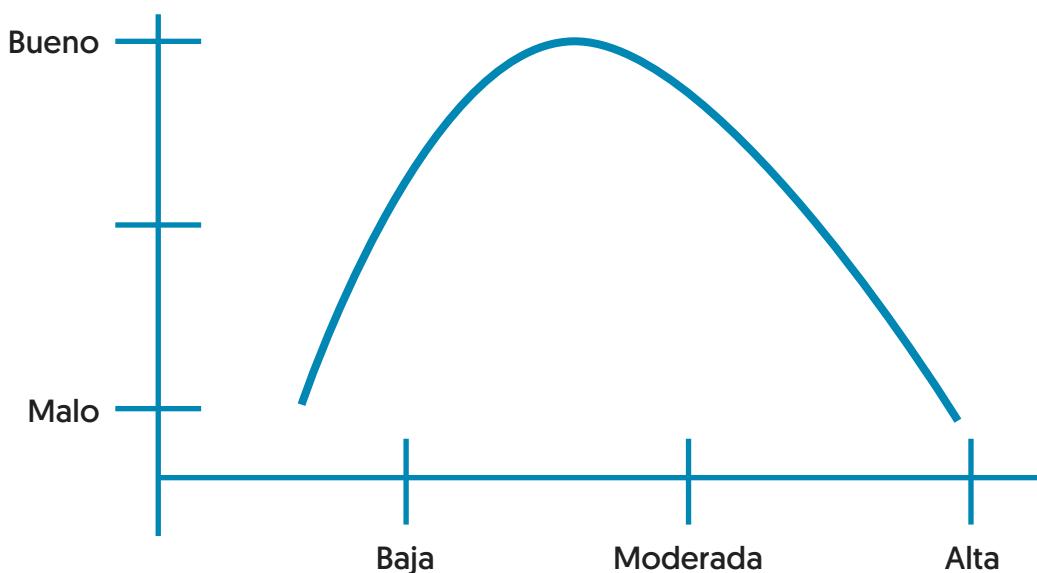


Figura 6. En el eje de las Y “Desempeño” en el eje de las X “Niveles de estrés” (Bajo, moderado y alto).

Sin embargo, bajo condiciones de estrés prolongado o crónico, el potencial de sobrecarga que se acumula en cuerpo y cerebro indica que la respuesta de los sistemas que participan no sería suficiente para gestionar las múltiples complejidades del entorno humano. **Las constantes demandas psicosociales, nuevas o repetidas, tienen como consecuencia una activación persistente de la respuesta de estrés.**

McEwen (2007) identificó esto como la imposición de una carga excesiva para las células y los tejidos. El resultado es que una respuesta que comenzó como esencial para la adaptación muestra signos de transición hacia una falta de adaptación y de disfunción (McEwen & Gianaros, 2010).

## 2.2. Potenciación de los signos y síntomas inducidos por estrés

Con el tiempo, **los signos y síntomas del estrés se amplifican y potencian**. Veamos algunos ejemplos:

Los **déficits cognitivos** que surgen del estrés crónico son duraderos, por lo que los signos de mala adaptación se exacerban frente a nuevas situaciones estresantes que se presenten a futuro [Korosi & Baram, 2010].

Desde el **punto de vista biológico**, la recurrencia de la actividad simpática y la continua secreción de cortisol provocan palpitaciones, prolongan los períodos de aumento de la presión arterial, los malestares gastrointestinales y el incremento del metabolismo basal, de la tensión muscular y de la susceptibilidad a las infecciones.

La **biología celular** hace su aporte y se focaliza en la bioquímica intracelular, ¿qué ocurre dentro de las células “estresadas”? Se altera la producción y/o la eficacia de moléculas que, en condiciones normales, regulan el interior de las neuronas.

Con el estrés crónico disminuye el **funcionamiento neuronal**, en gran parte debido a la excesiva secreción de cortisol [Lupien et al., 2009; McEwen & Gianaros, 2010]. Un buen ejemplo es la disminución de la neuroplasticidad del hipocampo y de otras áreas límbicas, lo que se atribuye en parte a la disminución en la producción de BDNF neuronal causada por cortisol [Castren et al., 2007].

Como se señaló en el módulo 1, **BDNF es un factor trófico neuronal**, parte de la familia de las neurotrofinas, muy abundante en el SNC de los mamíferos y que desempeña un papel importante en la proliferación, diferenciación y supervivencia de las neuronas. BDNF favorece los **cambios neuroplásticos** inducidos por el cortisol en condiciones de estrés agudo, pero su disminución bajo estrés prolongado afecta la plasticidad neuronal, lo que está claramente asociado a un mayor riesgo de desencadenar trastornos afectivos [Alboni et al., 2010; Castren et al., 2007]. La neuroplasticidad tendrá un capítulo especial en este módulo.

Como se indicó, uno de los efectos adversos del estrés crónico es la desregulación del eje HHA, con el consecuente aumento permanente del cortisol en sangre. Este fenómeno trae como consecuencia la aparición de "**resistencia a los glucocorticoides**", una situación en la que la exposición continua a la hormona promueve, a largo plazo, alteraciones en la función del receptor GR, cambios en su expresión y/o una disminución de su presencia en las neuronas [De Kloet et al., 2010; Perrin, 2020].

Esto se observa principalmente en áreas límbicas, que se vuelven menos receptoras a la hormona, especialmente el hipocampo [Champagne et al., 2008]. Para autores como McVicar y Clancy [2011], McEwen y Akil [2020] y Wang [2021], este fenómeno de resistencia conlleva a un **hipercortisolismo crónico** que podría asociarse con la aparición de trastornos emocionales, en especial la depresión.

Junto al desarrollo de resistencia a los glucocorticoides, se produce una **disminución de la retroalimentación negativa**, esto conduce a una mayor activación de los receptores CRH en el hipotálamo y en el sistema límbico. Para Korosi y Baram [2010], este proceso contribuye a disminuir la neuroplasticidad hipocampal con los consiguientes déficits en el aprendizaje y la memoria.

## 2.3. ¿Todo esto ocurre en el cerebro humano bajo el estrés?

Aunque la mayoría de los hallazgos de la neurociencia del estrés proviene de estudios en animales de experimentación, y muchos de ellos aún no se han traducido a humanos, ofrecen el potencial para comprender mejor las consecuencias del estrés y la aparición de diferencias individuales en la predisposición, es decir en la **vulnerabilidad a desarrollar patologías relacionadas con el estrés**.

Actualmente, la integración de métodos de neuroimágenes en la investigación de la medicina conductual permite definir mejor los sistemas del cerebro humano que regulan las reacciones fisiológicas provocadas por factores estresantes y vincular tales reacciones con resultados cognitivos, emocionales y relacionados con la salud.

Más de 18.000 artículos publicados entre 2019 – 2023 asocian el estrés crónico en humanos con: desarrollo de cáncer, inflamación, enfermedad de Alzheimer, arterioesclerosis, asma, ansiedad/depresión, calidad del sueño, formación de mielina, enfermedad cardiovascular, pérdida ósea, entre otras.

## 2.4. Neuroanatomía del estrés

Las **tres regiones del cerebro que se muestran en la Figura 7. tienen importantes funciones en el comportamiento y la función cognitiva**, así como en la regulación de la respuesta al estrés autonómico y del eje HHA, y serán el foco principal de este módulo.

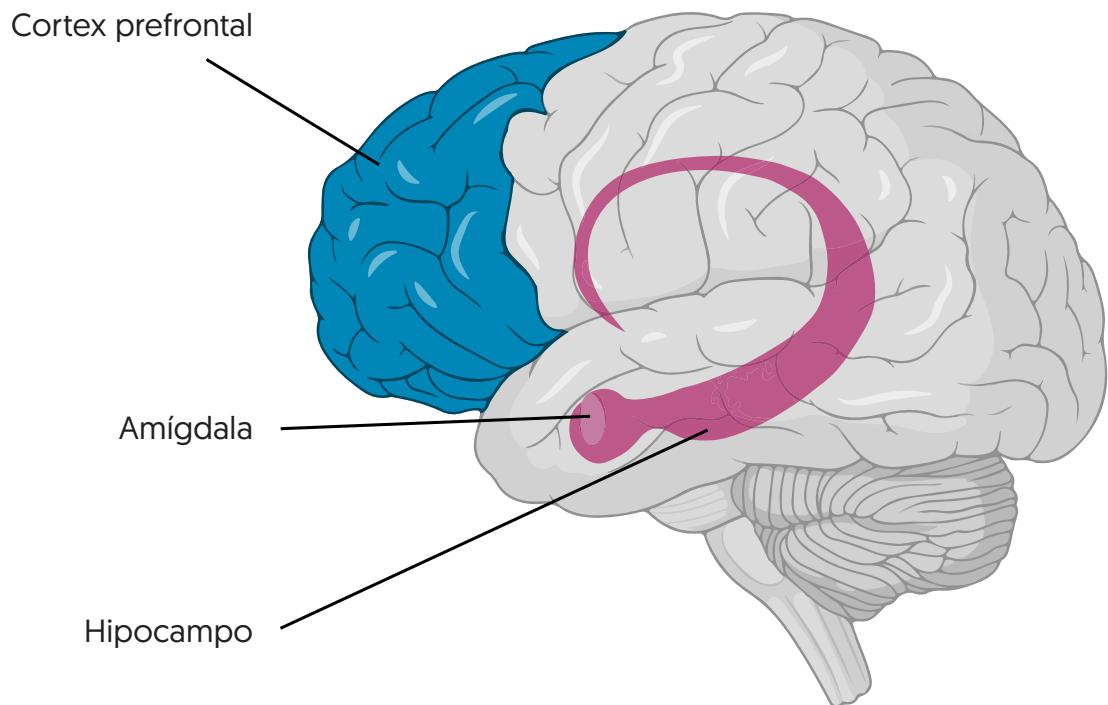


Figura 7.

### 2.4.1. Hipocampo

Los investigadores McEwen et al. (1968) describieron por primera vez los receptores GR y MR en el hipocampo, lo que demostraba que **los esteroides suprarrenales (corticosterona en roedores y cortisol en humanos) modulaban la función cerebral no solamente a través del hipotálamo**.

El **hipocampo** es una estructura localizada en el lóbulo temporal que forma parte del sistema límbico. Una de las principales funciones del hipocampo consiste en la **generación y recuperación de recuerdos**, lo que facilita el aprendizaje y permite consolidar los conocimientos que vamos adquiriendo.

Asimismo, el hipocampo forma memoria, en particular, la **memoria no declarativa**. Es decir, la encargada de evocar de forma consciente una determinada información o un recuerdo concreto, por ejemplo, el día del nacimiento de un hijo o cuando recibimos el diploma de graduación. El hipocampo no participa en la formación de la memoria procedural, aquella que almacena habilidades y destrezas motoras, como caminar, conducir, tocar un instrumento musical, etc.

Por otro lado, está asociado a la **percepción del espacio (memoria espacial)**, es decir, la manera que vemos los objetos y la distancia a la que se encuentran. Y también **regula el estado de ánimo y las emociones**, ya que genera diferentes sentimientos según lo que recordamos.

Es en el hipocampo donde se demostró por primera vez que **el estrés y los glucocorticoides inducen remodelación de la estructura de las neuronas e inhibición de la neurogénesis** [concepto que se desarrollará más adelante en este módulo].

El descubrimiento de la **neurogénesis** en una parte de la estructura hipocampal (el giro dentado) impulsó el interés generalizado en el papel funcional del reemplazo neuronal en el cerebro adulto [Cameron & Gould, 1996]. La presencia de neurogénesis en el cerebro adulto humano es aún un tema controvertido que se continúa estudiando en varios laboratorios del mundo.

## 2.4.2. Amígdala

La **amígdala cerebral**, también conocida como **cuerpo amigdalino o complejo amigdalino**, es un conjunto de neuronas que conforman dos estructuras con forma de almendra que, situadas en la profundidad de cada lóbulo temporal del cerebro, forman parte del sistema límbico.

La amígdala es común a todos los vertebrados complejos, no solo a los humanos. Y esto es así porque **controla las emociones más primitivas** que son imprescindibles para que cualquier animal sobreviva en un mundo lleno de peligros. Y decimos que son imprescindibles porque, gracias a la interconexión con el resto del cerebro, esta estructura funciona como un “**centro de mandos**” de las emociones, siendo un área de control en el que los sentimientos se vinculan a un patrón de respuesta determinado [Gallagher & Chiba, 1996; Janak & Tye, 2015; Šimić et al., 2021].

Pese a su pequeño tamaño, está formada por distintos núcleos:

- **Núcleo central:** Procesa las emociones y envía los mensajes al resto del sistema nervioso para generar la respuesta adecuada. Además, regula la función del sistema endocrino, ya que determina cuáles son las hormonas necesarias en función de las circunstancias, por ejemplo, cuando aumenta el ritmo cardíaco, o se agudizan los sentidos, o al subir la temperatura corporal, etc.
- **Núcleo medial:** Recibe y procesa la información procedente del olfato. Es, justamente, en el núcleo medial donde nacen todas las emociones que pueden vincularse a los olores. Determina cómo ciertos aromas concretos despiertan recuerdos, tales como el perfume de un ser querido, una comida de la niñez u olores que alertan situaciones peligrosas.
- **Núcleo lateral:** Recibe información de todos los sentidos, no solo del olfato, e interpreta las señales para elaborar las respuestas. Por ejemplo, si al caminar por una calle solitaria vemos a alguien que parece querer robarnos, es el núcleo lateral el que recibe y procesa la información visual para luego informar al núcleo central que se debe actuar con celeridad.

- **Núcleo basal:** Controla las acciones en función de los recuerdos. Por seguir con el mismo ejemplo, al pasar por esa misma calle al cabo de un tiempo, pese a que no se percibe ningún peligro, el núcleo basal se activa e informa al núcleo central sobre la potencial presencia de un ladrón.

El laboratorio de Ledoux (2005) es posiblemente uno de los que más ha estudiado las funciones de la amígdala, de sus investigaciones se desprende que esta pequeña estructura **participa en el aprendizaje, en la modulación de las emociones asociadas a la memoria implícita, la atención y la percepción, el comportamiento social y en la inhibición y regulación de las emociones.**

#### **2.4.3. Corteza prefrontal (CPF)**

La **corteza o área prefrontal** comprende aproximadamente un tercio de toda la corteza cerebral y es la más desarrollada en humanos. Es importante mencionar que esta región comienza a desarrollarse antes del nacimiento, progresó lentamente a lo largo de la infancia y finalmente completa su proceso de desarrollo en la adolescencia tardía. Es una de las razones por las cuales durante la infancia no se han desarrollado habilidades cognitivas de alto nivel como las que se evidencian en la fase adulta.

La CPF forma extensas **conexiones recíprocas con la amígdala, el hipotálamo, el mesencéfalo<sup>7</sup> y el puente.** De esta manera las funciones, filogenéticamente más primitivas, es decir la actividad autonómica, las funciones viscerales, las emociones principales, están integradas con funciones cerebrales de orden superior, como pensamiento, cálculo, motivación, etc [Jones et al., 2021].

La división de la CPF en tres subregiones se debe, principalmente, a las conexiones exclusivas con otras partes del cerebro y a sus diferentes funciones. Aquí desarrollaremos solo algunas de ellas:

- La **CPF medial** participa en procesos como la motivación, la memoria espacial, la coordinación y la concentración.
- La **CPF lateral** proporciona la base cognitiva para diferentes patrones del comportamiento, orientación y razonamiento. Además, esta área participa de la planeación, la organización general y temporal de actividades, es decir en las rutinas diarias y en el cambio de una tarea a otra.
- La **CPF orbital** participa en el control de impulsos, el procesamiento emocional y la cognición social. Y permite ignorar distracciones y mantener el foco en ciertas tareas.

<sup>7</sup> El mesencéfalo es la porción más superior del tronco encefálico que conecta al puente [puente de Varolio] y el cerebelo con el cerebro.

Antes de introducir las consecuencias de la exposición al estrés crónico en estas estructuras cerebrales y su relación con déficit cognitivos, es importante conocer algunos conceptos generales de neuroplasticidad en el cerebro adulto.

## 2.5. Neuroplasticidad

La **plasticidad neuronal**, también conocida como neuroplasticidad o plasticidad cerebral, se puede definir como la **capacidad que tiene el sistema nervioso de cambiar su actividad en respuesta a estímulos intrínsecos o extrínsecos reorganizando su estructura, funciones o conexiones**.

Una propiedad fundamental de las neuronas es su capacidad para modificar la fuerza y la eficacia de la transmisión sináptica a través de mecanismos dependientes de la actividad, lo que se conoce como **plasticidad sináptica** (Figura 8.).

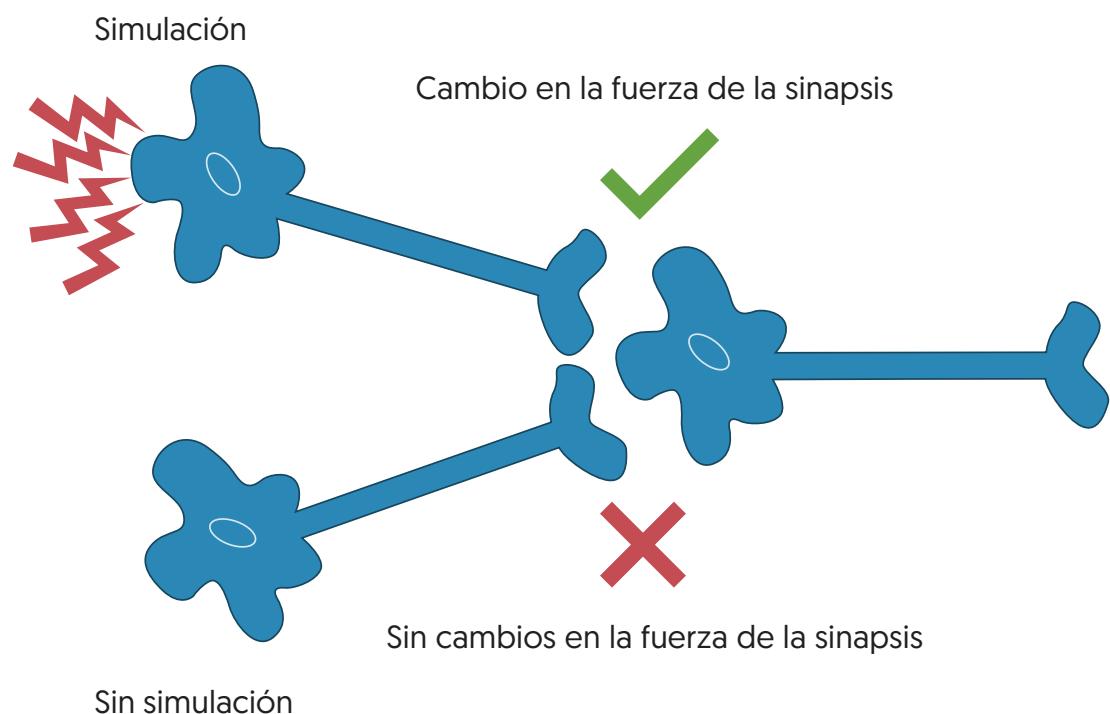


Figura 8. El nivel de comunicación entre neuronas o “fuerza” de la sinapsis es variable y puede verse alterada a corto o largo plazo. Esta variación en la fuerza sináptica es una de las formas de plasticidad sináptica y depende principalmente de los niveles de actividad entre dos neuronas (proceso dependiente de la actividad) [Ilustración]. Recuperado de: [wwwteachmephysiology.com](http://wwwteachmephysiology.com)

Paralelamente a los cambios dependientes de la actividad, se producen modificaciones estructurales de las ramas axonales y dendríticas y de la morfología de las espinas dendríticas (Figura 9.), fenómeno llamado **plasticidad estructural**. Estos son los mecanismos cerebrales que refuerzan redes preexistentes, forman nuevas redes neuronales o debilitan o eliminan una red cuando deja de usarse (Figura 10.) Un buen ejemplo es la formación de un hábito, mientras más se ejercita un deporte más se fortalecen las vías neuronales que estimulan la motivación y el deseo por continuar.

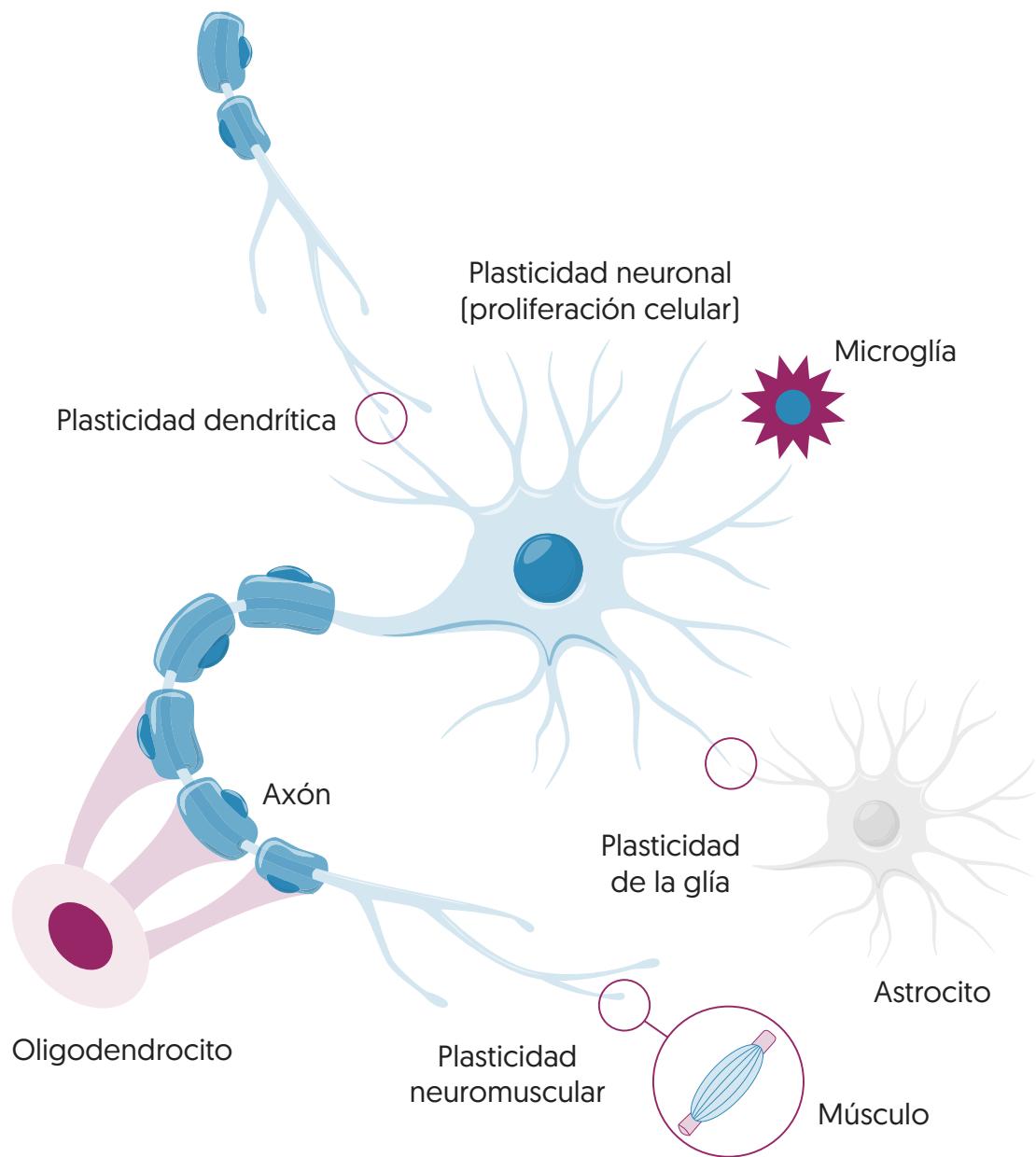


Figura 9. Representación esquemática de los elementos celulares clave (neuronas) involucrados en el proceso de neuroplasticidad, así como compartimentos subcelulares (plasticidad sináptica, dendrítica, axonal, neuromuscular)

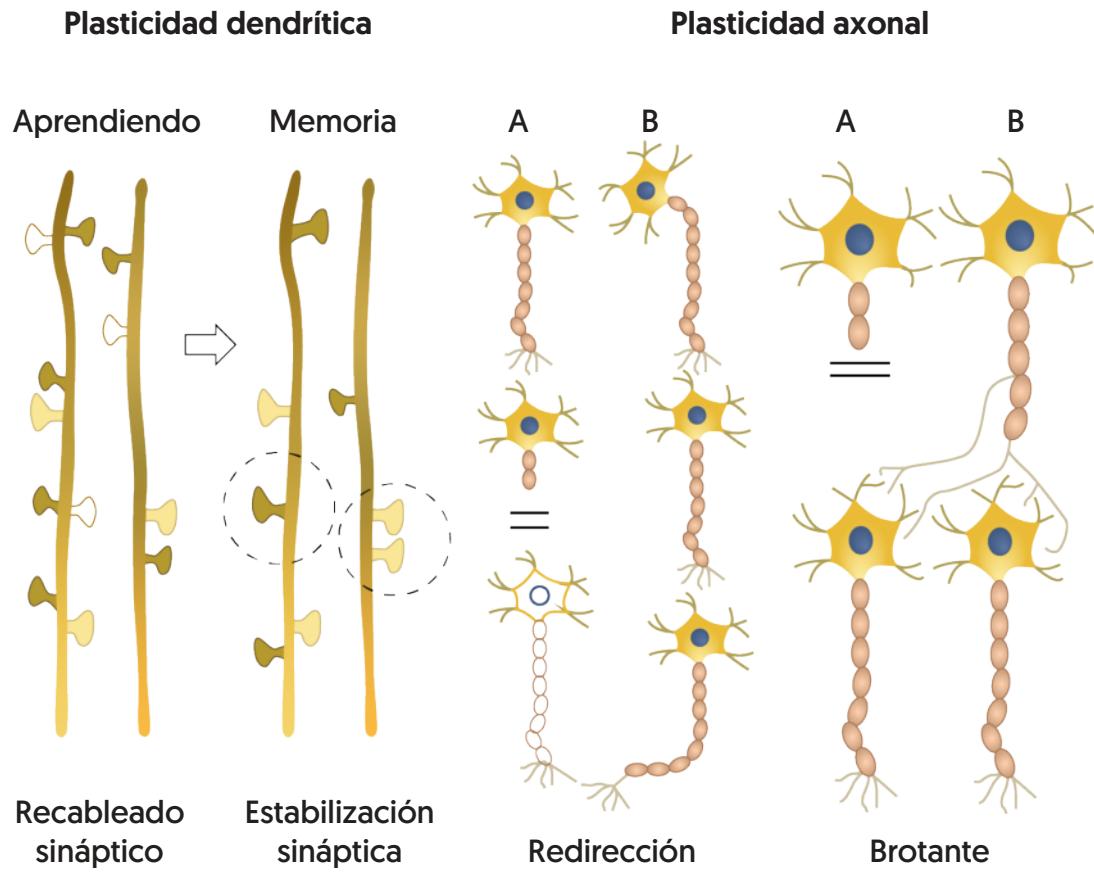


Figura 10. Ilustración esquemática que muestra el mecanismo de estabilización de las sinapsis y de los axones (re-direccionamiento y brote) después de una lesión cerebral.

Durante el desarrollo, el cerebro joven es esencialmente plástico, las neuronas rápidamente desarrollan ramas, generan más espinas dendríticas y forman sinapsis. **Esta capacidad disminuye en un cerebro adulto, pero no desaparece y puede ejercitarse** para mantener durante el envejecimiento natural un cerebro saludable y evitar el deterioro.

Otras formas de neuroplasticidad operan según el mismo mecanismo, pero en circunstancias diferentes y, a veces, solo de forma limitada. Estas circunstancias incluyen cambios en el cuerpo, como la pérdida de una extremidad o de un órgano sensorial, que posteriormente alteran el equilibrio de la actividad sensorial que recibe el cerebro.

Además, **el cerebro emplea la neuroplasticidad durante el refuerzo de la información sensorial a través de la experiencia, véase el aprendizaje y la memoria o después de un daño físico real** como, por ejemplo, el causado por un derrame cerebral, cuando el cerebro intenta compensar la actividad perdida (Figura 10.).

## 2.6. Neurogénesis o generación de nuevas neuronas

La plasticidad también involucra **neurogénesis**, tanto en el cerebro embrionario como en el adulto, y comprende una cascada de eventos celulares que conducen a la generación de neuronas maduras a partir de células madres localizadas en nichos específicos del cerebro.

Durante casi tres décadas, numerosos estudios demostraron que una gran mayoría de especies de mamíferos conservan la capacidad de neurogénesis en el hipocampo hasta la vida adulta. Fueron Kuhn et al. [1996], trabajando en el laboratorio de Fred Gage, quienes dieron a conocer por primera vez el fenómeno en roedores, y con ello establecieron una nueva era en la investigación de la neurogénesis en roedores adultos.

La mayoría de las regiones del cerebro de los mamíferos reciben su complemento completo de neuronas antes del nacimiento y cada población neuronal se agrega durante un período de desarrollo muy específico.

Un grupo de neuronas del hipocampo, que son las receptoras de la mayoría de las entradas de información al hipocampo (**neuronas granulares**), comienzan a producirse en una etapa tardía del desarrollo y, a diferencia de la mayoría de las neuronas, continúan generándose en grandes cantidades durante toda la vida. Estas neuronas provienen, como se señaló, de células madres ubicadas en la cercanía del hipocampo. Los estudios anatómicos y electrofisiológicos proporcionan pruebas sólidas de que tales neuronas, nacidas en adultos, hacen sinapsis y son funcionales.

La tasa de neurogénesis en roedores adultos está fuertemente regulada por factores ambientales, como ambientes enriquecidos e interacción social y la experiencia (por ejemplo, se inhibe con el aislamiento social), lo que proporciona evidencia indirecta de que estas nuevas neuronas pueden estar involucradas en la mediación de interacciones con el medio ambiente.

En humanos, existe un gran interés en la **neurogénesis adulta** desde perspectivas fundamentales clínicas. Similar al cerebro de roedores, se han propuesto dos sitios de neurogénesis adulta en el cerebro humano, uno en el bulbo olfatorio y el otro en el hipocampo.

El uso de **biomarcadores** específicos para neuronas en desarrollo respalda la idea de la existencia de neurogénesis en humanos adultos. Sin embargo, la evidencia no es concluyente, y es por eso que se continúa la búsqueda de nuevos biomarcadores más específicos para identificar a las neuronas recién nacidas y dilucidar su papel en la plasticidad cerebral [Gonçalves et al., 2016; Ribeiro & Xapelli, 2021; Moreno-Jiménez et al., 2021].

En un artículo de opinión de Mateos-Aparicio y Rodríguez-Moreno (2019), los autores destacan que a pesar de la intensa investigación sobre los mecanismos que gobiernan la plasticidad sináptica, todavía no está claro, sobre todo en humanos, cómo la plasticidad da forma a la morfología y fisiología del cerebro. Por tanto, es evidente que **el estudio de la plasticidad sináptica sigue siendo importante para comprender plenamente cómo funciona el cerebro bajo condiciones de estrés**.

Siguiendo esta línea, aunque no profundizaremos en ello, existe una revisión más actualizada de los autores Kuhn et al. (2018) detallando los pros y contras de estas investigaciones.

## 2.7. El efecto del estrés crónico en áreas cerebrales asociadas a memoria y aprendizaje, emociones y razonamiento lógico

### 2.7.1. Tu cerebro ante el estrés

**La respuesta al estrés involucra un sistema eficiente**, evolutivamente conservado y complejo, con modulación en varios niveles del SNC que gobierna el aprendizaje, la memoria y las decisiones estratégicas (Godoy et al., 2018).

El cerebro **muestra una notable plasticidad estructural y funcional en respuesta a experiencias estresantes**, incluido el reemplazo neuronal, la remodelación dendrítica y el recambio de sinapsis. La exposición al **estrés aumenta la liberación en la amígdala de NTs: glutamato, GABA, noradrenalina y serotonina**, lo que activa inmediatamente una cascada molecular cuyo resultado final sería la regulación instantánea de los procesos de neuroplasticidad (Andolina y Borreca, 2017).

**El estrés afecta la morfología de las neuronas, principalmente en el hipocampo, la CPF medial y la amígdala.** Las neuronas de estas regiones son muy plásticas y sufren importantes transformaciones después de experiencias traumáticas. En efecto, y en respuesta al estrés, las ramas dendríticas se extienden o retraen, y sobre ellas emergen, desaparecen o cambian de forma o tamaño las espinas dendríticas (Figura 11a. y 11b.).

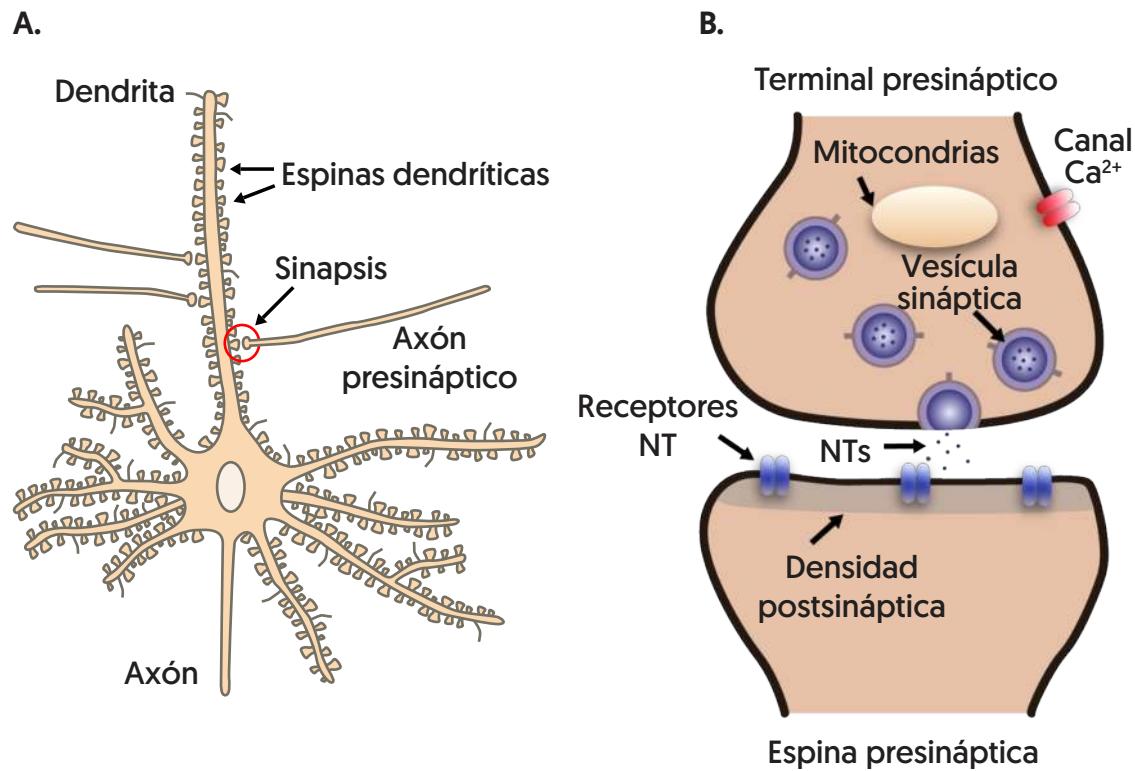


Figura 11a. A. Partes de una neurona. B. Sinapsis formada a partir de una espina dendrítica. Imagen de: Smrt & Zhao [2010]

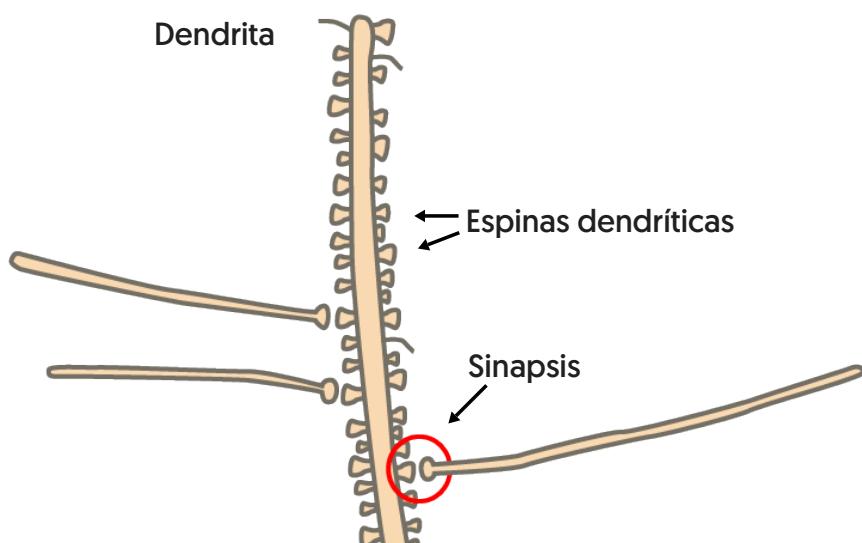


Figura 11b. Imagen ampliada de una dendrita y de las espinas dendríticas. Imagen de: Smrt & Zhao [2010]

## Hipocampo

Tanto el estrés agudo como crónico disminuyen la funcionalidad del hipocampo, y parte de esta disfunción la causa el cortisol, debido a la amplia distribución de los receptores GR y MR en toda su estructura [Abercrombie et al., 2011]. Los GR tienen mucha menos afinidad<sup>8</sup> por el cortisol y, generalmente, solo se activan cuando los niveles de cortisol aumentan.

El estrés crónico disminuye el número y la longitud de las dendritas de las neuronas del hipocampo, un fenómeno en el que participan el NT excitatorio glutamato y el cortisol; esta es una de las causas del deterioro de la comunicación entre las neuronas [Figura 12.].

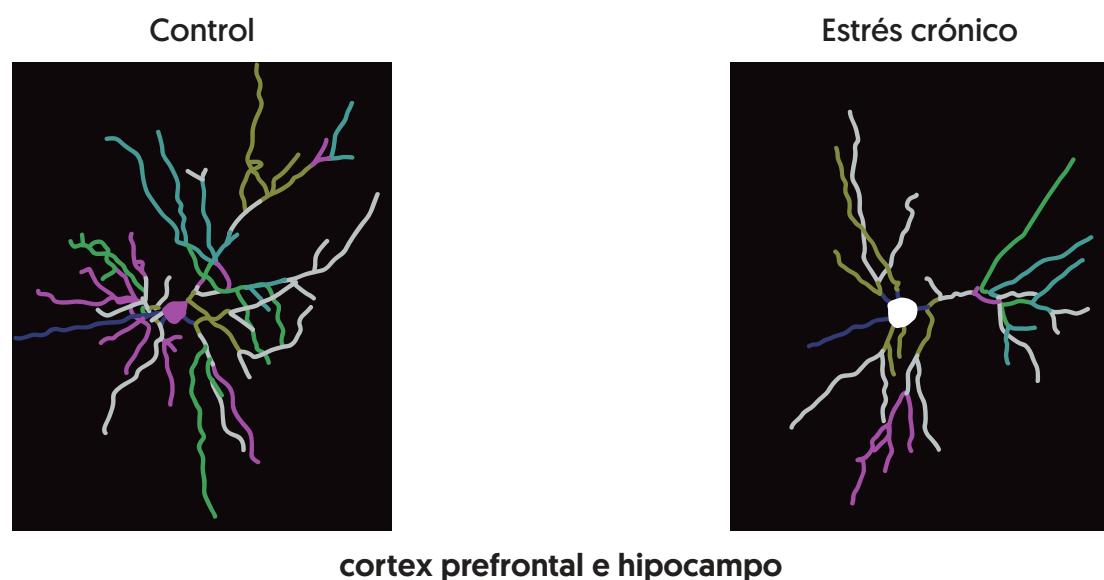


Figura 12. Actividad en el CPF y el hipocampo en un grupo control y otro con estrés crónico. Imagen de: McEwen et al. [2015]

Como se mencionó, el hipocampo es necesario para funciones cognitivas como el aprendizaje, la memoria y la regulación del comportamiento [Hanson et al., 2011] y, además, desempeña un papel clave en la recopilación y codificación de información y luego en su recuperación [Züst et al., 2015].

**Los daños en el hipocampo se verifican en el largo plazo**, de hecho, el volumen del hipocampo se reduce en individuos expuestos crónicamente a estrés y en trastornos mentales, como depresión y estrés postraumático [Davidson et al., 2002; McEwen et al., 2016]. En animales de experimentación, el estrés crónico también inhibe la neurogénesis y eventualmente puede reducir el número y el volumen de las neuronas.

<sup>8</sup> La afinidad se conoce como la capacidad que posee una molécula (hormona, neurotransmisor) para unirse con su receptor específico.

Sobre todos estos hallazgos se sostiene que **el estrés a largo plazo puede causar lapsus de memoria y falta de concentración**. Los autores Joëls y Baram (2009) describieron que la activación de los GR **suprime la formación neuronal de nuevos recuerdos**.

En momentos de estrés, **el cerebro necesita centrarse en los estímulos sensoriales y en la resolución rápida de problemas, lo que termina impactando en la correcta función del hipocampo**. Esto es, en parte, el motivo por el que olvidamos cosas simples (un nombre o una dirección) ante eventos que nos resultan estresantes como, por ejemplo, cuando tenemos que dar un discurso público o recibir un informe médico no deseado.

Está comprobado que **el cortisol liberado durante una respuesta al estrés afecta la memoria contextual**, lo que significa que los recuerdos pueden formarse, pero su contexto es ambiguo. Por ejemplo, una situación traumática, como la pasada pandemia o las guerras, puede causar ansiedad severa y trastorno de estrés postraumático donde es posible recordar y revivir el estado general de miedo, pero no los detalles de la situación que lo provocó.

### Amígdala

La evidencia más significativa sobre las modificaciones inducidas por el estrés en la plasticidad neuronal de la amígdala son los **cambios morfológicos en las dendritas**. Así como el estrés crónico desencadena atrofia dendrítica en el hipocampo, en la amígdala, por el contrario, **aumenta la longitud dendrítica, específicamente en la región basolateral** (Figura 13.) y la amígdala medial muestra una pérdida crónica de espinas (Vyas et al., 2002; Bennur et al., 2007; McEwen et al., 2015; Sousa et al., 2012; Holtmaat et al., 2013).

En un interesante trabajo de los investigadores Rao et al. (2012) se asocian estas alteraciones a un **aumento de la ansiedad y de conductas similares al trastorno de estrés postraumático**. Un trabajo previo de Mitra et al. (2009) apoya estos argumentos.

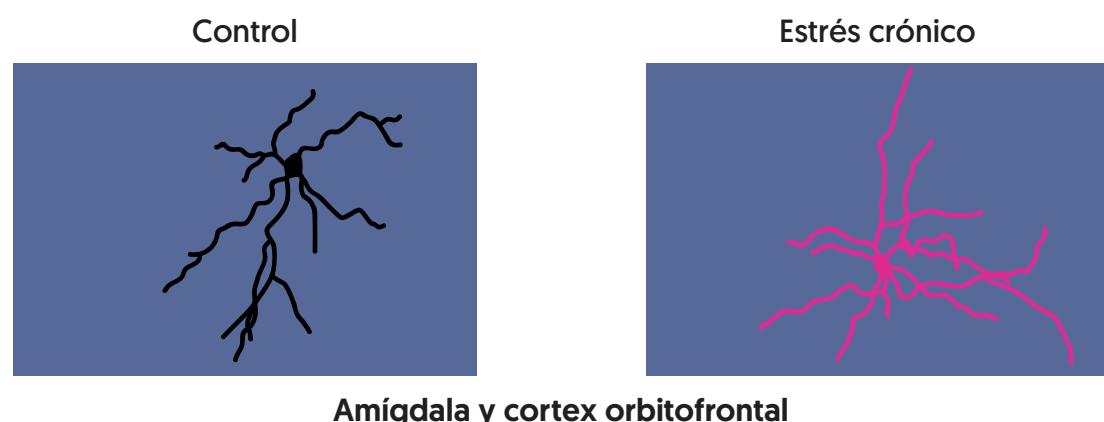


Figura 13. Dendritas de la amígdala expuestas a estrés crónico. Imagen obtenida de: McEwen et al. (2015)

Lo cierto es, que hay una gran literatura que sostiene la participación de la amígdala en la respuesta de estrés, siendo un porcentaje elevado de estos trabajos son realizados en animales de experimentación. Sin embargo, en los últimos 20 años, los estudios de neuroimágenes en humanos demostraron que la respuesta alterada de la amígdala a estímulos negativos está fuertemente asociada con psicopatologías inducidas por el estrés [Sehlmeyer et al., 2011].

Especificamente, los estudios de imágenes funcionales muestran **hiperactivación de la amígdala** [Bryant et al., 2008] en respuesta a estímulos amenazantes en trastornos de ansiedad [Shin & Liberzon, 2010] y depresión [Phillips et al., 2003].

### Corteza prefrontal (CPF)

La CPF tiene una amplia participación en la planificación y en el control adaptativo, integra señales neuronales de múltiples regiones del cerebro, incluidos los sistemas: sensorial, motor y límbico, y codifica acciones y resultados hacia objetivos.

Son estas redes neuronales las que permiten que la CPF planifique y adapte de manera flexible los procesos del comportamiento de acuerdo con las demandas del entorno. Por su parte, las funciones ejecutivas<sup>9</sup> de la CPF están lejos de ser simples, ya que se encuentran dentro de una jerarquía que tiene en cuenta información multidimensional [Fuster, 2009; Woo et al., 2021].

Los circuitos de la CPF se expanden enormemente a lo largo de la evolución del cerebro y tienen la capacidad especial de generar y mantener representaciones mentales aun en ausencia de estimulación sensorial, la base del pensamiento abstracto [Goldman-Rakic, 2002].

El primer impacto del estrés es sobre **la liberación de noradrenalina y dopamina en la CPFm**, lo que desencadena el **debilitamiento de las conexiones sinápticas y el impacto profundo en las funciones cognitivas superiores**.

---

<sup>9</sup> Las funciones ejecutivas hacen posible jugar mentalmente con las ideas; tomarse el tiempo para pensar antes de actuar; enfrentar desafíos novedosos e imprevistos; resistir las tentaciones; y mantenerse concentrado.

Las funciones ejecutivas son la inhibición [inhibición de la respuesta (autocontrol: resistir las tentaciones y resistirse a actuar impulsivamente) y el control de interferencias (atención selectiva e inhibición cognitiva)], la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva [incluido el pensamiento creativo “fuera de lo común”]. También diferentes perspectivas y adaptarse rápida y flexiblemente a circunstancias cambiantes.

Este efecto del estrés varía según la localización de las neuronas, en la región medial se contraen las ramificaciones dendríticas, lo que se asocia con **rigidez cognitiva**; mientras que se expanden la de las neuronas orbitofrontales, posiblemente para aumentar la atención y la vigilancia (Radley et al., 2004).

Aquí, es muy relevante destacar que la maquinaria celular que se altera es lo suficientemente importante como para **reducir la regulación que la CPF tiene sobre estructuras más primitivas**, principalmente la amígdala con la que tiene una comunicación bidireccional profusa, y esto definitivamente cambia el control del comportamiento a circuitos cerebrales más primitivos.

Estas funciones, a menudo, se pueden evaluar mediante pruebas de memoria de trabajo, regulación de la atención, toma de decisiones y estudios sobre el miedo, tanto en animales como en humanos. Dichos estudios demuestran que estas complejas funciones de la CPF se ven muy afectadas tanto por la exposición a factores estresantes fisiológicos, como hipoxia, traumatismo craneal o inflamación, como a estresores psicológicos, sobre todo si el sujeto tiene poco o nada de control sobre la experiencia estresante (Woo et al., 2021).

El correcto funcionamiento de las conexiones entre la CPF y la amígdala es lo que permite ajustar el comportamiento en respuesta a diversos estímulos, incluido el estrés. Por lo que, es relevante en el contexto del estrés que **la pérdida del control que la CPF ejerce sobre la amígdala es la base de la incapacidad para afrontar adecuadamente situaciones estresantes, promoviendo así los trastornos mentales relacionados con la exposición al estrés**.

---

•

---

## **MÓDULO III**

Mecanismos biológicos inducidos por estrés  
que afectan la salud física y mental

En la actualidad está bien establecido que **el estrés afecta la salud directamente**, a través de respuestas autonómicas y neuroendocrinas, pero también indirectamente, a través de cambios en los comportamientos de salud [O'Connor et al., 2008; Hill et al., 2018; Tomiyama, 2019]. En este último caso, **el estrés contribuye a la obesidad, las enfermedades cardiovasculares y al riesgo de contraer cáncer, entre otros.**

Como vimos en los módulos anteriores, para sobrevivir, el cuerpo humano debe adaptarse continuamente a un entorno interno y externo que cambia con rapidez. En su nivel más básico, esto se conoce como **homeostasis**, y comprende los sistemas de control fisiológico que mantienen el ambiente interno dentro de límites restringidos. Por ejemplo, la temperatura corporal, el suministro de oxígeno, el nivel de glucosa, el pH de la sangre, etc.

Para mantener la homeostasis, el cuerpo libera hormonas, como cortisol, adrenalina, insulina, etc., y activa el SNC y el SNA, lo que **permite tanto la adaptación como responder adecuadamente a las actividades del día a día**, algunas de las cuales pueden ser estresantes.

La liberación de dichos mediadores fisiológicos y los cambios en los parámetros inmunes y metabólicos, son protectores y adaptativos siempre que “se activen y se apaguen” de manera equilibrada; es decir, cuando el desafío ambiental o el factor estresante ya no estén presentes. Sin embargo, sabemos que cuando esto no sucede y la respuesta fisiológica se mantiene en el tiempo resulta perjudicial para la salud y el bienestar.

McEwen y Wingfield (2003) introducen el término **alostasis** como el proceso que logra la estabilidad a través del cambio, es decir mantener en equilibrio los parámetros fisiológicos esenciales para la vida, aunque los puntos de ajuste (**set points**) y otros límites de control pueden cambiar con las condiciones individuales y ambientales.

**¿A qué nos referimos con los puntos de ajustes o set points?** A diferencia de las ideas mecanicistas, que sugieren que la salud se logra manteniendo un equilibrio o balance homeostático, **la allostasis se basa en el reconocimiento de que la salud estable se logra mediante la adaptación anticipada a nuestros entornos internos y externos que están en constante cambio**. El cerebro busca y logra un funcionamiento óptimo a través de su capacidad para anticipar, aprender, cambiar y comunicarse a través de todos los sistemas cerebro-cuerpo, momento a momento, día a día [Sterling, 2012].

Este sistema cerebro-cuerpo es inteligente. Puede aprender, recordar y aplicar nueva información incluso después de una experiencia. Para que se comprenda mejor lo veremos en un ejemplo. Si a altas horas de la noche hacemos una colación, el páncreas responde al refrigerio de medianoche liberando insulina que, a su vez, se comunica con múltiples órganos y hormonas para controlar la ingesta de alimentos.

El “sistema inteligente” recuerda esto y libera un poco de insulina y otras hormonas la noche siguiente aproximadamente a la misma hora en anticipación de la colación que “vendrá” a la medianoche. Al sentir eso, es posible que se sienta el deseo de comer algo, aun durmiendo, y así se construye el ciclo.

Con el tiempo, cerebro-cuerpo se adaptan para manejar la afluencia de calorías y, poco a poco, este sistema inteligente desarrolla un nuevo punto de ajuste (más bien un rango establecido), más alto que el rango anterior. Si la glucosa en sangre se eleva de modo constante debido a la liberación de insulina, los receptores se anticipan a esto e intentan regularla a la baja. Esta sensibilidad reducida puede provocar resistencia a la insulina y, finalmente, diabetes tipo 2. El sistema es persistente en sus esfuerzos por ser eficiente, por lo que el rango de fluctuación cambia, se estrecha y el “punto de ajuste” promedio se altera (ver Figura 14.).

### 3.1. Definición de allostasis y carga alostática

El concepto de **carga alostática** propuesto por McEwen y Stellar (1993) se refiere, específicamente, al **costo que deviene de la exposición crónica a fluctuaciones en la activación neuronal y en las respuestas neuroendocrinas** que resultan de desafíos ambientales crónicos o repetidos a los que un individuo reacciona si los considera estresantes.

El término deriva de la definición de **allostasis**, que es la **capacidad del organismo para lograr la estabilidad a través del cambio y de considerar que un funcionamiento saludable requiere de ajustes continuos del medio fisiológico interno** (Sterling & Ayer, 1988; McEwen & Wingfield, 2003).

La definición de **carga alostática** (McEwen, 1993, 1998, 2007) refleja los efectos acumulativos de las experiencias de la vida diaria, es decir de los eventos cotidianos y acontecimientos de la vida que constituyen verdaderos desafíos. También incluye los daños que resultan de conductas inadecuadas como la falta de sueño, las alteraciones circadianas, la falta de ejercicio, el tabaquismo, el consumo de alcohol y una dieta poco saludable.

Cuando los desafíos ambientales superan la capacidad individual para afrontar la situación, sobreviene la sobrecarga alostática (McEwen & Wingfield, 2003; Fava et al., 2019) como una transición a un estado extremo donde los sistemas de respuesta al estrés están reiteradamente activados y los factores que podrían amortiguarlos no actúan de forma adecuada (McEwen & Wingfield, 2010).

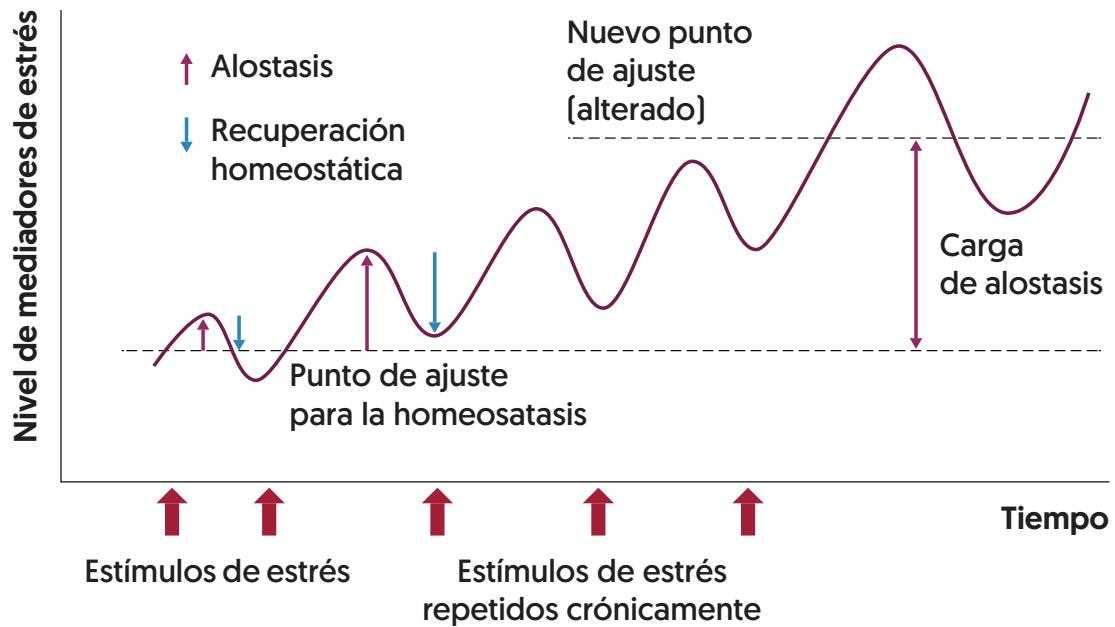


Figura 14. Estrés, alostasis y carga alostática. Imagen de elaboración propia.

Ampliamos el concepto con la Figura 1., **el estrés es cualquier estímulo que induce alostasis (cambios en la homeostasis) adaptativa o no de los mediadores del estrés.** Estos mediadores provienen del SNA (presión arterial, catecolaminas), hormonas metabólicas (cortisol, insulina) y citoquinas<sup>10</sup> pro- y anti-inflamatorias.

**Si los estímulos estresantes son excesivos y repetitivos, la recuperación a los niveles homeostáticos originales puede ser incompleta** (indicado por la segunda flecha azul). Como resultado, el estrés crónico puede hacer que el sistema corporal se anticipe, como si ese nuevo entorno (estresante) fuera a persistir, exigiendo, como en el ejemplo de la colación, un nuevo punto de referencia o ajuste (*set point*) para una futura adaptación. Por lo tanto, la diferencia entre los puntos de ajustes antiguos y nuevos se interpreta como una carga acumulativa de adaptación al estrés, es decir, una carga alostática.

Se pueden encontrar ejemplos de carga alostática en los mediadores primarios (hipercortisolismo, aumento de citoquinas inflamatorias) o secundarios (presión arterial elevada, sobrepeso, resistencia a la insulina) o terciarios (diabetes, obesidad, enfermedad coronaria, trastornos neurodegenerativos).

<sup>10</sup> Las citoquinas son un grupo de proteínas y glucoproteínas producidas por diversos tipos celulares que actúan fundamentalmente como reguladores de las respuestas inmunitaria e inflamatoria. Cuando se liberan, le envían una señal al sistema inmunitario para que cumpla con su función. Las citoquinas afectan el crecimiento de todas las células sanguíneas y otras células que ayudan a las respuestas inmunitarias e inflamatorias del organismo.

### **3.1.1. Situaciones que conducen al desarrollo de carga/sobrecarga alostática**

Se pueden definir en dos categorías:

- a) La exposición a factores estresantes frecuentes que causan un estado de estrés crónico.
- b) La falta de adaptación psicológica, lo que implica no poder afrontar situaciones de estrés, la incapacidad para atenuar la respuesta al estrés cuando termina un evento estresante, y una respuesta alostática ineficiente para lidiar con el factor estresante (McEwen, 2008).

## **3.2. Demandas ambientales y sistemas fisiológicos**

¿Cuáles son los parámetros fisiológicos que responden a las demandas ambientales?

- **Los sistemas neuroendocrino e inmunológico** tienen la capacidad de responder a desafíos, tanto internos como externos, con la finalidad de promover la adaptación frente a las adversidades (McEwen, 2007). Estos procesos sufren desajustes que a largo plazo deterioran al sistema inmune, a los sistemas cardiovascular y gastrointestinal, al balance endocrino-metabólico y al sueño (Agorastos et al., 2019).
- **El eje HHA** que tiene un papel clave en la fisiopatología de la carga alostática (Chrousos, 2009).
- **La genómica y la epigenética** que alteran la arquitectura cerebral y las funciones neuroquímicas (McEwen et al., 2015; Gray et al., 2017).

## **3.3. Caracterización de la carga alostática**

**La carga alostática se suele caracterizar**, principalmente, **midiendo biomarcadores que reflejan las alteraciones fisiológicas** y por un enfoque clínico dirigido a los pacientes más graves.

Seeman et al. (2001) identificaron 10 parámetros biológicos que son útiles para identificar la carga alostática: cortisol, dehidroepiandrosterona<sup>11</sup> (DHEA), adrenalina, noradrenalina, colesterol, hemoglobina glicosilada<sup>12</sup>, presión arterial en reposo, índice de masa corporal y la relación cintura-cadera. **Los primeros cuatro parámetros son considerados mediadores primarios de la carga alostática** por su correlación inmediata con la función suprarrenal, mientras que los parámetros restantes se definen como mediadores secundarios.

Otros **biomarcadores adicionales** (glucosa, perfil de lípidos, variabilidad de la frecuencia cardíaca) también son incluidos en la respuesta de carga alostática como un índice acumulativo llamado “batería de carga alostática” (Juster et al., 2011). Este índice es mucho mejor predictor de mortalidad y del deterioro del funcionamiento físico que los biomarcadores solos (Edes et al., 2017).

Es importante destacar que, aunque hay estudios longitudinales en grandes poblaciones que le dan validez estos índices, existen limitaciones en su uso diagnóstico debido a la complejidad y a la naturaleza dinámica de esta red multisistemas de respuesta al estrés.

Así, si bien la perspectiva biológica permite una comprensión integral de la carga y sobrecarga alostática es también importante considerar la contribución sustancial que proviene de las mediciones clínicas que realiza el profesional en su consultorio.

### 3.4. Cambios epigenéticos inducidos por estrés: Participación del cortisol

**La epigenética implica cambios en la regulación de la expresión genética sin cambios en las secuencias del ADN** (Zannas y Chrousos, 2017) [Ver Figura 15.]

---

<sup>11</sup> La dehidroepiandrosterona (DHEA) es una hormona que el cuerpo produce naturalmente en la glándula suprarrenal. La DHEA ayuda a producir otras hormonas, incluidas la testosterona y el estrógeno. Los niveles naturales alcanzan su punto máximo en la edad adulta temprana y luego disminuyen lentamente con el envejecimiento. DHEA se utiliza como tratamiento anti-edad, para mejorar el rendimiento físico y para tratar la depresión y los síntomas de la menopausia.

<sup>12</sup> La prueba de hemoglobina glicosilada (HbA1c) es un examen de sangre para la diabetes tipo 2 y prediabetes. Mide el nivel promedio de glucosa (azúcar) en la sangre durante los últimos tres meses. La prueba HbA1c se puede utilizar sola o en combinación con otras pruebas de diabetes para hacer un diagnóstico.

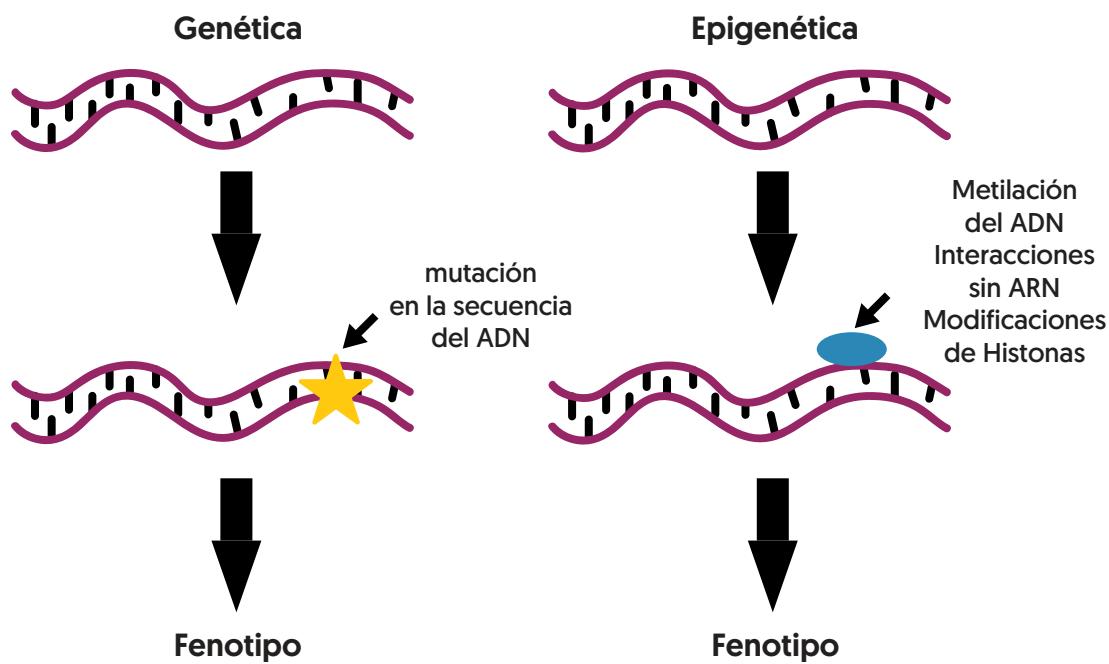


Figura 15. Una mutación genética es cuando ocurre un cambio en uno o más genes. Algunas mutaciones pueden provocar enfermedades o trastornos genéticos. La epigenética son marcas químicas que se añaden a ciertas regiones del ADN y que pueden activar o inhibir genes. Imagen de elaboración propia.

Un ejemplo son los cambios que activan o inactivan genes a causa de la edad o de la exposición a factores ambientales (alimentación, ejercicio, medicamentos, sustancias químicas, estrés). Ver Figura 16.

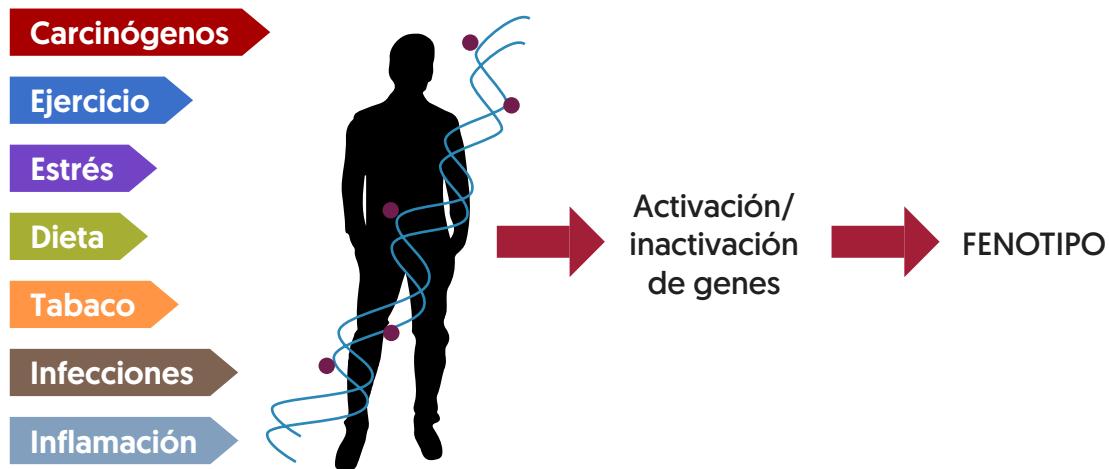


Figura 16. Algunos ejemplos de efectores de cambios epigenéticos. Imagen de elaboración propia.

Los elementos del ADN que pueden ser afectados representan hasta el 40% del genoma humano y desempeñan un papel importante en la regulación del estrés y del envejecimiento del cerebro. Siguiendo esta línea, existe numerosa evidencia que sugiere que **la exposición a eventos estresantes en las primeras etapas de la vida altera el panorama epigenómico**.

La naturaleza duradera de los cambios epigenéticos llevó a la comunidad científica a proponer que **la secreción de cortisol en respuesta al estrés, así como los genes implicados en la vía de señalización del cortisol desempeñan un papel fundamental en la configuración de una forma de memoria epigenética**, a través de la cual las experiencias estresantes se incorporan en la biología del individuo (Mourtzi et al., 2021).

Esto implica que **la desregulación causada por los cambios epigenéticos en genes relacionados, fundamentalmente, con el cortisol podría ser un factor para el desarrollo de enfermedades causadas por la exposición al estrés** (Dupont et al., 2009). Más aún, autores como Shirata et al. (2020) proponen que pueden influir en las estrategias que se adoptan a posteriori para afrontar situaciones estresantes.

Además, varios estudios afirman que **los cambios epigenéticos pueden heredarse a la siguiente generación y, como tales, las experiencias estresantes de los padres podrían influir en la vulnerabilidad de la descendencia a ciertas condiciones patológicas** (Schiele et al., 2020).

Sin embargo, muchos investigadores se muestran escépticos sobre el potencial de la herencia del trauma a través del epigenoma (The Guardian, 2015).

### 3.5. Efectos del estrés crónico sobre los sistemas cardiovascular, gastrointestinal e inmunológico

Según el tipo, el momento y la gravedad del estímulo, **el estrés puede ejercer diversas acciones en el cuerpo que van desde alteraciones en la homeostasis hasta efectos potencialmente mortales**.

En muchos casos, las complicaciones fisiopatológicas de la enfermedad surgen tanto del estrés individual como de la exposición constante a un espacio estresante, por ejemplo, aquellos que trabajan o viven en ambientes estresantes tienen una mayor probabilidad de sufrir estos trastornos. El estrés también puede ser un factor agravante de muchas enfermedades y condiciones patológicas.

En este módulo veremos algunos de los principales efectos del estrés en los sistemas fisiológicos primarios.

### 3.5.1. El estrés y la función del sistema cardiovascular

#### **Bajo presión: Cómo el estrés puede afectar el corazón**

La conexión entre el estrés y las enfermedades cardíacas se describió por primera vez hace más de un siglo. En la actualidad, existe una enorme cantidad de literatura, principalmente sobre el estrés psicológico y las enfermedades cardiovasculares.

De todos estos estudios, existen numerosos datos sobre las contribuciones de los **factores estresantes a diversos cambios fisiopatológicos, como muerte súbita, infarto<sup>13</sup> de miocardio, isquemia<sup>14</sup> de miocardio y anomalías del movimiento del corazón, así como a alteraciones en la regulación cardíaca** causadas por cambios en la actividad del SNS y de la hemostasia<sup>15</sup>.

Ahora, aunque los eventos estresantes son factores desencadenantes de estas patologías cardiovasculares, no está tan claro que el estrés sea la causa principal. En este sentido, existe evidencia abrumadora tanto de los efectos nocivos del estrés en el corazón como del hecho de que **los factores de vulnerabilidad y resiliencia desempeñan un papel en la amplificación o atenuación de esos efectos**.

La mayoría de los estudios sobre estrés y función cardiovascular son epidemiológicos tanto con estresores agudos o sorpresivos (impacto de un terremoto) como crónicos (estrés laboral, cuidado de un familiar enfermo, divorcio, mudanza). A continuación, haremos una breve reseña de los efectos del estrés en la enfermedad cardiovascular:

Rozanski et al. (1999) fueron de los primeros en verificar el efecto nocivo del estrés, ya sea agudo o crónico, sobre la función del sistema cardiovascular (Kario et al., 2003).

---

<sup>13</sup> El Infarto de miocardio es un tipo de cardiopatía isquémica, es decir, una enfermedad provocada por el deterioro y la obstrucción de las arterias del corazón (arteriosclerosis coronaria). Se produce debido a la acumulación de placas de colesterol, lípidos (grasas) y células inflamatorias en las paredes de estas arterias, provocando que el corazón no reciba suficiente sangre.

<sup>14</sup> La isquemia miocárdica ocurre cuando el flujo sanguíneo al corazón se reduce, lo que impide que el músculo cardíaco reciba suficiente oxígeno.

<sup>15</sup> La hemostasia es la capacidad de mantener la sangre en los vasos sanguíneos en el momento en que ocurre alguna lesión. Se inicia con la acumulación de plaquetas, la creación de coágulos para taponar la hemorragia, y una vez reparado el daño, disolver los coágulos formados.

El efecto inicial del estrés sobre la función cardíaca suele ser sobre la frecuencia cardíaca<sup>16</sup> [Vrijkotte et al., 2000], mientras que el siguiente efecto significativo es sobre la presión arterial [Laitinen et al., 1999].

Como vimos, el estrés al estimular el SNS produce vasoconstricción, lo que puede mediar el aumento de la presión arterial y de los lípidos en sangre, trastornos de la coagulación sanguínea y cambios vasculares; pudiendo causar arritmias<sup>17</sup> cardíacas y posterior infarto de miocardio [Rozanski et al., 1999; Vrijkotte et al., 2000; Dimsdale, 2008].

Por supuesto, **existen diferencias individuales en términos del nivel de respuestas autonómicas debido al estrés** que depende de las características personales del individuo. En ese contexto, también hay diferencias de género y, en consecuencia, se estima que las mujeres comienzan a presentar enfermedades cardíacas diez años más tarde que los hombres, lo que se atribuye a los efectos protectores del estrógeno [Rozanski et al., 1999].

**El estrés psicológico también puede causar estimulación adrenérgica** con lo que aumenta la frecuencia cardíaca y la demanda de oxígeno [Jiang et al., 1996; Rozanski et al., 1999], como resultado, aumenta la vasoconstricción de las arterias coronarias y el riesgo de infarto de miocardio [Dakak et al., 1995].

Por ejemplo, Pignalberi et al. [2002] encuentran que la tensión mental asociada al tabaquismo aumenta el riesgo para el corazón, y si es severa puede provocar una muerte súbita. Generalmente, esta y otras conductas de riesgo mediadas por estrés impactan la salud cardiovascular [Wu, 2001].

**Ahora, los efectos del estrés, al igual que otros entornos de riesgo cardíaco, son potencialmente modificables.** Por tal motivo, en el próximo módulo abordaremos diversas estrategias para su adecuada gestión.

---

<sup>16</sup> La frecuencia cardíaca o pulso es el número de veces que el corazón late durante cierto periodo, por lo general un minuto; mientras que la presión arterial es la fuerza que ejerce contra la pared arterial la sangre que circula por las arterias.

<sup>17</sup> La arritmia es un trastorno de la frecuencia cardíaca (pulso) o del ritmo cardíaco. El corazón puede latir demasiado rápido (taquicardia), demasiado lento (bradicardia) o de manera irregular. Una arritmia puede no causar daño, ser una señal de otros problemas cardíacos o un peligro inmediato para su salud.

### 3.6. Estrés e intestino

Si alguna vez “seguiste tu instinto para tomar una decisión” o “sentiste mariposas en el estómago” cuando estabas nervioso, es probable que estés recibiendo señales de una fuente inesperada: el **“segundo cerebro”**.

Escondido en las paredes del sistema digestivo, **este “cerebro en el intestino” está revolucionando la comprensión de la medicina sobre los vínculos entre la digestión, el estado de ánimo, la salud e incluso la forma de pensar.**

#### ***¿De qué manera impacta el estrés en el intestino?***

Los trastornos gastrointestinales funcionales afectan entre el 35% y el 70% de las personas en algún momento de la vida, y en las mujeres con más frecuencia que en los hombres. Estos trastornos no tienen una causa física aparente, como infección o cáncer, pero provocan dolor, inflamación y otras molestias.

Múltiples factores (biológicos, psicológicos y sociales) contribuyen al desarrollo de un trastorno gastrointestinal funcional. Sin embargo, numerosos estudios señalan al estrés como un factor particularmente relevante.

**La relación entre el estrés ambiental o psicológico y el malestar gastrointestinal es compleja y bidireccional:** el estrés puede desencadenar y empeorar el malestar intestinal y otros síntomas, y viceversa. Esta es la razón por la que las terapias psicológicas suelen utilizarse en combinación con otros tratamientos (o incluso solas) para tratar los trastornos gastrointestinales funcionales.

#### ***El sistema nervioso entérico como segundo cerebro***

Las funciones que sustentan la vida, como la respiración, los latidos del corazón, la presión arterial, la digestión y la temperatura corporal se regulan a través del SNA.

Repasamos: Esta compleja red de nervios se extiende desde el cerebro hasta todos los órganos principales del cuerpo y tiene dos divisiones principales. **El SNS que desencadena la respuesta de lucha o huida y el SNP que calma el cuerpo una vez pasado el peligro.** Tanto el SNS como el SNP interactúan con otro componente menos conocido del SNA: el sistema nervioso entérico (SNE), que ayuda a regular la digestión.

El SNE no es capaz de pensar, pero se comunica con SNC con resultados que hoy nos resultan fascinantes. Es este SNE al que llamamos “segundo cerebro” porque depende de neuronas y NTs que también se encuentran en el SNC.

El SNE es la red neuronal que opera dentro del tracto gastrointestinal [GI] y controla sus funciones digestivas. Con más de 500 millones de neuronas, es la red neuronal más compleja fuera del cerebro. También es único porque puede funcionar de manera algo independiente del SNC, recopilar información sobre las condiciones dentro del GI, procesar esa información localmente y generar una respuesta sin enviarla de regreso al cerebro.

**La relación entre cerebro e intestino se ejerce a través de diversas vías de comunicación** (Figura 17.).

### **Células enteroendocrinas**

Durante mucho tiempo se sospechaba que las células enteroendocrinas<sup>18</sup>, las que decoran el revestimiento intestinal, eran células receptoras sensoriales que informaban al cerebro sobre los nutrientes ingeridos.

Desde su descripción, se asume que estas células desempeñan un papel en el metabolismo y la fisiología intestinal al liberar hormonas peptídicas<sup>19</sup> de acción lenta que estimulan a las neuronas del intestino y del cerebro. Las hormonas liberadas por el intestino llegan al cerebro en pocos minutos por la circulación sanguínea, con la misión de informar si estamos saciados o aun con hambre.

Hace unos pocos años, el neurocientífico Diego Bohórquez y sus colaboradores (Kaelberer et al., 2018) desafiaron este punto de vista al demostrar que las células enteroendocrinas también excitaban localmente los nervios sensoriales intestinales mediante la liberación de un neurotransmisor: el **glutamato**. Poco tiempo antes, se describió que un subconjunto de las células enteroendocrinas, utilizan serotonina para transmitir las señales intestinales en las uniones epitelio-neurales (Bellono et al., 2017).

Tales células tienen protuberancias, semejantes a pequeños pies, que se asemejan a las sinapsis que utilizan las neuronas para comunicarse, una disposición que les facilita estimular localmente las fibras nerviosas al liberar glutamato o serotonina. Estos hallazgos anulan un dogma de décadas que afirmaba que las células enteroendocrinas emitían señales solo a través de las hormonas.

---

<sup>18</sup> Las células enteroendocrinas son células especializadas que se encuentran en el tracto gastrointestinal, el estómago y el páncreas. Producen y liberan hormonas al torrente sanguíneo en respuesta a una serie de estímulos para generar efectos en todo el cuerpo o ser mensajeros locales.

<sup>19</sup> Las hormonas peptídicas intestinales son un grupo de factores producidos por las células endocrinas gastrointestinales con potentes efectos moduladores de las funciones digestivas. En las últimas décadas, se encontraron en diferentes regiones del cerebro, muchas de las cuales están involucradas con la emoción y la cognición.

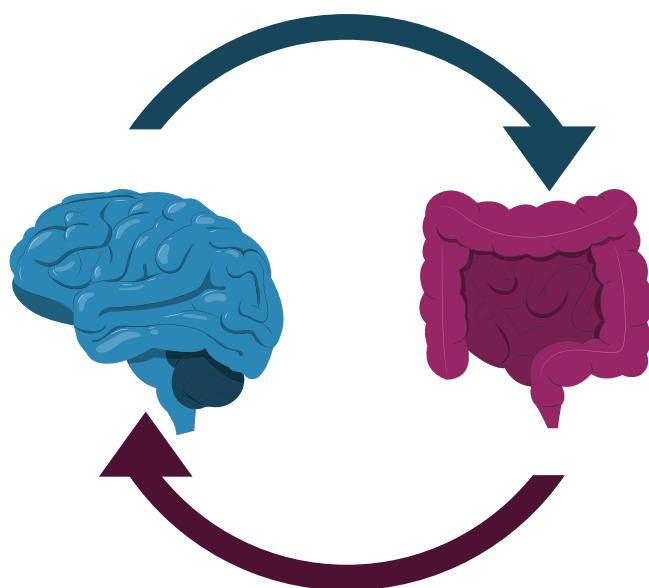


Figura 17. La comunicación entre intestino – cerebro es bidireccional.

### **Nervio vago**

El nervio vago es el **vínculo principal entre el SNE y el cerebro**. Es uno de los 12 nervios craneales que comienzan en el encéfalo y viajan por el cuerpo, ramificándose a lo largo del camino. El nervio vago transmite información sensorial sobre las condiciones dentro del intestino desde el SNE hasta el cerebro. En respuesta, transmite señales motoras desde el cerebro al intestino.

Las fibras del vago no están en contacto directo con la pared intestinal ni con la microbiota intestinal, las señales llegan a esta última a través de 100 a 500 millones de neuronas del SNE.

Esta señalización cerebro-nervio vago tiene la ventaja de la rapidez para la detección de toxinas o venenos, además de la capacidad de monitorear el contenido intestinal en tiempo real. Como se dijo, el circuito vago-cerebro es bidireccional, de modo que en milisegundos el cerebro se entera de lo que ocurre en el intestino y el cerebro le puede “dar sentido” a lo que comemos (Figura 4.) Sin embargo, aún no se conoce en detalle qué tipo de información específica le proporciona esta señalización al cerebro.

### **Microbioma intestinal**

Lo creas o no, las **bacterias que viven en el intestino también están involucradas en la conexión entre el intestino y el cerebro**. Los microbios intestinales producen o ayudan a producir muchos de los NTs que transmiten mensajes entre ambos sistemas y, a su vez, estos pueden afectar el microbioma intestinal al alterar su entorno.

Las bacterias intestinales, además de desempeñar un papel importante en la digestión de los alimentos, también se comunican con el SNC mediante la producción de compuestos metabólicos específicos, por ejemplo, ácidos biliares, ácidos grasos de cadena corta y NTs como, glutamato, GABA, dopamina, noradrenalina, serotonina e histamina.

Estudios recientes demostraron que **el microbioma intestinal estaría involucrado en diversos trastornos neurológicos y de salud mental junto a problemas gastrointestinales**. Y es que, existe una superposición significativa entre las personas que padecen trastornos gastrointestinales funcionales, como el síndrome del intestino irritable y las que padecen trastornos de salud mental, como la ansiedad.

Asimismo, señales generadas por el hipotálamo llegan a las glándulas hipófisis y suprarrenales que, a su vez, tienen comunicación con las células del intestino.

### **¿Todos los problemas digestivos se relacionan con el estrés?**

El **eje cerebro-intestino** ayuda a explicar por qué los investigadores están interesados en comprender cómo el estrés psicológico o social puede causar problemas digestivos.

Cuando una persona se estresa lo suficiente para desencadenar la respuesta de lucha o huida, la digestión se ralentiza o incluso se detiene para que el cuerpo pueda desviar toda su energía interna para enfrentar la amenaza percibida. En respuesta a un estrés menos severo, como hablar en público, el proceso digestivo puede ralentizarse o interrumpirse temporalmente, provocando dolor abdominal y otros síntomas de trastornos gastrointestinales funcionales. Por supuesto, también puede funcionar al revés: **los problemas gastrointestinales persistentes pueden aumentar la ansiedad y el estrés**.

Así, los efectos del estrés sobre los patrones de alimentación afectan el apetito y por ende la función gastrointestinal. El efecto es bidireccional, ya que el estrés afecta negativamente el proceso de absorción, la permeabilidad intestinal, la secreción de moco y de ácido del estómago e induce inflamación.

El estrés también puede alterar la fisiología funcional del intestino, de allí que enfermedades inflamatorias, como **la enfermedad de Crohn y la formación de úlceras, se asocian fuertemente con el estrés**.

Yaribeygi et al. [2007] y Dicks [2022] proveen una revisión exhaustiva y bibliográfica sobre el eje intestino/cerebro y el impacto del estrés en el sistema GI.

## **Sinopsis**

**La comunicación bidireccional entre el cerebro y el GI es un sistema complejo que incluye el nervio vago, el SNS, los sistemas endocrino e inmune y vínculos humorales. Además, la microbiota intestinal es un regulador de homeostasis gastrointestinal y de la conexión de las áreas emocionales y cognitivas del cerebro con las funciones intestinales.**

El SNE produce más de 30 NTs y tiene más neuronas que la médula espinal. Las hormonas y péptidos que libera el SNE a la sangre llegan al cerebro para regular, junto con el nervio vago, la ingesta de alimentos y el apetito.

**El eje cerebro-intestino es en la actualidad un objetivo terapéutico para trastornos gastrointestinales y psiquiátricos**, tales como la enfermedad inflamatoria intestinal, la depresión y el estrés postraumático.

El intestino es un importante centro de control del sistema inmunológico y el nervio vago tiene propiedades reguladoras del sistema inmune. Como resultado, el nervio vago tiene un papel crítico en la relación intestino, cerebro e inflamación.

**En consecuencia, la estimulación del nervio vago y las técnicas de meditación son excelentes aproximaciones terapéuticas que ayudan a modular el eje cerebro-intestino.** Estos tratamientos han probado sus beneficios en trastornos del estado de ánimo, ansiedad y también en otras afecciones asociadas con un aumento de la inflamación.

## **3.7. Estrés y sistema inmune**

### **¿Cómo afecta el estrés al sistema inmune?**

Durante milenios, los factores estresantes más frecuentes eran los patógenos que intentan ingresar en el organismo. Por tanto, **los mecanismos destinados a tener una función adaptativa fueron diseñados evolutivamente para el enfrentamiento con estos intrusos: estructuras que, o bien impiden su entrada, o bien los rastrean y destruyen.**

Los dos sistemas principales que intervienen en este proceso adaptativo son el **sistema nervioso (especialmente el cerebro) y el sistema inmunológico**. Al reaccionar ante un intruso hay un continuo intercambio de mensajes entre estos dos sistemas en el intento de mantener el organismo en equilibrio y libre de organismos infectantes.

Los mecanismos responsables de mediar tales interacciones son tanto neuroendocrinos como autónomos, y forman el objeto de una disciplina relativamente nueva: la **psiconeuroinmunología**. Como sugiere el nombre, las interacciones que aborda son bidireccionales: no solo las alteraciones psicológicas se traducen en cambios inmunológicos, sino que también los productos de las células inmunes influyen en los circuitos neuronales.

**Las situaciones estresantes agudas y breves tienen un efecto estimulante sobre la inmunidad**, lo que se asocia con la activación general del SNS que favorece la redistribución de las células inmunitarias de la sangre a otros órganos del cuerpo.

Sin embargo, **si el estrés es crónico, tiene un efecto perjudicial, en especial, sobre las células del sistema inmune**. Los cambios en el sistema inmunológico generados por estrés se atribuyen principalmente al cortisol y a las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), y ambos tienen receptores en las células defensoras que cambian el patrón de proliferación, circulación y producción de citoquinas de los linfocitos.

**Así pues, el estrés modula la respuesta de los anticuerpos a las vacunas.** En efecto, y especialmente en los adultos mayores, soportar dificultades repetidas se relaciona claramente con una disminución en las respuestas secundarias de anticuerpos a la inmunización.

**Con todo esto, un trauma o un trastorno intenso relacionado con el estrés aumentan las probabilidades de desarrollar una enfermedad autoinmune.** Un estudio conducido en Suecia con 106.464 pacientes (edad media: 41 años; 40% hombres) diagnosticados con trastornos de estrés, como el estrés postraumático, la reacción de estrés agudo, el trastorno de adaptación y otras reacciones encontró que los niveles de estrés se vinculaban con un aumento del 36% en el riesgo de desarrollar hasta 41 enfermedades autoinmunes, como artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn o celiaquía (Song et al., 2018).

También podrían estar operativos mecanismos conductuales, ya que los malos hábitos de vida (tabaquismo, consumo de alcohol, falta de sueño, mala alimentación, etc.) tienen repercusiones bien establecidas sobre la inmunidad (Dragoş y Tănăsescu, 2010).



### **3.8. Desregulación del sistema de estrés en trastornos mentales**

#### ***La neurobiología de la depresión***

Los trastornos depresivos, en particular la depresión mayor, constituyen una de las principales causas de discapacidad en el mundo [Friedrich, 2017]. Clínicamente, los trastornos depresivos se caracterizan por la presencia prolongada de anomalías somáticas y cognitivas específicas en combinación con un estado de ánimo triste, vacío o irritable y anhedonia<sup>20</sup> [American Psychiatric Association [APA], 2013].



Figura 18. La depresión mayor es uno de los trastornos psiquiátricos con mayor prevalencia y puede producir un mayor deterioro del estado de salud que otras patologías crónicas.

#### ***Comprender la depresión: ¿A dónde hemos llegado hasta ahora?***

Como ocurre con la mayoría de las enfermedades humanas, los modelos animales pueden ayudar a comprender la patogénesis de la depresión y, lo que es más importante, pueden facilitar la búsqueda de tratamientos.

---

<sup>20</sup> La anhedonia se define como la incapacidad para experimentar placer, la pérdida de interés o satisfacción. La anhedonia es un claro síntoma de la depresión, y uno de los principales para el diagnóstico de la enfermedad.

A pesar de que ninguno de los modelos se parece completamente a la depresión humana, la mayoría de dichos paradigmas son útiles, ya que imitan muchas de las características observadas en quien padece el trastorno y pueden servir como una poderosa herramienta para el estudio de la etiología, patogénesis y tratamiento de la depresión [Báez & Volosin, 1994; Báez et al., 1996; Centeno & Volosin, 1997; Martijena et al., 1997; Calvo et al., 1998; Calvo & Volosin, 2001; Kademian et al., 2005].

La relevancia aumenta por el hecho de **que la depresión humana también tiene diferentes facetas y muchas etiologías y tratamientos posibles** [Becker et al., 2021].

**Y es que, los trastornos depresivos son afecciones neurobiológicas complejas y están asociados con una amplia gama de anomalías fisiológicas y cognitivas.** El gran número de características patológicas que se identificaron en las últimas décadas estimuló el desarrollo de toda una serie de teorías sobre la depresión (no necesariamente mutuamente excluyentes), que explican el desarrollo de los síntomas clínicos en términos de disfunciones en diferentes niveles, según las neurociencias.

### ***Las bases neuroquímicas***

Desde una perspectiva clínica, los descubrimientos neurobiológicos más influyentes que se relacionan con la depresión probablemente son las **anomalías de los NTs donde la mayor atención se centró en las monoaminas (serotonina, noradrenalina y dopamina)**.

En esto, el uso de los antidepresivos tricíclicos para aliviar los síntomas depresivos y para potenciar la actividad de la serotonina y la noradrenalina desencadenaron una amplia gama de investigaciones neuroquímicas en pacientes con depresión [Cowen, 2015].

Aunque los primeros informes sobre las monoaminas en depresión estaban bastante limitados por las metodologías en las que se basaban; los estudios con imágenes cerebrales demostraron, por ejemplo, alteraciones en el transportador de serotonina en el mesencéfalo y la amígdala y disminución de la unión de serotonina a su receptor en las regiones frontal, temporal y límbica; todos hallazgos consistentes con la idea de algún tipo de disfunción monoamínica [Sargent et al., 2000; Gryglewski et al., 2014].

También se describen cambios en otros sistemas de NTs, específicamente el del **ácido gamma-aminobutírico (GABA) y de glutamato** [Sanacora et al., 2008; Sanacora, 2010].

## **Las bases neuroendocrinas**

Pacientes que padecen diversos trastornos endocrinos (por ejemplo, la enfermedad de Cushing) a menudo desarrollan síntomas depresivos (Cowen, 2015), al igual que aquellos que presentan una serie de anomalías en el eje HHA, en particular la hipersecreción de cortisol, aunque están descritos cuadros depresivos con hipocortesolemia.

Además, **los trastornos depresivos frecuentemente van acompañados de comorbilidades** (por ejemplo, diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares) y consecuencias a largo plazo (por ejemplo, reducción del volumen del hipocampo y deterioro cognitivo), que son consistentes con una **mayor exposición al cortisol a largo plazo** (Brown et al., 2004). También se describen cambios en la regulación de receptores de glucocorticoides en el hipocampo (Kademian et al, 2005).

Muy interesante en este contexto es también el hallazgo de que el **aumento del estrés en la vida temprana** (un factor de riesgo para la depresión) **podría potencialmente causar hiperactividad del eje HHA que persiste hasta la edad adulta** (Pariante & Lightman, 2008).

## **Las bases anatómicas**

**La depresión se asocia con alteraciones de la estructura y la función de áreas cerebrales que incluye la corteza orbitofrontal, la corteza cingulada anterior, los ganglios basales, el hipocampo y la amígdala** (Disabato et al., 2016).

Una de las anomalías que más se informan es el cambio en la **materia gris** (cuerpos celulares) que se detecta por la disminución del volumen del hipocampo (Figura 19.), la corteza prefrontal, la corteza orbitofrontal, la corteza cingulada anterior y los ganglios basales<sup>21</sup> (Bora et al., 2012; Disabato et al., 2016). Hasta la fecha no está claro cuál es la causa, sin embargo, es de suponer que puede deberse a un aumento de la muerte de células neuronales y gliales, así como a la **disminución de la neurogénesis** en adultos (Duman, 2004).

---

<sup>21</sup> Los ganglios basales son un grupo de estructuras que se encuentran en la profundidad del encéfalo, forman una parte del sistema motor y su función es refining los movimientos voluntarios. Intervienen también en algunas funciones corticales superiores, como la planeación y modulación de movimientos, la memoria, el movimiento ocular, el procesamiento de recompensas y la motivación.

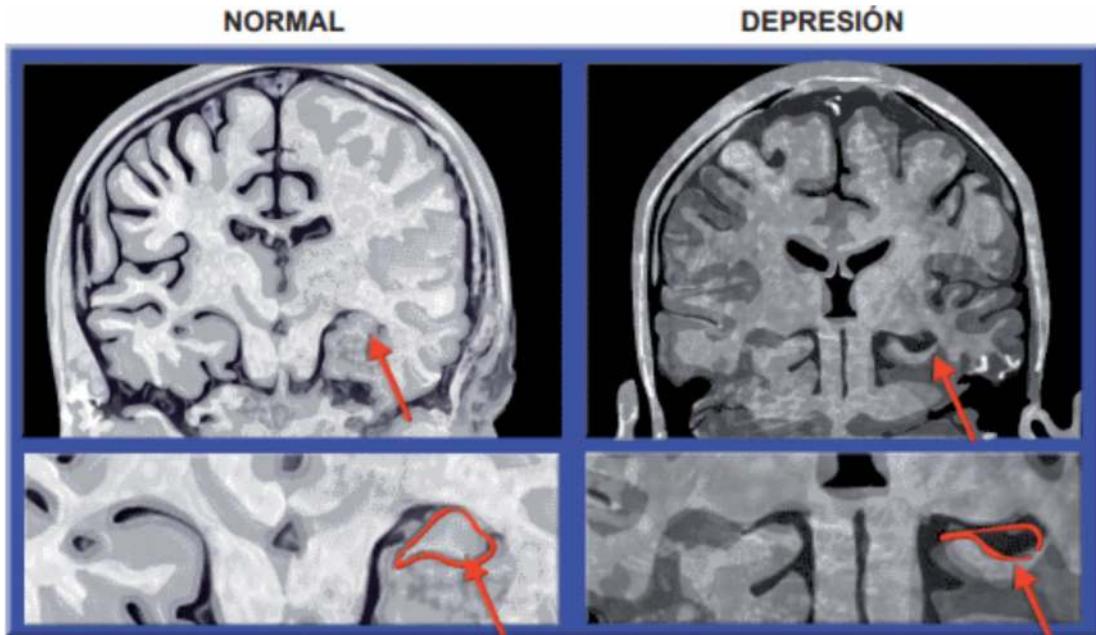


Figura 19. En los pacientes con depresión mayor, el volumen del hipocampo es significativamente reducido.

**Las lesiones de la sustancia blanca** (axones mielinizados) son especialmente prominentes en la vejez y, en teoría, estos cambios son los que causarían la sintomatología depresiva, debido a que interrumpen la conexión entre la corteza prefrontal (razonamiento) y la amígdala (emociones) [Disabato et al., 2016].

En línea con la idea de que los **déficits a nivel de redes neuronales** también pueden desempeñar un papel fisiopatológico importante, los estudios de conectividad funcional revelan diversas anomalías de la conectividad en pacientes con depresión. Por ejemplo, la red neuronal del control cognitivo es menos activa en individuos con dicho cuadro mientras se realizan tareas, y aumenta en reposo [Disabato et al., 2016].

### **Las bases cognitivas**

A nivel cognitivo, las anomalías se describen en el **procesamiento de la información, aun en dominios cognitivos más básicos como la percepción, la atención o memoria**, los que parecen ser más graves en personas cuyo trastorno depresivo tiene un curso más crónico o recurrente. A esto se asocian los sesgos negativos congruentes con el estado de ánimo en el **procesamiento de estímulos emocionales** [Roiser & Sahakian, 2016].

## **La neuroplasticidad y el BDNF**

La neuroplasticidad cerebral es el eje central de la remisión de la depresión mayor y el mecanismo fundamental por el que las neuronas se defienden del estrés. **La disfunción de las redes** retrasa la transmisión sináptica en el hipocampo. Algunos cambios epigenéticos causados en la niñez pueden persistir hasta la edad adulta y dictar la vulnerabilidad personal al estrés.

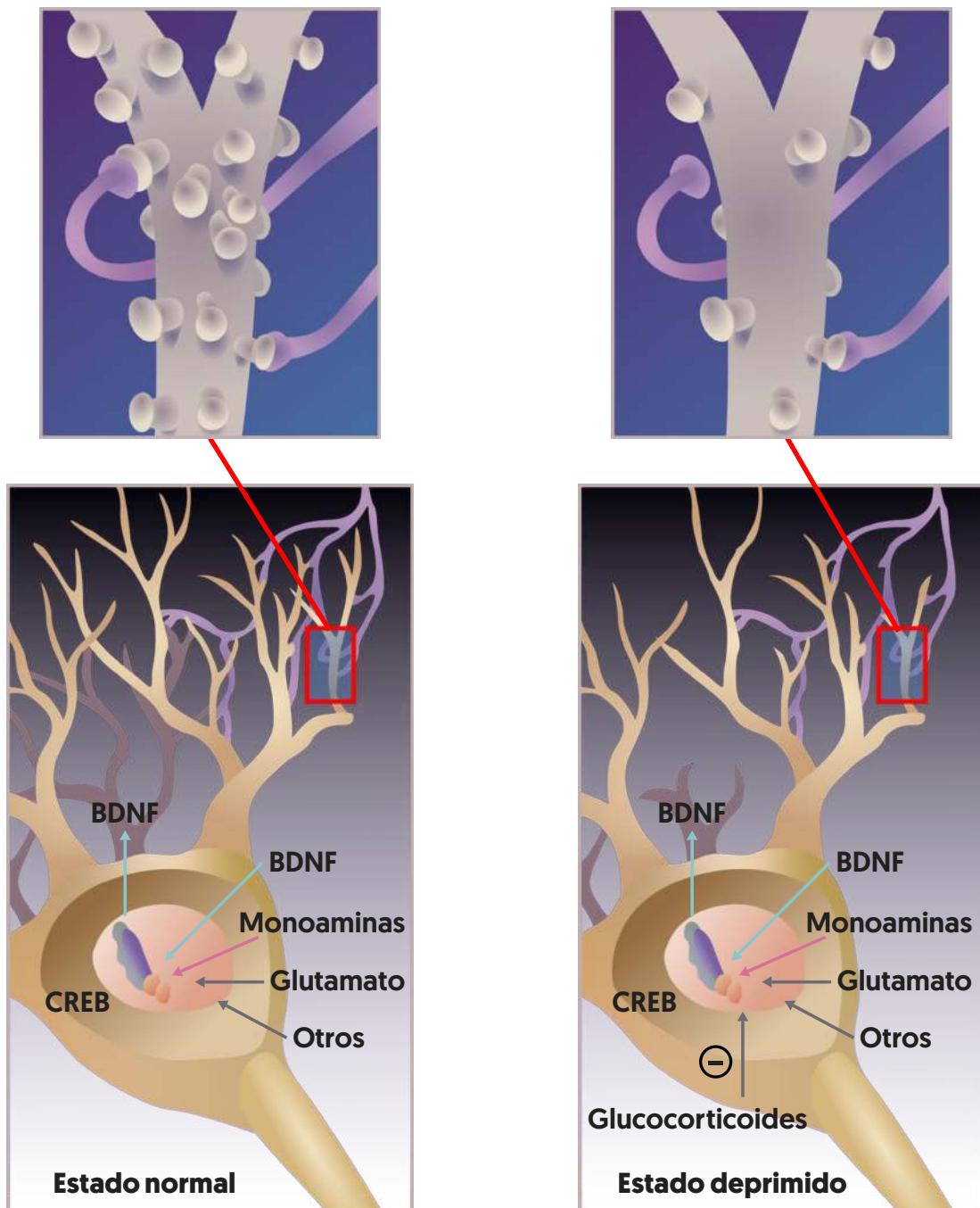


Figura 20. La depresión puede afectar a la neuroplasticidad, disminuye el árbol dendrítico y las sinapsis que se modulan a través del factor neurotrófico cerebral [BDNF].

**BDNF es un vínculo importante en la neurobiología de la depresión** (Figura 20.) La neuroplasticidad estructural modulada por BDNF en sujetos adultos se realiza a través de mecanismos como la reconstrucción del árbol dendrítico. En un mismo sentido, la neuroplasticidad funcional involucra mecanismos moleculares y celulares a nivel de las sinapsis (Trifu et al., 2020).

Los mecanismos moleculares y celulares de los fenómenos neuroplásticos se pueden clasificar en dos grupos principales: **plasticidad debida al crecimiento**, incluyendo los mecanismos de regeneración axonal, co-lateralización y sinaptogénesis reactiva; y **plasticidad funcional**, que incluye cambios en la eficacia de la transmisión sináptica, como la potenciación a largo plazo y la activación de sinapsis silenciosas.

Se conoce como **sinaptogénesis reactiva** al crecimiento de un cuerpo celular hacia otro como consecuencia de su crecimiento normal. Un vacío en un sitio particular puede ser llenado parcialmente con la ramificación guiada por axones de crecimiento y proteínas (laminina, integrina y cadherinas), con sitios de acoplamiento para neuronas, factores tróficos y glucoproteínas. Mientras que las **ramificaciones colaterales** son procesos axonales nuevos que han brotado de un axón no dañado y crecen hacia un sitio sináptico vacío. Se ha demostrado que esto ocurre en el SNC. Aunque la ramificación puede ser útil o no, su papel en la recuperación del daño cerebral es aún incierto.

En cuanto a la **potenciación a largo plazo**, es un proceso cerebral de aprendizaje y memoria que involucra la plasticidad sináptica; es un fenómeno descrito en estudios experimentales sobre la transmisión del neurotransmisor excitatorio, glutamato. Lo relevante de la información científica es que la consolidación de los códigos de memoria y los procesos de memoria en los mamíferos están relacionados con estímulos de potenciación a largo plazo (López Roa, 2012).

Como parte de la neuroplasticidad funcional se incluyen las llamadas “**sinapsis silenciosas**”, que son conexiones inmaduras entre neuronas que permanecen inactivas hasta que son reclutadas para ayudar a formar nuevos recuerdos. Hasta no hace mucho tiempo, se creía que las sinapsis silenciosas estaban presentes solo durante el desarrollo temprano, cuando ayudaban al cerebro a aprender la nueva información a la que se está expuesto en los primeros años de vida. Sin embargo, un estudio realizado en ratones adultos, mostró que alrededor del 30% de todas las sinapsis en la corteza cerebral están en “silencio”.

La existencia de estas sinapsis silenciosas puede ayudar a explicar cómo el cerebro adulto puede formar continuamente nuevos recuerdos y aprender cosas nuevas sin tener que modificar las sinapsis convencionales existentes, que son más difíciles de cambiar (Vardalaki et al., 2022).

## **Extender la búsqueda fuera del cerebro**

En la actualidad se va acumulando evidencia sobre las críticas relaciones funcionales entre el cerebro y otros órganos del cuerpo y las disfunciones que estas relaciones desempeñan en el desarrollo de trastornos psiquiátricos. Un excelente ejemplo es la relación funcional sorprendentemente estrecha entre la **microbiota intestinal y el cerebro**, lo que implica, como vimos, toda una gama de mecanismos de comunicación bilateral.

Lo que es especialmente interesante en el contexto de los trastornos depresivos es el hecho de que **varias bacterias que habitan en el intestino no solo influyen en la actividad de los sistemas serotoninérgico y GABAérgico, sino que también regulan la respuesta al estrés** (Dash et al., 2015). Sobre todo, teniendo en cuenta que ambos funcionan de manera anormal en pacientes con depresión. Por lo que, avanzar en sus particularidades tendría el potencial de desarrollar nuevos tratamientos para los trastornos depresivos.

## **Las lagunas**

Como quedó claro a partir del resumen anterior, es enorme la investigación en diferentes niveles que tratan de dilucidar las posibles causas de los trastornos depresivos, para así abordar el tratamiento adecuado.

A pesar de la importancia de dichos descubrimientos, la comprensión neurocientífica actual de la depresión todavía enfrenta grandes "**lagunas explicativas**", sobre todo sobre los vínculos mecanicistas entre las diferentes anomalías fisiológicas, los deterioros cognitivos, síntomas clínicos y efectos de los diferentes tratamientos.

Una revisión bibliográfica exhaustiva se puede encontrar en estudios de autores como: Nestler et al., 2002; Dean & Keshavan, 2017; Kaltenboeck & Harmer, 2018; Trifu et al., 2020; Runia et al., 2022; Fan et al., 2023; Fries et al., 2023).

## **MÓDULO IV**

¿Por qué es importante gestionar el estrés?

## **¿Por qué es importante gestionar el estrés?**

En los módulos previos vimos cómo **el estrés crónico afecta la salud física y mental y altera nuestro bienestar general**. También mostramos que es natural sentirse estresado en situaciones desafiantes como entrevistas de trabajo, exámenes escolares, trabajo agotador o inseguro, conflictos con familiares, amigos o colegas.

Para muchas personas, el estrés se reduce con el tiempo a medida que la situación mejora o cuando aprenden a afrontar emocionalmente la situación.

El estrés tiende a ser generalizado durante eventos como grandes crisis económicas, brotes de enfermedades conocidas o no, desastres naturales, guerras y violencia comunitaria.

**La gestión permite encontrar un equilibrio entre los deberes tanto laborales como personales y la tranquilidad mental.** De esta manera, se intenta alcanzar una actitud óptima para hacer frente a todo tipo de situaciones que puedan surgir, sin que ello ponga en peligro el bienestar físico y psicológico. Como resultado, es importante recordar que **no saber o no poder gestionar el estrés ocasiona problemas físicos y mentales**, a veces muy graves.

De ahí la importancia de aprender a regular el estrés y la ansiedad para lograr un estilo de vida saludable y sentir una mayor seguridad a la hora de lidiar con circunstancias complicadas o inusuales.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha elaborado una guía de manejo del estrés para ayudar a hacer frente a la adversidad. La guía es una adaptación en español de la publicación de la Organización Mundial de la Salud (OMS): *En tiempos de estrés, haz lo que importa: Una guía ilustrada* (*Doing What Matters in Times of Stress: An Illustrated Guide*, 2020). Su finalidad es apoyar la aplicación de las recomendaciones de la OMS sobre el manejo del estrés. La guía está dirigida a todas las personas que sufren estrés, tanto a padres y otros cuidadores como a los profesionales de la salud que trabajan en situaciones complejas.

A partir de los datos científicos disponibles y de numerosas pruebas de campo, esta guía proporciona información y habilidades prácticas para ayudar a las personas a hacer frente a la adversidad. No solo abordando sus causas, sino también brindando protección y apoyo a quienes lo necesiten.

Para más información, te dejamos los links:

<https://iris.paho.org/handle/10665.2/55829>

[file:///C:/Users/HOME/Downloads/9789275323939\\_spa.pdf](file:///C:/Users/HOME/Downloads/9789275323939_spa.pdf)

## 4.1. Gestión del estrés para mantener la salud física y mental

### 4.1.1. ¿Qué es la gestión del estrés?

Cuando se está estresado puede parecer que no hay nada que se pueda hacer contra ello. Las facturas no dejarán de llegar, nunca habrá más horas en el día y las responsabilidades laborales y familiares serán siempre exigentes. Sin embargo, **el cerebro tiene recursos para ejercer la gestión** que es necesaria en esos momentos.

Lo repetimos muchas veces, vivir con altos niveles de estrés pone en riesgo todo el bienestar. El estrés causa estragos en el equilibrio emocional, tanto como en la salud física y mental en general. Adicionalmente, reduce notablemente la capacidad para pensar con claridad, para funcionar con eficiencia y sobre todo para disfrutar de la vida.

El manejo efectivo del estrés (**stress management**) facilita tomar el control del estrés para poder ser más productivo, saludable y, por qué no, más feliz (Saleh et al., 2019).

Con esto, el objetivo final es una **vida equilibrada**, con tiempo para el trabajo y las relaciones, para la relajación y la diversión junto a la resiliencia para resistir la presión y afrontar los desafíos que se presentan en la cotidianidad.

Ahora, es importante tener en cuenta que **el manejo del estrés no es igual para todos**. Por eso es crucial, en cada caso, experimentar y descubrir qué funciona mejor para cada uno.

## 4.2. Tips que pueden ayudar para la gestión del estrés

### Tip#1: Identificar las fuentes de estrés

**El manejo del estrés comienza con la identificación de sus fuentes**, algo que no es tan sencillo como parece. Si bien es fácil identificar los principales factores estresantes, como el cambio de trabajo, una mudanza o un divorcio, detectar los orígenes del estrés crónico puede ser más complicado, ya que se suele pasar por alto cómo los propios pensamientos, sentimientos y comportamientos contribuyen a los niveles de estrés cotidianos.

Por ejemplo, es posible reconocer que los plazos de entrega en el trabajo sean una preocupación constante, pero tal vez sea la **procrastinación** lo que está causando el estrés, más que las exigencias reales del trabajo.

Para identificar qué es lo que realmente causa el estrés **es necesario observar detenidamente hábitos, actitudes y excusas:**

- Suponer que el estrés es temporal (“Tengo un millón de cosas sucediendo en este mismo momento”), sin recordar cuándo fue la última vez que se ha tomado un respiro.
- Definir al estrés como una parte integral de la vida laboral o familiar (“Aquí siempre suceden cosas desequilibradas”) o como parte de la personalidad (“Soy en extremo nervioso, eso es todo”).
- Culpar del estrés a otras personas o a acontecimientos externos, o considerar que es una situación completamente normal, nada excepcional.

**Al no aceptar la responsabilidad de una participación real en la creación y en el mantenimiento de la situación, el nivel de estrés permanecerá fuera de control.**

A muchas personas les ayuda escribir un diario de los eventos que lo estresan. La técnica facilita la identificación de los factores estresantes habituales y, sobre todo, la forma en que se los aborda. De esta forma, cada vez que el estrés invade se anota en el diario, o si se es usuario frecuente del teléfono móvil se puede utilizar un rastreador de estrés. Mantener un registro diario permite visualizar patrones y tópicos más comunes.

Por ejemplo, anotar:

- Qué causó el estrés (aplica adivinar si no se está seguro)
- Cómo se siente, tanto física como emocionalmente
- Cómo se actuó en respuesta al evento
- Cómo se actuó para sentirse mejor

### **Tip#2: Eliminar las formas poco saludables de lidiar con el estrés**

Muchos de nosotros nos sentimos tan estresados que recurrimos a formas poco saludables e improductivas de afrontarlo. Algunas de estas **estrategias inútiles** pueden reducir temporalmente el estrés, pero en realidad, a la larga causan aún más daño:

- Fumar, beber demasiado o consumir drogas para relajarse
- Darse atracones de comida chatarra o reconfortante
- Distraerse durante horas frente al televisor o con el teléfono móvil

- Alejarse de amigos, familiares y de actividades sociales
- Dormir demasiado
- Llenar con actividades cada minuto del día para no afrontar los problemas
- Procrastinar
- Descargar el estrés sobre los demás (ira, violencia física, gritos)

**Si los métodos utilizados para afrontar el estrés no contribuyeron a mejorar la salud física y emocional, es hora de encontrar formas más saludables que ofrezcan la tranquilidad y el control que se está buscando.**

### **Tip#3: Practicar evitar, modificar, adaptar o aceptar**

Si bien, como vimos, el estrés es una respuesta automática del sistema nervioso, algunos factores estresantes surgen en momentos predecibles. Por ejemplo, en el viaje al trabajo, en una reunión con el jefe o con los empleados, en eventos familiares, etc.

En situaciones estresantes tan predecibles, se puede optar por cambiar la situación o la reacción. En el momento de decidir cuál de las dos opciones elegir en un determinado escenario, es útil pensar en: evitar, alterar, adaptar o aceptar.

#### ***Evitar el estrés innecesario***

Está claro que no es para nada saludable evitar una situación estresante que debería abordarse, pero es posible que sorprenda la cantidad de factores estresantes que se pueden eliminar.

- **Aprender a decir "no".** Conocer los límites y respetarlos, tanto en lo personal como en lo profesional. Si decides asumir más de lo que puedes manejar, es una receta segura para el estrés.
- **Evitar a las personas que te estresan.** Limitar la cantidad de tiempo que se interactúa con quien constantemente causa estrés, o si fuera posible terminar la relación.
- **Tomar control del entorno.** Si las noticias te generan ansiedad, apaga la televisión, si el tráfico te pone tenso, considera que está fuera de tu control, escucha música o toma una ruta más larga, pero menos transitada. La lista puede ser larga, pero seguramente es productiva.
- **Evitar los temas candentes con quienes no se puede dialogar.** Discutir repetidamente sobre los mismos temas, con las mismas personas, va a un espacio vacío.

- **Reducir las tareas pendientes.** Analiza cuidadosamente la agenda, las responsabilidades y las tareas diarias. Si hay demasiado en el plato, distingue entre los "debería" y los "debo". Las tareas que no son realmente necesarias se pueden pasar al final de la lista o borrarlas por completo.

### **Modificar la situación**

Hay situaciones estresantes que no pueden ser evitadas, pero sí pueden ser modificadas. A menudo, esto implica **cambiar la forma de comunicar y de operar en la vida diaria**.

- Si hay algo o alguien que te incomoda es importante **expresar los sentimientos** en lugar de reprimirlos. Se trata de comunicar las inquietudes de forma abierta y respetuosa, ya que la no expresión de lo que se siente aumentará el estrés. A veces ceder cambia la ecuación.
- Ser más **assertivo**, lo que implica enfrentar los problemas y si fuera posible anticiparnos y prevenirlos. Un ejemplo muy simple, al tener la responsabilidad de entregar un trabajo para lo que necesitas estar concentrado, es pertinente evitar interrupciones propias (teléfono móvil) o de terceros (le dices desde el principio que solo tienes cinco minutos para hablar).
- **Buscar el balance.** Todo trabajo y nada de diversión es una receta para el agotamiento, es fundamental encontrar el equilibrio entre la vida laboral y familiar, las actividades sociales y las actividades solitarias, las responsabilidades diarias y el tiempo de inactividad.
- **Adaptación** al factor estresante. Es decir, si no es posible cambiar el factor estresante, es necesario adaptarse y recuperar la sensación de manejo. Esto requiere un cambio en las expectativas y en la actitud. Vuelvo al ejemplo anterior, en lugar de actuar con enojo por demoras en el tránsito, es posible cambiar la actitud, utilizar la oportunidad para hacer una pausa, escuchar el podcast que quedó por la mitad o simplemente disfrutar de un tiempo a solas. Bajamos las expectativas cuando replanteamos los inconvenientes, todos los problemas pueden cambiar si se miran desde una perspectiva más positiva.
- A veces es necesario **parar para mirar la imagen completa**. Considerar qué importancia tendrá en el largo plazo: ¿Importará en un mes? ¿Un año? ¿Realmente vale la pena enojarse por eso? Si la respuesta es un no, dirigir la concentración, el tiempo y la energía a otra parte.
- El perfeccionismo es una fuente importante de estrés “evitable”. **Ajustar los estándares** es fundamental. Establecer estándares razonables tanto para uno como para los demás. Alejarse de la perfección y aprender a aceptar lo “suficientemente bueno”.

- **Aceptar** lo que no se puede cambiar. Esto es, algunas fuentes de estrés son inevitables. No se pueden prevenir ni cambiar factores estresantes como la muerte de un ser querido, una enfermedad grave o problemas en el país. En tales casos, la mejor manera de afrontar el estrés es aceptar las cosas como son. La aceptación puede ser difícil, pero a la larga es más fácil que el enojo ante una situación que no se puede cambiar.
- **No intentar controlar lo incontrolable.** Muchas cosas están fuera de nuestro control, particularmente el comportamiento de otras personas. Lo mejor, es concentrarse en lo que es posible manejar, por ejemplo, la forma en que eliges reaccionar ante los problemas.
- **Buscar las ventajas.** Al enfrentar desafíos exigentes es importante tratar de verlos como oportunidades de crecimiento personal. ¿Malas decisiones? Siempre se aprende de los errores.
- **Aprender a perdonar.** Vivimos en un mundo imperfecto, la gente comete errores.
- **Compartir lo que se siente puede ser muy catártico,** incluso si no hay mucho por hacer para modificar la situación estresante. Hablar con un amigo de confianza o programar una cita con un profesional.

#### **Tip#4 El movimiento**

**Bajo situaciones de estrés, el gasto energético del cuerpo y del cerebro es mucho mayor que el habitual**, probablemente no se encuentre ni la energía ni la motivación para hacer ejercicio. Sin embargo, **el movimiento alivia enormemente el estrés** y no es necesario ser un atleta ni pasar horas en un gimnasio para experimentar sus beneficios (Salmon, 2001; Loprinzi et al., 2019). **El ejercicio libera endorfinas que producen bienestar y también es una valiosa distracción de las preocupaciones diarias.**

Si bien el beneficio es mayor si se **ejercita regularmente durante 30 minutos** o más, se puede aumentar el nivel de condición física gradualmente. El primer paso es levantarse y moverse.

Casi cualquier forma de actividad física puede ayudar a eliminar la tensión y el estrés, aunque las **actividades rítmicas** son especialmente efectivas. Buenas opciones son caminar, correr, nadar, bailar, andar en bicicleta, tai chi y hacer ejercicios aeróbicos. **Cualquier elección debe ser motivo de disfrute para que sea más probable continuar.**

Ahora, mientras se hace ejercicio, se aconseja **hacer un esfuerzo consciente para prestar atención al cuerpo y a las sensaciones físicas y emocionales que se experimenta mientras se está en movimiento.** Coordinar la respiración con los movimientos, observar cómo se siente el aire o la luz del sol en la piel. Agregar estos elementos de atención plena ayuda a romper con la rumiación, ese ciclo de pensamientos que a menudo acompaña al estrés abrumador.

## **Tip#5: Conexión social**

Los humanos **somos seres sociables**. El tiempo de calidad con quien nos hace sentir seguridad y comprensión es muy relajante. De hecho, la **interacción cara a cara** desencadena una cascada de hormonas (endorfinas, serotonina, dopamina y oxitocina) que producen sensaciones agradables como alegría, humor positivo, placer, seguridad, tranquilidad y confianza, lo que contrarresta la respuesta defensiva de “lucha o huida”.

**Conectar es un calmante natural para el estrés**, y como beneficio adicional también **ayuda a evitar la depresión y la ansiedad**. Por tanto, crear y mantener una red de amigos cercanos mejora la resiliencia ante los factores estresantes agudos.

## **Tip#6: Tiempo de diversión y relax**

**Cuidarse es una necesidad, no un lujo**. El tiempo dedicado a uno mismo mejora las condiciones personales para manejar los factores estresantes de la vida cotidiana.

**Reservar tiempo libre todos los días**, lo que incluye descanso y relajación de la agenda diaria. No permitir que otras obligaciones invadan ese momento de descanso de todas las responsabilidades.

Reír, **reír mucho** (también de uno mismo). El acto de reír mejora la incorporación de oxígeno, estimula el corazón, los pulmones y los músculos y aumenta las endorfinas y disminuye el cortisol.

**Técnicas de relajación como el yoga, la meditación y la respiración profunda** activan la respuesta de relajación del cuerpo, un estado de descanso opuesto a la respuesta de movilización del estrés. Aprender y practicar alguna de estas técnicas disminuye los niveles de estrés, se centra cuerpo y mente.

## **Tip#7: Gestionar el tiempo**

La mala gestión del tiempo provoca mucho estrés. Cuando el tiempo corre es difícil mantener la calma y la concentración, mucho menos socializar y dormir lo suficiente.

Gestionar el tiempo **implica evitar la programación de actividades continuadas o intentar incluir demasiadas cosas en un día**. Además, también hace alusión a **priorizar tareas**, dividir los proyectos grandes en pequeños pasos, delegar responsabilidades.

### **Tip#8: Mantener el equilibrio con un estilo de vida saludable**

Además del ejercicio regular, existen otras opciones de estilo de vida saludable que pueden aumentar la resistencia al estrés. **Consumir una dieta saludable de alimentos equilibrados y nutritivos durante todo el día** (Katsarou et al., 2014; Errisuriz et al., 2016; Singh, 2016). Esto es, reducir la cafeína y el azúcar, ya que el aumento de energía que producen es temporal. Por supuesto, también implica evitar el alcohol, los cigarrillos y las drogas (que alivian momentáneamente, pero muchas son adictivas).

Por otro lado, también hablamos de **dormir lo suficiente**. Pues el buen dormir ayuda a formar y mantener saludables las redes neuronales que permiten aprender y crear nuevos recuerdos, además que, al no dormir en un ciclo saludable, hace más difícil concentrarse y responder con rapidez (Blaxton et al., 2017; Choi et al., 2018).

**El sueño es importante para varias funciones cerebrales.** La comunicación entre neuronas permanece notablemente activa durante el sueño y el cerebro se limpia de las toxinas que se acumulan en la actividad diurna.

### **Tip#9: Aprender a aliviar el estrés agudo**

La forma más rápida de reducir el estrés en el momento en que está sucediendo es utilizar la **respiración profunda y los sentidos**. Volver a mirar la fotografía favorita, oler un aroma específico, escuchar la pieza musical preferida, jugar con una mascota, son pequeños espacios de relajación y concentración.

Por supuesto, no todo el mundo responde de la misma manera a cada experiencia sensorial. La clave para aliviar rápidamente el estrés es **experimentar y descubrir cuáles son las experiencias sensoriales que funcionen mejor para ti**.

## **4.3. Técnicas basadas en evidencia para contrarrestar los efectos adversos del estrés crónico**

Hemos visto que los mecanismos inducidos por el estrés que contribuyen a la etiopatogenia, inicio, continuación y agravamiento de una enfermedad o de la calidad de vida son complejos.

Los resultados de las investigaciones actuales apoyan la idea que **las técnicas de reducción del estrés basadas en la evidencia disminuyen los niveles de estrés** y, con ello, se reducen los síntomas y los indicadores biológicos, por lo que son un modo eficaz y razonable de prevenir trastornos físicos y mentales.

Las prácticas basadas en evidencia resultan de la integración de la experiencia clínica, de los valores del individuo y de los estudios que aporta la investigación científica que sigue los patrones rigurosos evaluados por pares y exigidos por la ciencia internacional.

Con esto, las técnicas de gestión son esenciales, especialmente para prevenir enfermedades relacionadas con el estrés y mejorar la salud en general, por lo que deberían ser incorporadas en todos los niveles: prevención, abordaje de las necesidades de diferentes poblaciones y en diferentes escenarios. A continuación, mencionaremos las más estudiadas:

#### 4.3.1. *Mindfulness*

El *mindfulness* o atención plena consiste en **prestar atención consciente a la experiencia del momento presente con interés, curiosidad y aceptación**. Hay numerosa evidencia científica que demuestra que la práctica regular de *mindfulness* tiene un **impacto positivo en la estructura y función del cerebro** (Tang et al., 2017; Wielgosz et al., 2019; Yue et al., 2023). A continuación, un resumen de algunos de estos estudios:

- **Cambio estructural en el cerebro:** Estudios de resonancia magnética mostraron que los individuos que practican *mindfulness* de forma regular presentan cambios estructurales en regiones cerebrales asociadas con la memoria, el procesamiento emocional y la regulación del estrés. El hipocampo y la amígdala, regiones clave para la memoria y el aprendizaje y con las respuestas emocionales, respectivamente, son algunas de las áreas que experimentan los cambios.
- **Modificaciones en la actividad cerebral:** Se observan cambios en la actividad cerebral, particularmente en la corteza prefrontal, área fundamental para funciones ejecutivas como la toma de decisiones, el control atencional y la autorregulación emocional.
- **Reducción de la amígdala:** Algunos estudios sugieren que esta práctica causa disminución del tamaño de la amígdala, lo que se asocia con una reducción de la respuesta al estrés y a las emociones “negativas” (Kral et al., 2018).
- **Cambio en la conectividad cerebral:** La conectividad entre regiones cerebrales se incrementa con la práctica regular del *mindfulness*, lo que promueve una comunicación más efectiva entre ellas. Las áreas más estudiadas son la corteza prefrontal y la amígdala (Sezer et al., 2022).
- **Mejora en la atención y la concentración:** Se mejora notablemente la atención sostenida y la focalización, lo que se extrae a los cambios en la estructura y la función del cerebro.

Es importante señalar que, aunque existe clara evidencia, la investigación sobre *mindfulness* y sus efectos en el cerebro aún está en desarrollo. Se necesitan más estudios para comprender completamente los mecanismos subyacentes y la variedad de efectos que esta práctica puede tener en diferentes individuos.

#### **4.3.2. Ejercicio físico**

El **ejercicio físico regular** tiene numerosos beneficios para el cerebro y la salud mental [Hillman et al., 2008; Erickson et al., 2011; Ratey & Loehr, 2011]. Aquí te presento algunos de los impactos positivos respaldados por la investigación científica:

##### **Mejora de la función cognitiva**

- **Memoria y aprendizaje:** El ejercicio aeróbico mejora la memoria y la función cognitiva. Algunos estudios, en roedores y en humanos, sugieren que el ejercicio puede estimular el crecimiento de nuevas células cerebrales en el hipocampo, que como vimos es una región crucial para la memoria.
- **Función ejecutiva:** Pues mejora las funciones ejecutivas, que incluyen habilidades como la planificación, el razonamiento y el control inhibitorio.

##### **Reducción del estrés y la ansiedad**

Las endorfinas que produce el ejercicio físico en el cerebro actúan como analgésicos naturales y optimizan el estado de ánimo. También reducen los niveles de cortisol, y con ello se eliminan muchos de sus efectos nocivos [Stubb et al., 2018].

##### **Prevención y tratamiento de la depresión**

El **ejercicio regular es altamente efectivo en la prevención y tratamiento de la depresión**. La ventaja se le atribuye al aumento en la liberación de serotonina, que en varias investigaciones se asocia con el bienestar emocional [Schuch et al., 2016; Mandolesi et al., 2018; Choi et al., 2019].

Como ejemplo, un estudio realizado por Harvard T. H. Chan School of Public Health [Karmel et al., 2019] descubrió que correr 15 minutos al día o caminar durante una hora reduce el riesgo de depresión mayor en un 26%. Además de aliviar los síntomas de la depresión, las investigaciones también muestran que mantener la constancia de realizar ejercicio físico puede evitar una recaída.

Sumado a lo dicho, **promueve el crecimiento neuronal** [Yue et al., 2023], **reduce la neuroinflamación** [Sanada et al., 2020], **libera endorfinas y estimula nuevos patrones de actividad**, que conlleva a sentimientos de calma y bienestar.

## **Mejora del sueño**

La evidencia de que el ejercicio, de hecho, **ayuda a conciliar el sueño más rápidamente y mejora la calidad del sueño es sólida**. Pero todavía existe cierto debate sobre a qué hora del día se debe hacer ejercicio. Por ello, es importante escuchar el cuerpo para evaluar qué tan bien se duerme cuando se practica ejercicio.

Y es que, las endorfinas liberadas con el **ejercicio aeróbico** pueden crear un nivel de actividad en el cerebro que mantiene despiertas a algunas personas. Estas personas deben hacer ejercicio al menos 1 o 2 horas antes de acostarse, para que disminuyan las concentraciones endorfinas y el cerebro “se relaje”.

El ejercicio también aumenta la temperatura corporal central, similar a la ducha caliente que despierta por la mañana. La elevación de la temperatura corporal central indica al reloj biológico que es hora de estar despierto. Después de unos 30 a 90 minutos, cuando la temperatura comienza a bajar, se facilita la somnolencia.

## **Estimulación del crecimiento de neuronas**

El ejercicio **promueve la plasticidad cerebral**, ya que estimula el crecimiento y las conexiones entre las neuronas, especialmente en regiones asociadas con el aprendizaje y la memoria.

## **Reducción del riesgo de enfermedades neurodegenerativas**

Existen evidencias que sugieren que el ejercicio regular puede **reducir el riesgo de enfermedades neurodegenerativas como el alzhéimer y el párkinson**.

## **Mejora de la autoestima y la autoimagen**

La participación en actividades físicas puede **mejorar la autoestima y la percepción de la propia imagen corporal**, lo que sin dudas contribuye positivamente a la salud mental.

## **Mejora de la atención y la concentración**

Es importante destacar que los beneficios de la actividad física pueden variar según el tipo de ejercicio, la duración, la intensidad y la frecuencia. La combinación de ejercicio físico con otros enfoques saludables, como una dieta equilibrada y buenos hábitos de sueño, puede **potenciar** aún más estos efectos positivos en la salud mental.

### **4.3.3. Biofeedback**

El *biofeedback* es un **conjunto de técnicas que utilizan instrumentos para medir y proporcionar retroalimentación en tiempo real sobre ciertos procesos fisiológicos del cuerpo, como la frecuencia cardíaca, la actividad cerebral, la temperatura de la piel, entre otros.**

La investigación sobre su uso en la gestión del estrés es muy amplia y hay evidencia científica que sugiere que puede ser efectivo para contrarrestar el estrés. Aquí tienes algunas evidencias relevantes:

#### **Reducción de la actividad fisiológica del estrés**

El *biofeedback* de variabilidad de la frecuencia cardíaca tiene como objetivo el **restablecimiento del equilibrio del SNA a través del control respiratorio**. Se evalúa con un electrocardiograma y se correlaciona con una reducción significativa de los síntomas de ansiedad y estrés [van der Zwan et al., 2015].

#### **Biofeedback de la Respuesta Galvánica de la Piel (Galvanic Skin Response, GSR, en inglés)**

La respuesta galvánica de la piel (también conocida como **respuesta electrodérmica o conductancia de la piel**) es una forma de medición fisiológica, esto es, de cambios en el cuerpo que aparecen en momentos de alta activación. Por ejemplo, hay una hipótesis que señala que la respuesta aparece cuando mentimos, ya que se presupone -aunque con evidencia más que cuestionada, por lo que hay que ser muy cautos al respecto- que al mentir hay activación fisiológica clara, pero, sobre todo, se detectaría en episodios de ansiedad y estrés, además de en otras emociones.

Uno de los síntomas fisiológicos (cambios corporales) más característicos de la ansiedad es el aumento de la **sudoración**. Cuando estamos nerviosos, en mayor o menor medida, una de las “señales” corporales que identificamos casi al momento es notar que las manos, pies, axilas, y otras zonas corporales, empiezan a secretar un líquido característico que todos reconocemos como sudor.

**El sudor está íntimamente relacionado con la respuesta galvánica de la piel**, puesto que es una consecuencia del cambio en la intensidad de la activación, ya que es resultado de un aumento de la intensidad de la activación.

**¿Por qué?** Porque la respuesta galvánica de la piel es consecuencia de la activación del SNS, que involucra a las glándulas sudoríparas, cuya activación aumenta la conductancia de la piel (y a la inversa: una disminución de la actividad de las glándulas sudoríparas la disminuye). La respuesta galvánica de la piel sería, por ende, una **medida eficaz de activación física y emocional**.

**¿Qué mide?** A través de electrodos o sensores colocados en los dedos **registra la actividad eléctrica** -las variaciones eléctricas constantes- que se producen en la piel, esto es, los cambios en la resistencia eléctrica o conductividad de la piel, que se traducen en cambios en la intensidad de la activación general o arousal. Específicamente, mide los cambios en el calor y la electricidad que transmiten los nervios y el sudor a través de la piel.

Por tanto, a nivel práctico, se postula que es una **medición de los cambios en la intensidad de las emociones**, más específicamente detectaría “con anticipación” niveles de ansiedad, por muy mínimos que estos sean.

El método postula que **para controlar la ansiedad y el estrés es necesario incorporar el autocontrol**, y de este modo sería un mecanismo eficaz para aprender a autorregular ciertos estados emocionales (Scavone et al., 2020).

#### 4.3.4. Neurofeedback

**Capta las ondas cerebrales a través de unos sensores colocados en el cuello cabelludo.**

**El cerebro funciona con 5 tipos de ondas (gamma, beta, alfa, theta y delta) según el estado mental.** Por ejemplo, en un estado de relajación profundo predominan las ondas alfa; al iniciar el periodo de sueño la que predomina es la delta (onda lenta), y cuando se trabaja con datos, como cuando se realizan cálculos, son las ondas beta.

El estrés, como vimos, modifica el funcionamiento cerebral, lo que se refleja en cambios en los patrones de las ondas. Un buen ejemplo es el impacto del estrés en la disminución de las ondas alfa, lo que dificulta la relajación (Batty et al., 2006; Angelakis et al., 2007).

**El principal objetivo de un entrenamiento de neurofeedback, es equilibrar la distribución de dichas ondas para conseguir poder cambiar el estado mental en función de lo que demande cada situación.** Tal es así, que algunos estudios indican que el *neurofeedback* puede mejorar la autorregulación emocional y reducir la ansiedad (Markiewcz, 2017).

Es importante destacar que, aunque hay evidencias que respaldan el uso del biofeedback para contrarrestar el estrés, **los resultados pueden variar según la persona y la técnica específica utilizada**. Además, a menudo se utiliza como parte de un enfoque integral del manejo del estrés, que puede incluir cambios en el estilo de vida, técnicas de relajación y otras orientaciones terapéuticas.

Si está considerando el uso del biofeedback para manejar el estrés, es recomendable hacerlo bajo la supervisión de un profesional de la salud o un terapeuta capacitado en *biofeedback*.

#### **4.3.5. Contacto con la naturaleza**

Varios estudios realizados en distintos países abordan el papel interesante de los **espacios verdes para mejorar el estado de ánimo y acelerar la recuperación del estrés** (Bowler et al., 2010; Haluza et al., 2014; James et al., 2015; Seymour, 2016).

Así, un momento para observar la naturaleza, incluso en un bullicioso parque urbano, ayuda a reenfocar y calmar la mente (Kondo et al., 2018).

#### **4.3.6. La risa**

La risa es parte de un lenguaje universal de emociones básicas que todos los humanos reconocemos. Cuando la vida se torna abrumadora, se suele abandonar las actividades de ocio, lo que lleva a aislarse del placer con consecuencias contraproducentes. **El humor y la risa pueden beneficiar la salud física y mental** (Brando et al., 2017; Akimbekov & Razzaque, 2021).

Una explicación biológica de cómo la risa reduce el estrés, la ansiedad y la depresión es su **impacto en la actividad biológica de la adrenalina, el cortisol y el ácido 3,4-dihidrofenilacético** (un importante catabolito de la dopamina). Además, las endorfinas secretadas por la risa colaboran en la **inducción de comodidad y bienestar** (Yim, 2016).

Aunque parece increíble, **la risoterapia es una alternativa de tratamiento no invasivo y no farmacológico para el estrés y la depresión**, es eficaz y está científicamente respaldada como terapia única o como coadyuvante.

#### **4.3.7. Yoga y relajación**

El yoga es una antigua práctica oriental que se desarrolló hace más de 2000 años. La filosofía se centra en el crecimiento de la espiritualidad y regulación de las emociones y los pensamientos. Inicialmente, la atención se centró en la **conciencia de la respiración y los ejercicios de respiración "pranayama"** para calmar la mente y el cuerpo, alcanzando, finalmente, un **estado superior de conciencia**.

A medida que el yoga evolucionó, el movimiento físico en forma de posturas se incluyó e integró con la respiración yóguica "prana" y elementos de relajación, con el propósito de **crear flexibilidad física, reducir el dolor, los estímulos desagradables y los pensamientos y emociones "negativos"** para calmar la mente y el cuerpo, mejorando así el bienestar.

En la literatura sobre atención sanitaria, se informa que los beneficios son de gran alcance tanto para condiciones de salud física como mental (ansiedad, depresión, enfermedades cardiovasculares, cáncer y síntomas respiratorios), así también como reducción de problemas músculo-esqueléticos y de los síntomas físicos al aumentar la conciencia del cuerpo físico.

Generalmente, todos los tipos de yoga incluyen algunos elementos de relajación [Can et al., 2020; Noreli et al., 2021; Loren et al., 2021].

## 4.4. Ejercicios prácticos

### 4.4.1. Mantener la actividad corporal

Moverse es particularmente útil cuando se está bajo estrés o se ha experimentado un trauma. Algunas actividades sugeridas serían:

- Escuchar música y bailar
- Pasear a tu animal de compañía
- Caminar o montar en bicicleta
- Utilizar las escaleras en lugar del ascensor en casa o en el trabajo
- Estacionar el coche en el lugar más alejado del estacionamiento y caminar
- Buscar un compañero para realizar ejercicios
- Hacer una actividad que dé placer
- Correr o saltar
- Bailar
- Estiramientos o girar la cabeza suavemente de lado a lado o en círculos
- Dar un paseo corto
- Apretar una pelota de goma antiestrés

### 4.4.2. Comunicación social

- Comunicarse con colegas en el trabajo

- Ayudar en un voluntariado
- Almorzar o tomar un café con un colega o amigo
- Comunicarse con regularidad con los seres queridos
- Acompañar a alguien al cine o a un concierto
- Llamar o enviar un correo electrónico a un viejo amigo
- Programar encuentros semanales para cenar
- Conocer gente nueva: presenciar una clase de interés, adherirse a un club o a un taller de literatura, cine, participar de recorridos guiados por museos o por su ciudad, etc.

#### 4.4.3. Traer los sentidos al rescate



## **Los sonidos**

- Cantar o tocar melodías favoritas
- Escuchar música relajante o estimulante libera dopamina
- Sintonizar la banda sonora de la naturaleza: el romper de las olas, el viento moviendo árboles, el canto de los pájaros. Si estás en un lugar abierto focalizarse en los sonidos
- Un ambiente interno o externo donde corra el agua es muy relajante
- Las campanillas de viento cerca de una ventana abierta suelen ser útiles

## **La vista**

- Mirar fotografías de viajes o paseos
- Plantas o flores en el espacio de trabajo
- Disfrutar de la belleza de la naturaleza: un jardín, la playa, un parque, el propio patio o una terraza
- Muchas veces la imaginación ayuda, cierra los ojos e imagina un lugar tranquilo y bello

## **El olfato**

- Encender una vela aromática o un sahumerio
- Experimentar con diferentes aceites esenciales
- Oler flores o plantas aromáticas
- Disfrutar del aire limpio y fresco de la mañana o del atardecer

## **El tacto**

- Envolverse con una manta abrigada
- Acariciar a tu animal de compañía
- Masajes de manos o cuello
- Usar ropa suave contra la piel

## ***El gusto***

- Saborear lentamente uno de los bocados favoritos. La clave es complacer el sentido del gusto con atención y moderación
- Masticar chicle [sin azúcar]
- Saborear un pequeño trozo de chocolate amargo
- Disfrutar de una humeante taza de café o de té o de una bebida refrescante
- Comer una fruta perfectamente madura
- Disfrutar de un refrigerio saludable y crujiente [apio, zanahorias, frutos secos]

### **4.4.4. Tonificación vocal**

Una curiosidad que parece extraña es la tonificación vocal, una técnica especial que **reduce la adrenalina y el cortisol. Funciona ejercitando los pequeños músculos del oído interno que detectan las frecuencias más altas del habla humana.** Estas imparten emociones y permiten comprender lo que alguien, realmente, está tratando de decir. Este ejercicio no solo relaja, sino que también facilita la comprensión de lo que se está tratando de comunicar.

**Cómo entonar:** Realizar sonidos de "mmmm" con los labios juntos y los dientes ligeramente separados. Experimente cambiando el tono y el volumen hasta que sienta una vibración agradable en la cara y, eventualmente, en el corazón y estómago.

## **4.5. Tomarse un descanso de la tecnología**

Tomar un breve descanso de la televisión, el ordenador y el teléfono móvil da el espacio para responder mejor a los sentidos.

- Sintonizar música relajante en lugar de programas de radio durante un viaje o simplemente el silencio durante 10 minutos
- ¿Atrapado en una larga cola en el supermercado? En lugar de hablar por el teléfono móvil, observa a tu alrededor, presta atención a lo que oyes y ves
- En lugar de consultar el correo electrónico mientras esperas una reunión, respira profundamente unas cuantas veces, mira por la ventana o bebe un poco de té

## 4.6. Practicar dondequieras que te encuentres

La mayor ventaja de las estrategias basadas en los sentidos es la **conciencia de que tienes el “control”**. No importa dónde se esté o qué se esté haciendo, el alivio rápido del estrés está al alcance de la mano.

### En casa

- **Entretenimiento.** Evitar los nervios previos a una fiesta o a reunión familiar o de amigos que esté bajo la responsabilidad. Escuchar música animada, prender velas, usar ropa y calzado cómodo y pedir colaboración.
- **Cocinar.** Cocinar alivia el estrés. Aspirar el aroma de cada ingrediente, sentir la textura de los productos, disfrutar de una copa de vino y pensar en quienes disfrutarán de la comida.
- **Niños y relaciones.** Apretar los dedos pulgar e índice, a veces, ayuda a no perder la calma durante una disputa en casa con la pareja o los niños. Esperar a recuperar la calma emocional para accionar.
- **Dormir.** ¿Demasiado estresado para dormir? Intenta utilizar una máquina de ruido blanco para obtener sonido de fondo o un humidificador con difusor para aspirar el ligero aroma del aire.
- **Orden.** Si el desorden te molesta, dedica 10 minutos cada día a ordenar. Ordenar las cosas colabora a ordenar la mente.

### En el trabajo

- **Reuniones.** Durante las sesiones estresantes conectar con la respiración. Mover los pies. Beber café.
- **Por teléfono.** Mientras hablas, puedes caminar de un lado a otro, también puedes quemar el exceso de energía, si te fuera posible responde llamadas al aire libre.
- **En el pc.** Trabajar un rato de pie, hacer flexiones de rodillas, beber té o abundante agua.
- **Pausar para el almuerzo.** Caminar unas cuadras, escuchar música mientras se come, conversar con un colega.
- **Tu espacio de trabajo.** Fotografías o recuerdos sobre el escritorio que recuerden la vida fuera de la oficina.

## Mientras viajas

- **En el tráfico.** Reproduce música o escucha un audiolibro. Tomar una ruta diferente para ver algo nuevo. Gira el cuello en los semáforos. Cantar.
- **Transporte público.** Tomar descanso de las conversaciones móviles y de la música para sintonizar con las vistas y los sonidos, incluso si es el mismo viaje de siempre. Leer si te da placer.
- **Esperar en filas.** En lugar de preocuparte por el paso del tiempo, ser consciente de la respiración o conversar con la persona que tienes cerca.

### **Apunte: Un corto ejercicio práctico**

- Realiza una lista de al menos 5 acciones que te relajan y explica el por qué.

Ejemplo: Escanear mi cuerpo mentalmente me ayuda a comprender dónde estoy manteniendo la tensión, cómo me afecta y si me ayuda a liberar el estrés.

---

\_\_\_\_\_ • \_\_\_\_\_

# **Referencias bibliográficas**

- Abercrombie, H. C., Jahn, A. L., Davidson, R. J., Kern, S., Kirschbaum, C., & Halverson, J. [2011]. Cortisol's effects on hippocampal activation in depressed patients are related to alterations in memory formation. \*Journal of Psychiatric Research, 45\*[1], 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.10.005>
- Agorastos, A., Pervanidou, P., Chrouzos, G. P., & Baker, D. G. [2019]. Developmental trajectories of early life stress and trauma: A narrative review on neurobiological aspects beyond stress system dysregulation. \*Frontiers in Psychiatry, 10\*, 118.
- Akimbekov, N. S., & Razzaque, M. S. [2021]. Laughter therapy: A humor-induced hormonal intervention to reduce stress and anxiety. \*Current Research in Physiology, 4\*, 135-138. <https://doi.org/10.1016/j.crphys.2021.04.002>
- American Psychiatric Association. [2013]. \*Diagnostic and statistical manual of mental disorders\* [5th ed.]. American Psychiatric Association.
- Andolina, D., & Borreca, A. [2017]. The key role of the amygdala in stress. \*IntechOpen\*. <https://doi.org/10.5772/67826>
- Angelakis, E., Stathopoulou, S., Frymiare, J. L., Green, D. L., Lubar, J. F., & Kounios, J. [2007]. EEG neurofeedback: A brief overview and an example of peak alpha frequency training for cognitive enhancement in the elderly. \*The Clinical Neuropsychologist, 21\*, 110-129.
- Alboni, S., Benatti, C., Caponi, G., Corsini, D., Caggia, F., Tascedda, F., & Brunello, N. [2010]. Time-dependent effects of escitalopram on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neuroplasticity-related targets in the central nervous system of rats. \*European Journal of Pharmacology, 643\*[2–3], 180–187.
- Assessment of bidirectional relationships between physical activity and depression among adults: A 2-sample Mendelian randomization study. [2028]. Karmel, W. Ch., Chia-Yen, C., Stein, M. B., Klimentidis, Y. C., Wang, M-J., Koenen, K. C., & Smoller, J. W. \*JAMA Psychiatry, 76\*[4], 399-408. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4175>
- Báez, M., & Volosin, M. [1994]. Corticosterone influences forced swim induced immobility. \*Pharmacology Biochemistry and Behavior, 49\*[3], 729-736.
- Báez, M., Siriczman, I., & Volosin, M. [1996]. Corticosterone is involved in foot-shock-induced inactivity in rats. \*Physiology & Behavior, 60\*[3], 795-803.
- Batty, M. J., Bonnington, S., Tang, B.-K., Hawken, M. B., & Gruzelier, J. H. [2006]. Relaxation strategies and enhancement of hypnotic susceptibility: EEG neurofeedback, progressive muscle relaxation and self-hypnosis. \*Brain Research Bulletin, 71\*, 83-90.
- Bellono, N. W., Bayrer, J. R., Leitch, D. B., Castro, J., Zhang, C. H., O'Donnell, T., Brierley, S. M., & Ingraham, H. A., David, J. [2017]. Enterochromaffin cells are gut chemosensors that couple to sensory neural pathways. \*Cell, 170\*[1], 185–198.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.034>

- Bennur, S., Shankaranarayana Rao, B. S., Pawlak, R., Strickland, S., McEwen, B. S., & Chattarji, S. [2007]. Stress-induced spine loss in the medial amygdala is mediated by tissue-plasminogen activator. \*Neuroscience, 144\*[1], 8-16. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.08.075>
- Blaxton, J. M., Bergeman, C. S., Whitehead, B. R., Braun, M. E., & Payne, J. D. [2017]. Relationships among nightly sleep quality, daily stress, and daily affect. \*The Journals of Gerontology: Series B, 72\*[3], 363–372.
- Bora, E., Fornito, A., & Pantelis, C. [2012]. Gray matter abnormalities in major depressive disorder: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. \*Journal of Affective Disorders, 138\*[1–2], 9–18.
- Bowler, D., Buyung-Ali, L., Knight, T., & Pullin, A. [2010]. A systematic review of evidence for the added benefits to health of exposure to natural environments. \*BMC Public Health, 10\*, 456.
- Brandon, M. S., Lujan, H. L., Thipparthi, R. R., & DiCarlo, S. E. [2017]. Humor, laughter, learning, and health! A brief review. \*Advances in Physiology Education, 41\*[3], 341-347. <https://doi.org/10.1152/advan.00030.2017>
- Brown, E. S., Varghese, F. P., & McEwen, B. S. [2004]. Association of depression with medical illness: Does cortisol play a role? \*Biological Psychiatry, 55\*[1], 1–9.
- Bryant, R. A., Kemp, A. H., Felmingham, K. L., Liddell, B., Olivieri, G., Peduto, A., Gordon, E., & Williams, L. M. [2008]. Enhanced amygdala and medial prefrontal activation during nonconscious processing of fear in posttraumatic stress disorder: An fMRI study. \*Human Brain Mapping, 29\*[5], 517-523. <https://doi.org/10.1002/hbm.20415>
- Calfa, G., Kademian, S., Ceschin, D., Vega, G., Rabinovich, G., & Volosin, M. [2003]. Characterization and functional significance of glucocorticoid receptors in patients with major depression: Modulation by antidepressant treatment. \*Psychoneuroendocrinology, 28\*[5], 687-701.
- Calvo, N., Martijena, I., Molina, V. A., & Volosin, M. [1998]. Metyrapone pretreatment prevents the behavioral and neurochemical sequelae induced by stress. \*Brain Research, 800\*, 227-335.
- Calvo, N., & Volosin, M. [2001]. Glucocorticoid (GR) and mineralocorticoid (MR) receptors are involved in the facilitation of anxiety-like response induced by restraint. \*Neuroendocrinology, 73\*, 261-271.
- Can, Y. S., Iles-Smith, H., Chalabianloo, N., Ekiz, D., Fernández-Álvarez, J., Repetto, C., Riva, G., & Ersoy, C. [2020]. How to relax in stressful situations: A smart stress reduction system. \*Healthcare, 8\*[2], 100.
- Cameron, H. A., & Gould, E. [1996]. Receptor dynamics in neural development. In C. Shaw (Ed.), \*CRC Press\*, 141–157.
- Cannon, W. B. [1929]. Organization for physiological homeostasis. \*Physiological Reviews, 9\*, 399-431.

- Castren, E., Voikar, V., & Rantamaki, T. [2007]. Role of neurotrophic factors in depression. \*Current Opinion in Pharmacology, 7\*, 18–21.
  - Centers for Disease Control and Prevention. [n.d.]. Health benefits of physical activity. Retrieved from <https://www.cdc.gov/physicalactivity/basics/adults/health-benefits-of-physical-activity.html>
  - Choi, K. W., Chia-Yen, C. C., Stein, M. B., Klimentidis, Y. C., Wang, M. J., Koenen, K. C., & Smoller, J. W. [2019]. Assessment of bidirectional relationships between physical activity and depression among adults: A 2-sample Mendelian randomization study. \*JAMA Psychiatry, 76\*[4], 399-408. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4175>
  - Chrousos, G. P. [2009]. Stress and disorders of the stress system. \*Nature Reviews Endocrinology, 5\*[7], 374-381.
  - Cohen, S., Janicki-Deverts, D., & Miller, G. E. [2007]. Psychological stress and disease. \*JAMA, 298\*[14], 1685-1687.
  - Cowen, P. J. [2015]. Neuroendocrine and neurochemical processes in depression. In R. J. DeRubeis & D. R. Strunk [Eds.], \*The Oxford handbook of mood disorders\* [pp. 190–200]. Oxford University Press.
  - Dakak, N., Quyyumi, A. A., Eisenhofer, G., Goldstein, D. S., & Cannon, R. O. [1995]. Sympathetically mediated effects of mental stress on the cardiac microcirculation of patients with coronary artery disease. \*American Journal of Cardiology, 76\*, 125–130.
  - Davidson, R. J., Lewis, D. A., Alloy, L. B., Amaral, D. G., Bush, G., Cohen, J. D., Drevets, W. C., Farah, M. J., Kagan, J., McClelland, J. L., Nolen-Hoeksema, S., & Peterson, B. S. [2002]. Neural and behavioral substrates of mood and mood regulation. \*Biological Psychiatry, 52\*[6], 478–502. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01458-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01458-0)
  - Dean, J., & Keshavan, M. [2017]. The neurobiology of depression: An integrated view. \*Asian Journal of Psychiatry, 27\*, 101-111. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025>
  - Dimsdale, J. E. [2008]. Psychological stress and cardiovascular disease. \*Journal of the American College of Cardiology, 51\*[13], 1237–1246. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.12.024>
- Disabato, B., Bauer, I. E., & Soares, J. C. [2016]. Neural structure and organization of mood pathology. In R. J. DeRubeis & D. R. Strunk [Eds.], \*The Oxford handbook of mood disorders\* [pp. 214–226]. Oxford University Press.
- Doewes, R. I., Gangadhar, L., & Subburaj, S. [2021]. An overview on stress neurobiology: Fundamental concepts and its consequences. \*Neuroscience Informatics, 1\*[3], 100011. <https://doi.org/10.1016/j.neuri.2021.100011>
  - Dragoş, D., & Tănăsescu, M. D. [2010]. The effect of stress on the defense systems. \*Journal of Medicine and Life, 3\*[1], 10–18.

- Castren, E., Voikar, V., & Rantamaki, T. [2007]. Role of neurotrophic factors in depression. \*Current Opinion in Pharmacology, 7\*, 18–21.
  - Centers for Disease Control and Prevention. [n.d.]. Health benefits of physical activity. Retrieved from <https://www.cdc.gov/physicalactivity/basics/adults/health-benefits-of-physical-activity.html>
  - Choi, K. W., Chia-Yen, C. C., Stein, M. B., Klimentidis, Y. C., Wang, M. J., Koenen, K. C., & Smoller, J. W. [2019]. Assessment of bidirectional relationships between physical activity and depression among adults: A 2-sample Mendelian randomization study. \*JAMA Psychiatry, 76\*[4], 399-408. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4175>
  - Chrousos, G. P. [2009]. Stress and disorders of the stress system. \*Nature Reviews Endocrinology, 5\*[7], 374-381.
  - Cohen, S., Janicki-Deverts, D., & Miller, G. E. [2007]. Psychological stress and disease. \*JAMA, 298\*[14], 1685-1687.
  - Cowen, P. J. [2015]. Neuroendocrine and neurochemical processes in depression. In R. J. DeRubeis & D. R. Strunk [Eds.], \*The Oxford handbook of mood disorders\* [pp. 190–200]. Oxford University Press.
  - Dakak, N., Quyyumi, A. A., Eisenhofer, G., Goldstein, D. S., & Cannon, R. O. [1995]. Sympathetically mediated effects of mental stress on the cardiac microcirculation of patients with coronary artery disease. \*American Journal of Cardiology, 76\*, 125–130.
  - Davidson, R. J., Lewis, D. A., Alloy, L. B., Amaral, D. G., Bush, G., Cohen, J. D., Drevets, W. C., Farah, M. J., Kagan, J., McClelland, J. L., Nolen-Hoeksema, S., & Peterson, B. S. [2002]. Neural and behavioral substrates of mood and mood regulation. \*Biological Psychiatry, 52\*[6], 478–502. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01458-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01458-0)
  - Dean, J., & Keshavan, M. [2017]. The neurobiology of depression: An integrated view. \*Asian Journal of Psychiatry, 27\*, 101-111. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025>
  - Dimsdale, J. E. [2008]. Psychological stress and cardiovascular disease. \*Journal of the American College of Cardiology, 51\*[13], 1237–1246. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.12.024>
- Disabato, B., Bauer, I. E., & Soares, J. C. [2016]. Neural structure and organization of mood pathology. In R. J. DeRubeis & D. R. Strunk [Eds.], \*The Oxford handbook of mood disorders\* [pp. 214–226]. Oxford University Press.
- Doewes, R. I., Gangadhar, L., & Subburaj, S. [2021]. An overview on stress neurobiology: Fundamental concepts and its consequences. \*Neuroscience Informatics, 1\*[3], 100011. <https://doi.org/10.1016/j.neuri.2021.100011>
  - Dragoş, D., & Tănăsescu, M. D. [2010]. The effect of stress on the defense systems. \*Journal of Medicine and Life, 3\*[1], 10–18.

- Duman, R. S. [2004]. Depression: A case of neuronal life and death? \*Biological Psychiatry, 56\*[3], 140–145.
- Dupont, C., Armant, D. R., & Brenner, C. A. [2009]. Epigenetics: Definition, mechanisms and clinical perspectives. \*Seminars in Reproductive Medicine, 27\*[5], 351–357. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1237423>
- Edes, A. N., & Crews, D. E. [2017]. Allostatic load and biological anthropology. \*American Journal of Physical Anthropology, 162\*[S63], 44–70.
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J. S., Heo, S., Alves, H., White, S. M., Wojcicki, T. R., Mailey, E., Vieira, V. J., Martin, S. A., Pence, B. D., Woods, J. A., McAuley, E., & Kramer, A. F. [2011]. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. \*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 108\*[7], 3017-3022.
- Errisuriz, V. L., Pasch, K. E., & Perry, C. L. [2016]. Perceived stress and dietary choices: The moderating role of stress management. \*Eating Behaviors, 22\*, 211–216.
- Fan, Z., Chang, J., Liang, Y., Zhu, H., Zhang, C., Zheng, D., Wang, J., Xu, Y., Li, Q. J., & Hu, H. [2023]. Neural mechanism underlying depressive-like state associated with social status loss. \*Cell, 186\*[3], 560-576.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.033>
- Fava, G. A., McEwen, B. S., Guidi, J., Gostoli, S., Offidani, E., & Sonino, N. [2019]. Clinical characterization of allostatic overload. \*Psychoneuroendocrinology, 108\*, 94–101.
- Franklin, B. A., Rusia, A., Haskin-Popp, C., & Tawney, M. [2021]. Chronic stress, exercise, and cardiovascular disease: Placing the benefits and risks of physical activity into perspective. \*International Journal of Environmental Research and Public Health, 18\*[18], 9922. <https://doi.org/10.3390/ijerph18189922>
- Friedrich, M. J. [2017]. Depression is the leading cause of disability around the world. \*JAMA, 317\*[15], 1517.
- Fries, G. R., Saldana, V. A., Finnstein, J., & Rein, T. [2023]. Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse. \*Molecular Psychiatry, 28\*[1], 284-297. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01806-1>
- Fuster, J. M. [2000]. Prefrontal neurons in networks of executive memory. \*Brain Research Bulletin, 52\*[5], 331-336.
- Fuster, J. M. [2009]. \*The prefrontal cortex\* [4th ed.]. Academic Press.
- Gallagher, M., & Chiba, A. A. [1996]. The amygdala and emotion. \*Current Opinion in Neurobiology, 6\*[2], 221-227. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(96\)80076-6](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(96)80076-6)
- Godoy, L. D., Rossignoli, M. T., Delfino-Pereira, P., Garcia-Cairasco, N., & Lima Umeoka, E. H. [2018]. A comprehensive overview on stress neurobiology: Basic concepts and clinical implications. \*Frontiers in Behavioral Neuroscience, 12\*, 127. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00127>

- Goldman-Rakic, P. S. [2002]. The ‘psychic cell’ of Ramón y Cajal. \*Progress in Brain Research, 136\*, 427–434.
- Gonçalves, J. T., Schafer, S. T., & Gage, F. H. [2016]. Adult neurogenesis in the hippocampus: From stem cells to behavior. \*Cell, 167\*(4), 897-914. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.021>
- Gray, J. D., Kogan, J. F., Marrocco, J., & McEwen, B. S. [2017]. Genomic and epigenomic mechanisms of glucocorticoids in the brain. \*Nature Reviews Endocrinology, 13\*[11], 661–673.
- Gryglewski, G., Lanzenberger, R., & Kranz, G. S. [2014]. Meta-analysis of molecular imaging of serotonin transporters in major depression. \*Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 34\*(7), 1096–1103.
- Haluza, D., Schönbauer, R., & Cervinka, R. [2014]. Green perspectives for public health: A narrative review on the physiological effects of experiencing outdoor nature. \*International Journal of Environmental Research and Public Health, 11\*, 5445–5461.
- Hammen, C. [2005]. Stress and depression. \*Annual Review of Clinical Psychology, 1\*, 293-319.
- Hanson, J. L., Chandra, A., Wolfe, B. L., & Pollak, S. D. [2011]. Association between income and the hippocampus. \*PLOS ONE, 6\*[5], e18712. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018712>
- Herman, J. P., McKlveen, J. M., Ghosal, S., Kopp, B., Wulsin, A., Makinson, R., Scheimann, J., & Myers, B. [2016]. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. \*Comprehensive Physiology, 6\*[2], 603–621. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150015>
- Hill, D. C., Moss, R. H., Sykes-Muskett, B., Conner, M., & O'Connor, D. B. [2018]. Stress and eating behaviors in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. \*Appetite, 123\*, 14-22.
- Hillman, C. H., Erickson, K. I., & Kramer, A. F. [2008]. Be smart, exercise your heart: Exercise effects on brain and cognition. \*Nature Reviews Neuroscience, 9\*[1], 58-65.
- Holtmaat, A., & Svoboda, K. [2009]. Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. \*Nature Reviews Neuroscience, 10\*[9], 647-658. <https://doi.org/10.1038/nrn2699>
- Hwang, A. C., Peng, L. N., Wen, Y. W., Tsai, Y. W., Chang, L. C., Chiou, S. T., & Chen, L. K. [2014]. Predicting all-cause and cause-specific mortality by static and dynamic measurements of allostatic load: A 10-year population-based cohort study in Taiwan. \*Journal of the American Medical Directors Association, 15\*[7], 490-496.
- James, P., Banay, R. F., Hart, J. E., & Laden, F. [2015]. A review of the health benefits of greenness. \*Current Epidemiology Reports, 2\*, 131–142.

- Janak, P. H., & Tye, K. M. [2015]. From circuits to behaviour in the amygdala. \*Nature, 517\*[7534], 284-292. <https://doi.org/10.1038/nature14188>
- Jiang, W., Babyak, M., Krantz, D. S., Waugh, R. A., Coleman, R. E., Hanson, M. M., et al. [1996]. Mental stress-induced myocardial ischemia and cardiac events. \*JAMA, 275\*, 1651–1656.
- Joëls, M., & Baram, T. Z. [2009]. The neuro-symphony of stress. \*Nature Reviews Neuroscience, 10\*[6], 459-466. <https://doi.org/10.1038/nrn2632>
- Jones, D. T., & Graff-Radford, J. [2021]. Executive dysfunction and the pre-frontal cortex. \*Continuum [Minneapolis, Minn.], 27\*[6], 1586-1601. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001025>
- Juster, R. P., Bizik, G., Picard, M., Arsenault-Lapierre, G., Sindi, S., Trepanier, L., et al. [2011]. A transdisciplinary perspective of chronic stress in relation to psychopathology throughout life span development. \*Development and Psychopathology, 23\*[3], 725–776.
- Kademian, S., Bignante, A., Lardone, P., McEwen, B. S., & Volosin, M. [2005]. Biphasic effects of adrenal steroids on learned helplessness behavior in inescapable shock. \*Neuropsychopharmacology, 30\*[1], 58-66.
- Kaelberer, M. M., Buchanan, K. L., Klein, M. E., Barth, B. B. H., & Bohorquez, D. V. [2018]. A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction. \*Science, 361\*[6408], eaat5236. <https://doi.org/10.1126/science.aat5236>
- Kaltenboeck, A., & Harmer, C. [2018]. The neuroscience of depressive disorders: A brief review of the past and some considerations about the future. \*Brain and Neuroscience Advances, 2\*, 2398212818799269. <https://doi.org/10.1177/2398212818799269>
- Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., Lowe, G., Pepys, M. B., Thompson, S. G., et al. [2010]. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: An individual participant meta-analysis. \*The Lancet, 375\*[9709], 132-140.
- Kario, K., McEwen, B., & Pickering, T. [2003]. Disasters and the heart: A review of the effects of earthquake-induced stress on cardiovascular disease. \*Hypertension Research, 26\*, 355–367.
- Katsarou, A. L., Vryonis, M. M., Protoplerou, A. D., Alexopoulos, E. C., Achimastos, A., Papadogiannis, D., Chrousos, G. P., & Darviri, C. [2014]. Stress management and dietary counseling in hypertensive patients: A pilot study of additional effect. \*Primary Health Care Research & Development, 15\*[1], 38–45.
- Kondo, M. C., Fluehr, J. M., McKeon, T., & Branas, C. C. [2018]. Urban green space and its impact on human health. \*International Journal of Environmental Research and Public Health, 15\*[3], 445. <https://doi.org/10.3390/ijerph15030445>

- Kral, T. R. A., Schuyler, B. S., Mumford, J. A., Rosenkranz, M. A., Lutz, A., & Davidson, R. J. [2018]. Impact of short- and long-term mindfulness meditation training on amygdala reactivity to emotional stimuli. \**NeuroImage*, 181\*, 301-313. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.07.013>
- Kuhn, H. G., Dickinson-Anson, H., & Gage, F. H. [1996]. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: Age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. \**Journal of Neuroscience*, 16\*[6], 2027–2033. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-06-02027.1996>
- Kuhn, H. G., Toda, T., & Gage, F. H. [2018]. Adult hippocampal neurogenesis: A coming-of-age story. \**Journal of Neuroscience*, 38\*[49], 10401-10410. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2144-18.2018>
- Korosi, A., & Baram, T. Z. [2010]. Plasticity of the stress response early in life: Mechanisms and significance. \**Developmental Psychobiology*, 52\*[7], 661-670. <https://doi.org/10.1002/dev.20490>
- Laitinen, T., Hartikainen, J., Niskanen, L., Geelen, G., & Länsimies, E. [1999]. Sympathovagal balance is major determinant of short-term blood pressure variability in healthy subjects. \**American Journal of Physiology*, 276\*[5], H1245–H1252.
- Leon, M. T., & Dicks, R. [2022]. Gut bacteria and neurotransmitters. \**Microorganisms*, 10\*[9], 1838. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10091838>
- Li, Y., Zhong, X., Cheng, G., Zhao, C., Zhang, L., Hong, Y., et al. [2017]. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis. \**Atherosclerosis*, 259\*, 75-82.
- Linz, R., Puhlmann, L. M. C., Apostolakou, F., Mantzou, E., Papassotiriou, I., Chrousos, G. P., Engert, V., & Singer, T. [2019]. Acute psychosocial stress increases serum BDNF levels: An antagonistic relation to cortisol but no group differences after mental training. \**Neuropsychopharmacology*, 44\*[10], 1797-1804. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0391-y>
- Liu, M. Y., Li, N., Li, W. A., & Khan, H. [2017]. Association between psychosocial stress and hypertension: A systematic review and meta-analysis. \**Neurological Research*, 39\*[6], 573-580. <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1317904>
- López Roa, M. L. [2012]. [Title of the article]. Retrieved from [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0124-71072012000200009](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-71072012000200009)
- Loprinzi, P. D., & Frith, E. [2019]. Protective and therapeutic effects of exercise on stress-induced memory impairment. \**The Journal of Physiological Sciences*, 69\*[1], 1–12.
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. [2009]. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. \**Nature Reviews Neuroscience*, 10\*, 434–445.
- Mandolesi, L., Polverino, A., Montuori, S., Foti, F., Ferraioli, G., Sorrentino, P., & Sorrentino, G. [2018]. Effects of physical exercise on cognitive functioning and well-being: Biological and psychological benefits. \**Frontiers in Psychology*, 9\*, 509.

- Markiewicz, R. [2017]. The use of EEG biofeedback/neurofeedback in psychiatric rehabilitation. \*Psychiatria Polska, 51\*, 1095–1106.
- Mateos-Aparicio, P., & Rodríguez-Moreno, A. [2019]. The impact of studying brain plasticity. \*Frontiers in Cellular Neuroscience, 13\*, 66. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00066>
- McEwen, B. S., Weiss, J., & Schwartz, L. [1968]. Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain. \*Nature, 220\*, 911–912.
- McEwen, B. S. [2007]. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. \*Physiological Reviews, 87\*, 873–904.
- McEwen, B. S., & Gianaros, P. J. [2010]. Central role of the brain in stress and adaptation: Links to socioeconomic status, health, and disease. \*Annals of the New York Academy of Sciences, 1186\*, 190–222.
- McEwen, B. S., Nasca, C., & Gray, J. D. [2016]. Stress effects on neuronal structure: Hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. \*Neuropsychopharmacology, 41\*[1], 3–23. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.171>
- McEwen, B. S., & Akil, H. [2020]. Revisiting the stress concept: Implications for affective disorders. \*Journal of Neuroscience, 40\*[1], 12-21. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0733-19.2019>
- McEwen, B. S., & Stellar, E. [1993]. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. \*Archives of Internal Medicine, 153\*[18], 2093–2101.
- McVicar, A., Ravalier, J. M., & Greenwood, C. [2014]. Biology of stress revisited: Intracellular mechanisms and the conceptualization of stress. \*Stress and Health, 30\*, 272–279.
- Mitra, R., Adamec, R., & Sapolsky, R. [2009]. Resilience against predator stress and dendritic morphology of amygdala neurons. \*Behavioural Brain Research, 205\*[2], 535-543. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.08.014>
- Moreno-Jiménez, E. P., Terreros-Roncal, J., Flor-García, M., Rábano, A., & Llorens-Martín, M. [2021]. Evidences for adult hippocampal neurogenesis in humans. \*Journal of Neuroscience, 41\*[12], 2541-2553. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0675-20.2020>
- Mourtzi, N., Sertedaki, A., & Charmandari, E. [2021]. Glucocorticoid signaling and epigenetic alterations in stress-related disorders. \*International Journal of Molecular Sciences, 22\*[11], 5964. <https://doi.org/10.3390/ijms22115964>
- Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., & Monteggia, L. M. [2002]. Neurobiology of depression. \*Neuron, 34\*[1], 13-25. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00653-0](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00653-0)
- Nicolaides, N. C., Chrousos, G., & Kino, T. [2020]. Glucocorticoid receptor. In \*Endotext\*. Retrieved from <https://www.endotext.org>

- Norelli, S. K., Long, A., & Krepps, J. M. (2021). Relaxation techniques. In \*StatPearls\*. Treasure Island [FL]: StatPearls Publishing.
- O'Connor, D. B., Jones, F., Conner, M., McMillan, B., & Ferguson, E. (2008). Effects of daily hassles and eating style on eating behavior. \*Health Psychology, 27\*(S1), S20–S31.
- Pariante, C. M., & Lightman, S. L. (2008). The HPA axis in major depression: Classical theories and new developments. \*Trends in Neurosciences, 31\*(9), 464–468.
- Perrin, A. J., Horowitz, M. A., Roelofs, J., Zunszain, P. A., & Pariante, C. M. (2019). Glucocorticoid resistance: Is it a requisite for increased cytokine production in depression? A systematic review and meta-analysis. \*Frontiers in Psychiatry, 10\*, 423. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00423>
- Phelps, E. A., & LeDoux, J. E. (2005). Contributions of the amygdala to emotion processing: From animal models to human behavior. \*Neuron, 48\*(2), 175-187. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.09.025>
- Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., & Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. \*Biological Psychiatry, 54\*(5), 515-528. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00171-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00171-9)
- Pignalberi, C., Ricci, R., & Santini, M. (2002). Psychological stress and sudden death. \*Italian Heart Journal Supplement, 3\*, 1011–1021.
- Polsky, L. R., Rentscher, K. E., & Carroll, J. E. (2022). Stress-induced biological aging: A review and guide for research priorities. \*Brain, Behavior, and Immunity, 104\*, 97-109. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.05.016>
- Popoli, M., Yan, Z., McEwen, B., & Sanacora, G. (2011). The stressed synapse: The impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. \*Nature Reviews Neuroscience, 13\*(1), 22-37. <https://doi.org/10.1038/nrn3138>
- Radley, J. J., Sisti, H. M., Hao, J., Rocher, A. B., McCall, T., Hof, P. R., McEwen, B. S., & Morrison, J. H. (2004). Chronic behavioral stress induces apical dendritic reorganization in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex. \*Neuroscience, 125\*(1), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.01.006>
- Rao, R. P., Anilkumar, S., McEwen, B. S., & Chattarji, S. (2012). Glucocorticoids protect against the delayed behavioral and cellular effects of acute stress on the amygdala. \*Biological Psychiatry, 72\*(6), 466–475.
- Ratey, J. J., & Loehr, J. E. (2011). The positive impact of physical activity on cognition during adulthood: A review of underlying mechanisms, evidence, and recommendations. \*Reviews in the Neurosciences, 22\*(2), 171-185.
- Ribeiro, F. F., & Xapelli, S. (2021). An overview of adult neurogenesis. \*Advances in Experimental Medicine and Biology, 1331\*, 77-94. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-74046-7\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-74046-7_7)

- Robertson, T., Beveridge, G., & Bromley, C. [2017]. Allostatic load as a predictor of all-cause and cause-specific mortality in the general population: Evidence from the Scottish Health Survey. \*PLOS ONE, 12\*[8], e0183297.
- Roiser, J. P., & Sahakian, B. J. [2016]. Information processing in mood disorders. In R. J. DeRubeis & D. R. Strunk [Eds.], \*The Oxford handbook of mood disorders\* (pp. 179–189). Oxford University Press.
- Rozanski, A., Blumenthal, J. A., & Kaplan, J. [1999]. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. \*Circulation, 99\*[16], 2192–2217.
- Runia, N., Yücel, D. E., Lok, A., de Jong, K., Denys, D. A. J. P., van Wingen, G. A., & Bergfeld, I. O. [2022]. The neurobiology of treatment-resistant depression: A systematic review of neuroimaging studies. \*Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 132\*, 433-448. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.12.008>
- Saleh, D., Camart, N., Sbeira, F., & Romo, L. [2018]. Can we learn to manage stress? A randomized controlled trial carried out on university students. \*PLOS ONE, 13\*[9], e0200997.
- Salmon, P. [2001]. Effects of physical exercise on anxiety, depression, and sensitivity to stress: A unifying theory. \*Clinical Psychology Review, 21\*[1], 33–61.
- Sanacora, G., Zarate, C. A., Krystal, J. H., & Manji, H. K. [2008]. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. \*Nature Reviews Drug Discovery, 7\*[5], 426–437.
- Sanacora, G. [2010]. Cortical inhibition, gamma-aminobutyric acid, and major depression: There is plenty of smoke but is there fire? \*Biological Psychiatry, 67\*[5], 397–398.
- Sanada, K., Montero-Marin, J., Barceló-Soler, A., Ikuse, D., Ota, M., Hirata, A., Yoshizawa, A., Hatanaka, R., Salas Valero, M., Demarzo, M., García Campayo, J., & Akira Iwanami, A. [2020]. Effects of mindfulness-based interventions on biomarkers and low-grade inflammation in patients with psychiatric disorders: A meta-analytic review. \*International Journal of Molecular Sciences, 21\*[7], 2484. <https://doi.org/10.3390/ijms21072484>
- Sargent, P. A., Kjaer, K. H., Bench, C. J., et al. [2000]. Brain serotonin1A receptor binding measured by positron emission tomography with [11C]WAY-100635: Effects of depression and antidepressant treatment. \*Archives of General Psychiatry, 57\*[2], 174–180.
- Scavone, A., Kadziolka, M. J., & Miller, C. J. [2020]. State and trait mindfulness as predictors of skin conductance response to stress. \*Applied Psychophysiology and Biofeedback, 45\*[3], 221-228. <https://doi.org/10.1007/s10484-020-09467-y>
- Schiele, M. A., Gottschalk, M. G., & Domschke, K. [2020]. The applied implications of epigenetics in anxiety, affective and stress-related disorders—A review and synthesis on psychosocial stress, psychotherapy, and prevention. \*Clinical Psychology Review, 77\*, 101830.

- Schuch, F. B., Vancampfort, D., Rosenbaum, S., Richards, J., Ward, P. B., Veronese, N., Solmi, M., Cadore, E. L., & Stubbs, B. [2016]. Exercise for depression in older adults: A meta-analysis of randomized controlled trials adjusting for publication bias. \*Brazilian Journal of Psychiatry, 38\*[3], 247-254.
- Seeman, T. E., McEwen, B. S., Rowe, J. W., & Singer, B. H. [2001]. Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. \*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 98\*[8], 4770–4775.
- Sehlmeyer, C., Dannlowski, U., Schöning, S., Kugel, H., Pyka, M., Pfleiderer, B., Zwitserlood, P., Schiffbauer, H., Heindel, W., Arolt, V., & Konrad, C. [2011]. Neural correlates of trait anxiety in fear extinction. \*Psychological Medicine, 41\*[4], 789-798. <https://doi.org/10.1017/S0033291710001248>
- Selye, H. [1956]. \*The stress of life\*. McGraw-Hill.
- Seymour, V. [2016]. The human–nature relationship and its impact on health: A critical review. \*Frontiers in Public Health, 4\*, 260. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2016.00260>
- Sezer, I., Pizzagalli, D. A., & Sacchet, M. D. [2022]. Resting-state fMRI functional connectivity and mindfulness in clinical and non-clinical contexts: A review and synthesis. \*Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 135\*, 104583. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104583>
- Shin, L. M., & Liberzon, I. [2010]. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. \*Neuropsychopharmacology, 35\*[1], 169-191. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.83>
- Shirata, T., Suzuki, A., Matsumoto, Y., Noto, K., Goto, K., & Otani, K. [2020]. Interrelation between increased BDNF gene methylation and high sociotropy, a personality vulnerability factor in cognitive model of depression. \*Neuropsychiatric Disease and Treatment, 16\*, 1257–1263. <https://doi.org/10.2147/NDT.S252177>
- Šimić, G., Tkalčić, M., Vukić, V., Mulc, D., Španić, E., Šagud, M., Olucha-Bordonau, F. E., Vukšić, M., & Hof, P. R. [2021]. Understanding emotions: Origins and roles of the amygdala. \*Biomolecules, 11\*[6], 823. <https://doi.org/10.3390/biom11060823>
- Singh, K. [2016]. Nutrient and stress management. \*Journal of Nutrition & Food Sciences, 6\*[4].
- Smrt, R. D., & Zhao, X. [2010]. Epigenetic regulation of neuronal dendrite and dendritic spine development. \*Frontiers in Biology, 5\*, 304–323.
- Song, H., Fang, F., Tomasson, G., Arnberg, F. K., Mataix-Cols, D., Fernández de la Cruz, L., et al. [2018]. Association of stress-related disorders with subsequent autoimmune disease. \*JAMA, 319\*[23], 2388-400.
- Sousa, N., & Almeida, O. F. X. [2012]. Disconnection and reconnection: The morphological basis of (mal) adaptation to stress. \*Trends in Neurosciences, 35\*[12], 742-751. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.08.006>

- Sterling, P., & Eyer, J. [1988]. Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology. In S. Fisher & J. Reason (Eds.), \*Handbook of life stress, cognition and health\* (pp. 629–649). John Wiley.
- Sterling, P. [2012]. Allostasis: A model of predictive regulation. \*Physiology & Behavior, 106\*[5], 5-15. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.06.004>
- Stubbs, B., Vancampfort, D., Rosenbaum, S., Firth, J., Cosco, T., Veronese, N., Salum, G. A., & Schuch, F. B. [2017]. An examination of the anxiolytic effects of exercise for people with anxiety and stress-related disorders: A meta-analysis. \*Psychiatry Research, 249\*, 102-108.
- Tang, Y. Y., Hölzel, B. K., & Posner, M. I. [2015]. The neuroscience of mindfulness meditation. \*Nature Reviews Neuroscience, 16\*[4], 213-225. <https://doi.org/10.1038/nrn3916>
- Thau, L., Gandhi, J., & Sharma, S. [2022]. Physiology, cortisol. In \*StatPearls\*. Treasure Island [FL]: StatPearls Publishing.
- Toussaint, L., Nguyen, Q. A., Roettger, C., Dixon, K., Offenbächer, M., Kohls, N., Hirsch, J., & Sirois, F. [2021]. Effectiveness of progressive muscle relaxation, deep breathing, and guided imagery in promoting psychological and physiological states of relaxation. \*Advances in Mind-Body Medicine, 35\*[4], e5924040.
- The Guardian. [2015, September 11]. Why I'm sceptical about the idea of genetically inherited trauma. Retrieved May 16, 2021, from <http://www.theguardian.com/science/blog/2015/sep/11/why-im-sceptical-about-the-idea-of-genetically-inherited-trauma-epigenetics>
- Tomiyama, A. J. [2019]. Stress and obesity. \*Annual Review of Psychology, 70\*, 703–718.
- Trifu, S. C., Trifu, A. C., Aluaş, M., Tătaru, E. M. A., & Costea, R. V. [2020]. Brain changes in depression. \*Romanian Journal of Morphology and Embryology, 61\*[2], 361-370. <https://doi.org/10.47162/RJME.61.2.06>
- Ulrich-Lai, Y. M., & Herman, J. P. [2009]. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. \*Nature Reviews Neuroscience, 10\*[6], 397-409. <https://doi.org/10.1038/nrn2647>
- van der Zwan, J. E., de Vente, W., Huizink, A. C., Bögels, S. M., & de Bruin, E. I. [2015]. Physical activity, mindfulness meditation, or heart rate variability biofeedback for stress reduction: A randomized controlled trial. \*Applied Psychophysiology and Biofeedback, 40\*[4], 257-268. <https://doi.org/10.1007/s10484-015-9293-x>
- Vardalaki, D., Chung, K., & Harnett, M. T. [2022]. Filopodia are a structural substrate for silent synapses in adult neocortex. \*Nature, 612\*[7940], 323-327. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05483-6>
- Vyas, A., Mitra, R., Rao, B. S. S., & Chattarji, S. [2002]. Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. \*Journal of Neuroscience, 22\*[15], 6810–6818.

- Vrijkotte, T. G., van Doornen, L. J., & de Geus, E. J. [2000]. Effects of work stress on ambulatory blood pressure, heart rate, and heart rate variability. \*Hypertension, 35\*[4], 880–886.
- Wang, H. Q., Wang, Z. Z., & Chen, N. H. [2021]. The receptor hypothesis and the pathogenesis of depression: Genetic bases and biological correlates. \*Pharmacological Research, 167\*, 105542. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105542>
- Wielgosz, J., Goldberg, S. B., Kral, T. R. A., Dunne, J. D., & Davidson, R. J. [2019]. Mindfulness meditation and psychopathology. \*Annual Review of Clinical Psychology, 15\*, 285–316. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-021815-093423>
- Woo, E., Sansing, L. H., & Datta, S. [2021]. Chronic stress weakens connectivity in the prefrontal cortex: Architectural and molecular changes. <https://doi.org/10.1177/24705470211020388>
- Wu, Z. [2001]. Epidemiological studies on the relationship between psychosocial factors and cardiovascular disease. \*Zhongguo yi xue ke xue yuan xue bao. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 23\*[1], 73–77.
- Yaribeygi, H., Panahi, Y., Sahraei, H., Johnston, T. P., & Sahebkar, A. [2017]. The impact of stress on body function: A review. \*EXCLI Journal, 16\*, 1057–1072. <https://doi.org/10.17179/excli2017-480>
- Yim, J. [2016]. Therapeutic benefits of laughter in mental health: A theoretical review. \*Tohoku Journal of Experimental Medicine, 239\*[3], 243–249.
- Yue, W. L., Ng, K. K., Koh, A. J., Perini, F., Doshi, K., Zhou, J. H., & Lim, J. [2023]. Mindfulness-based therapy improves brain functional network reconfiguration efficiency. \*Translational Psychiatry, 13\*[1], 345. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02642-9>
- Zannas, A. S., & Chrousos, G. P. [2017]. Epigenetic programming by stress and glucocorticoids along the human lifespan. \*Molecular Psychiatry, 22\*[5], 640–646. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.35>
- Züst, M. A., Colella, P., Reber, T. P., Vuilleumier, P., Hauf, M., et al. [2015]. Hippocampus is place of interaction between unconscious and conscious memories. \*PLOS ONE, 10\*[3], e0122459. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122459>

