

**EFFECTOS DE SITUACIONES ESTRESANTES SOBRE LOS NIVELES DE
CORTISOL SALIVAR EN ADULTOS DE 19 A 60 AÑOS - REVISIÓN NARRATIVA**

María Stella Niño Ochoa

María Victoria Salazar Barrios

María Alejandra Zúñiga Jiménez

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

Pregrado en Medicina

Bogotá

2021

**EFFECTOS DE SITUACIONES ESTRESANTES SOBRE LOS NIVELES DE
CORTISOL SALIVAR EN ADULTOS DE 19 A 60 AÑOS - REVISIÓN**

NARRATIVA

María Stella Niño Ochoa

María Victoria Salazar Barrios

María Alejandra Zúñiga Jiménez

Director: Edgar Antonio Ibáñez Pinilla

Trabajo de Grado para Optar por el Título de Médico Cirujano

**Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Pregrado en Medicina
Bogotá
2021**



La Universidad El Bosque no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

AGRADECIMIENTOS

Agradecer, en primera instancia a nuestro tutor durante el proceso de realización, el Doctor Edgar Antonio Ibáñez, por su orientación y determinación para llevar a cabo el presente documento. En segunda instancia queremos agradecer a la Universidad El Bosque por proveernos las herramientas para hacer de este trabajo posible.

DEDICATORIA

A Dios por permitirnos esta oportunidad, a nuestros padres quienes siempre nos han apoyado en este proceso, desde la toma de la decisión hasta el apoyo diario y sobre todo a la Universidad el Bosque, por ser nuestra alma mater, quienes nos han guiado para convertirnos en el sueño que siempre tuvimos y en lo que somos y seremos más adelante.

DICCIONARIO DE SIGLAS

- ACTH: Hormona adrenocorticotropa
- CBG: Globulina transportadora de corticosteroides
- CRH: Hormona liberadora de corticotropina
- GABA: Ácido gamma-aminobutírico
- Gh: Hormona del crecimiento
- GRs: Glucocorticoides
- MIST: Prueba de detección Memory for Intentions
- MRs: Mineralocorticoides
- OMS: Organización mundial de la salud
- PVN: Núcleo paraventricular
- SNC: Sistema nervioso central
- SNP: Sistema nervioso parasimpático
- TSST: Trier Social Stress Test
- VIH: Virus inmunodeficiencia adquirida

Tabla de contenido

Resumen	8
Abstract	9
0.Introducción	10
1. Planteamiento del problema	11
1.1. Pregunta de investigación	13
2. Justificación	14
3. Objetivos	15
3.1. <i>Objetivo general</i>	15
3.2. <i>Objetivos específicos</i>	15
4. Marco teórico	16
4.1. <i>Marco Conceptual</i>	16
4.1.1. <i>Definición de estrés</i>	16
4.1.2. <i>Tipos de estrés</i>	16
4.1.3. <i>Fases del estrés</i>	18
4.1.4. <i>Factores de riesgo del estrés</i>	18
4.1.5. <i>Neuroanatomía</i>	19
4.1.6. <i>Fisiopatología del estrés</i>	19
4.1.7. <i>Neurotransmisores y estrés</i>	23
4.1.8. <i>Inductores de estrés</i>	24
4.2. <i>Estado del Arte</i>	26
5. Metodología	28
6. Aspectos éticos y legales	32
7. Resultados	33
7.1. <i>Generalidades</i>	33
7.2. <i>Inductores de estrés utilizados en cada grupo experimental de los artículos</i>	33
7.3. <i>Niveles de cortisol frente a la inducción de estrés.</i>	36
8. Discusión	43
9. Conclusiones	46
10. Recomendaciones	46

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Antecedentes de estudio	14
Tabla 2. Descripción sobre métodos de inducción de estrés agudo	22
Tabla 3. Niveles de cortisol frente a la inducción de estrés	25

LISTA DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Valores de cortisol post inducción de estrés	29
Gráfica 2. Valores de cortisol pre y post inducción de estrés	30
Gráfica 3. Valores de cortisol pre y post inducción en grupo control	30

Resumen

OBJETIVO: describir los cambios en el cortisol frente a situaciones estresantes en personas de 19 a 60 años.

METODOLOGÍA: se realizó una revisión narrativa en PubMed, ProQuest y Embase, sobre los efectos del estrés en el sistema nervioso central. Se seleccionaron 5 ensayos clínicos publicados entre 2010 a 2020, cuya población estaba entre los 19 y 60 años, no padecían de patologías de base y fueron sometidos a un protocolo de inducción de estrés. Posterior a esto se realizó la comparación entre los niveles de cortisol salivar obtenidos al iniciar y terminar la inducción de estrés en los artículos.

RESULTADOS: El promedio en situaciones de control o placebo el nivel de cortisol salivar fue de 3.025 ng/mL mientras que en las intervenciones fue de 5ng/mL. Además de que se presenta un mayor impacto en los niveles de cortisol salivar post inducción en las intervenciones con el protocolo del TSST que con los otros protocolos.

CONCLUSIÓN: Se evidenció que la exposición a situaciones estresantes aumenta los niveles de cortisol salivar de manera significativa con respecto al cortisol basal. Además de que los hombres tienen una respuesta más fuerte del eje hipófisis - hipotálamo - suprarrenal a las situaciones estresantes comparados con las mujeres.

PALABRAS CLAVE: Hidrocortisona, Protocolos Clínicos, Sistema Nervioso, Sistema Hipotálamo-Hipofisario, Neurobiología

Abstract

OBJECTIVE: To describe the changes in cortisol when faced with stressful situations in people aged 19 to 60 years.

METHODOLOGY: a narrative review was carried out in PubMed, ProQuest and Embase, on the effects of stress on the central nervous system. Five clinical trials published between 2010 and 2020 were selected, whose population was between 19 and 60 years old, did not suffer from underlying pathologies and were subjected to a stress induction protocol. After this, a comparison was made between the salivary cortisol levels obtained at the beginning and end of stress induction in the articles.

RESULTS: Salivary cortisol levels in control or placebo situations averaged 3,025 ng / mL while in interventions it was 5ng / mL. In addition, there is a greater impact on post-induction salivary cortisol levels in the interventions with the TSST protocol than with the other protocols.

CONCLUSION: It was evidenced that exposure to stressful situations increases salivary cortisol levels significantly with respect to baseline cortisol. In addition, men have a stronger response from the pituitary - hypothalamus - adrenal axis to stressful situations compared to women.

KEY WORDS: Hydrocortisone, Clinical Protocols, Nervous System, Hypothalamo-Hypophyseal System, Neurobiology

0.Introducción

La palabra “estrés” se utiliza para indicar la respuesta del organismo frente a un estímulo o un agente nocivo al cual se le conoce como “estresor” o “estresante”. Aunque hoy en día el estrés tiene una connotación negativa, su presencia no siempre está asociada a algo perjudicial. El cuerpo humano tiene una respuesta fisiológica al estrés dado a que este produce cambios a largo y a corto plazo en los diferentes sistemas, los cuales permiten adaptarse ya sea a los estímulos físicos como a los psicológicos. Pero, cuando la intensidad o la duración de estos estímulos exceden ciertos límites pueden producirse cambios patológicos como respuesta al estrés o exacerbar enfermedades preexistentes.

El estrés es un problema frecuente en la sociedad actual el cual diariamente debemos enfrentar ya sea en situaciones del día a día o durante periodos prolongados. Ante las situaciones estresantes el organismo reacciona al estímulo estresor mediante la activación de una cascada de alerta en el sistema nervioso, en el sistema endocrino y en el sistema inmune, evocando reacciones neuroendocrinas las cuales llevan al cerebro a un estado de alerta. Coloquialmente se conoce al cortisol como la “hormona del estrés” debido a que esta es la hormona principalmente liberada por el organismo frente a situaciones estresantes por lo cual en la presente revisión se busca describir los cambios en el cortisol frente a situaciones estresantes en personas de 19 a 60 años.

El mecanismo mediante el cual se elevan los niveles de cortisol frente al estrés es conocido y ha sido estudiado desde hace mucho tiempo, pero son pocos lo que se han dedicado a estudiar en sí de manera sistemática y experimental el efecto de situaciones estresantes frente a los niveles de cortisol, lo cual nos llamó la atención y dirige la revisión a describir dichos cambios en el cortisol.

1. Planteamiento del problema

El estrés se define como un estímulo puntual, que puede ser agresivo o no y puede ser percibido como amenazante para la homeostasis, lo cual nos lleva al año 2000 en donde según Andrew Steptoe el cuerpo humano tiene una respuesta al estrés manifestada en cuatro dominios: la fisiología, el comportamiento, la experiencia subjetiva y la función cognitiva.¹ El estrés activa un conjunto de reacciones que implican respuestas conductuales y fisiológicas tanto a nivel neuronal, metabólico y neuroendocrino, que permiten responder al estresor de la manera más adaptada posible.

El estrés psicosocial se define como los cambios psicológicos y fisiológicos generados por la exposición de acontecimientos que generan la vivencia de ansiedad que pueden variar en cada individuo, se toma como ejemplo situaciones que pueden generar este tipo de estrés cómo lo son: eventos imprevistos, miedos, incertidumbre, acontecimientos de pérdidas, falta de descanso o relajación y una vida cotidiana excesivamente llena de estímulos. Dichos ejemplos son situaciones comunes por las cuales la mayoría de los individuos se ha tenido que enfrentar al menos una vez en el transcurso de su vida. ²

Existe una relación entre el estrés y el cortisol, ya que el cortisol es la principal hormona que se libera en el torrente sanguíneo en respuesta al estrés y se toma cómo el principal marcador que nos puede evidenciar el estímulo generado por la situación estresante. El cortisol es una hormona esteroidea sintetizada en la glándula suprarrenal cuyos niveles aumentan en respuesta a situaciones que generan estrés, esta hormona es liberada en el torrente sanguíneo acompañado de una proteína transportadora, junto con un nivel bajo de glucocorticoides. Posee diversas funciones que se manifiestan en los diferentes sistemas del cuerpo, todo en conjunto generando una respuesta

fisiológica ante el estrés, descrita por Hans Selye con respecto al Síndrome de Adaptación General (GAS).

La síntesis del cortisol se realiza mediante la activación del eje hipotálamo-pituitaria- adrenal (HPA), su liberación en las glándulas adrenales se genera simultáneamente con la liberación de glucosa al torrente sanguíneo, cuya función es administrar la suficiente energía a las fibras musculares generando un cambio de un metabolismo anabólico a uno catabólico con el fin de resolver la situación de “alarma” a la cual se ve expuesta el individuo. Por lo cual, una vez resuelto el desafío, los niveles de cortisol regresan a su estado basal.³ Teniendo en cuenta lo anterior esto hace querer investigar qué ocurre con los niveles de cortisol cuando una persona enfrenta una situación estresante, la literatura nos dice que estos niveles aumentan por lo que se busca indagar los posibles protocolos utilizados para simular las situaciones estresantes en individuos sanos e indagar si estas tienen efectos significativos sobre los niveles de cortisol.

Adicionalmente a los efectos ya mencionados debemos saber que en el SNC se genera una adaptación efectiva a las situaciones, aumentando o potenciado las funciones cognitivas y consolidando la memoria por lo que, en futuras situaciones similares, la persona podría adelantarse en su respuesta ante la situación basado en su memoria, esto se genera cuando la respuesta al estrés es adecuada pero cuando no es así y se satura la actividad del sistema nervioso central, está sobre actividad del eje provocaría efectos desadaptativos, generando un deterioro cognitivo o hasta el punto de desarrollar psicopatologías asociadas a estrés.⁴ Por lo cual se debe de tener en cuenta a la hora de evaluar los efectos de las situaciones estresante sobre los niveles de cortisol basal de cada persona.

1.1. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los cambios en los niveles de cortisol frente a situaciones estresantes en personas entre 19 a 60 años?

2. Justificación

El estrés es una enfermedad emergente que cada año incrementa y que se identifica de manera distinta tanto en mujeres como en hombres, la sociedad actual se desenvuelve en un entorno caótico, en el cual día a día nos vemos sometidos a situaciones que nos generan estrés, ya sean estas situaciones de corta duración o una repetición de sucesos estresantes constantes las cuales generan un impacto en el cuerpo.

Dado a que es evidente la asociación el estrés y las diversas enfermedades que conlleva, si bien el estrés per se con causa alguna enfermedad en concreto es un coadyuvante de las complicaciones que conlleva el estar estresado de manera crónica. En la actualidad conocemos que el estrés agudo es útil, la tensión constante y el estado de angustia provocado por pensamientos erróneos donde nos sentimos tenazmente amenazados y presionados por factores psicosociales, como es la presión laboral, social y emocional, causan cambios importantes en la actividad de diferentes sistemas a nivel endocrino e inmune.⁵ Por esto consideramos importante que a través de la investigación se exploren los impactos que las situaciones de estrés agudo tienen sobre personas sanas y así contribuir a la investigación de las implicaciones del estrés psicosocial que se ha realizado buscando mejorar la calidad de vida de las personas.

Por esta razón, esperamos que a través de la información recopilada en la presente revisión se pueda generar un impacto en la población diana y estudiantes del área de la salud ampliando sus conocimientos acerca de los efectos que puede generar una exposición aguda a una situación estresante frente a los niveles de cortisol.

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

- 3.1.1. Describir los cambios en el cortisol frente a situaciones estresantes en personas de 19 a 60 años

3.2. Objetivos específicos

- 3.2.1. Describir las características generales de los artículos revisados.
- 3.2.2. Caracterizar los inductores de estrés utilizados en cada grupo experimental de los artículos.
- 3.2.3. Determinar los cambios en niveles de cortisol al inicio y posterior a la inducción de estrés.

4. Marco teórico

4.1. Marco Conceptual

4.1.1. Definición de estrés

El estrés cuenta con múltiples definiciones, según la OMS el estrés es “el conjunto de reacciones fisiológicas que prepara al organismo para la acción”⁶ lo que hace referencia a un sistema de alerta que nuestros cuerpos necesitan para poder sobrevivir. También según la Asociación Psicológica Americana se define el estrés como cualquier “experiencia emocional molesta que venga acompañada de cambios bioquímicos, fisiológicos y conductuales predecibles.”⁷

Un estresor es un estímulo, ya sea interno o externo, que actúa activando el eje hipotalámico pituitario suprarrenal y el sistema nervioso simpático, produciendo así un cambio fisiológico. La exposición a largo plazo a los factores estresantes puede causar depresión, trastorno de estrés postraumático y trastornos de ansiedad. El grado de control conductual que un individuo tiene sobre un factor estresante a menudo determina la consecuencia de ese factor estresante y desempeña un papel clave en el desarrollo de comportamientos patológicos después de un evento traumático. Sin olvidar que la potencia para hacer frente a los estresores es un requisito fundamental para la supervivencia. El cerebro es el objetivo de diferentes factores estresantes debido a su alta sensibilidad a las condiciones degenerativas inducidas por el estrés. El tejido cerebral está formado por grandes cantidades de ácido graso poliinsaturado, lo que lo hace vulnerable a los ataques de radicales libres.⁸

4.1.2. Tipos de estrés

4.1.2.1. Tipos de estrés con base a su duración

4.1.2.1.1. Estrés agudo

Es el tipo de estrés más común, se considera que este surge a partir de las experiencias y las presiones que viven las personas en un pasado reciente pero también de las presiones y exigencias del futuro que se aproxima. Este tipo de estrés puede ser positivo cuando es en cantidades pequeñas, pero puede resultar agotador cuando se presenta en altas cantidades. Sin embargo, dado a su corta duración no ocasiona daños mayores a largo plazo. Este tipo de estrés se ve caracterizado por ciertos síntomas que se consideran comunes como: Agonía emocional haciendo referencia una combinación de enojo o irritabilidad, ansiedad y depresión, Problemas musculares que incluyen cefalea, dolor de espalda, dolor en la mandíbula y las tensiones musculares que derivan en desgarramiento muscular y problemas en tendones y ligamentos, problemas estomacales e intestinales como acidez, flatulencia, diarrea, estreñimiento y síndrome de intestino irritable y sobreexcitación pasajera que deriva en elevación de la presión sanguínea, taquicardia, sudoración de las palmas de las manos, palpitaciones, mareos, migrañas, manos o pies fríos, disnea, y dolor en el pecho.⁸

4.1.2.1.2. *Estrés agudo episódico*

Este tipo de estrés se presenta en aquellas personas que tienen estrés agudo con frecuencia. Por lo general se considera que son personas que “asumen muchas responsabilidades, tienen demasiadas cosas entre manos y no pueden organizar la cantidad de exigencias autoimpuestas ni las presiones que reclaman su atención”⁹. El estrés agudo episódico se caracteriza por síntomas de sobre agitación prolongada como lo son cefaleas intensas y persistentes, la presencia de hipertensión y dolor torácico.

4.1.2.1.3. *Estrés crónico*

Se considera como el estrés agotador y desgastante que “destruye al cuerpo, la mente y la vida”.⁸ Según lo establecido por la asociación americana de psicología este tipo de estrés surge de las exigencias y presiones implacables durante episodios que parecen interminables. Por otra parte, algunos tipos de estrés crónico son consecuencia de experiencias de la infancia que la persona

interioriza y que de cierta manera permanecen como recuerdos dolorosos en el día a día de la persona.

4.1.3. *Fases del estrés*

Según el médico Hans Selye ¹⁰ el Síndrome de Adaptación General está basado en la respuesta del organismo frente a situaciones de estrés ambiental distribuida en tres fases. Primero es la fase de estrés en donde ante la percepción de una posible situación estresante el cuerpo humano desarrolla cambios tanto fisiológicos como psicológicos que le aportan a la persona la forma de enfrentarme a dicha situación. El hecho de que la persona obtenga las aptitudes para enfrentar la situación proviene de factores externos como el “estímulo ambiental, los factores de la persona, el grado de amenaza percibido, el grado de control sobre el estímulo, la presencia de otros estímulos ambientales que influyen sobre la situación entre otras situaciones”¹⁰.

La segunda fase del estrés es la fase de resistencia la cual es una fase de adaptación en la cual se desarrollan procesos fisiológicos, emocionales, cognitivos y comportamentales con el fin de permitirle a la persona manejar la situación de estrés de la forma menos dañina posible para la persona afectada. Aunque el hecho de que se produzca la adaptación, esto no significa que no sea completamente perjudicial para la persona dado que puede afectar el organismo de dicha persona ocasionando “disminución de la resistencia general del organismo, disminución del rendimiento de la persona, menor tolerancia a la frustración o presencia de trastornos fisiológicos más o menos permanentes y también de carácter psicosomático”¹⁰. La tercera y última fase del estrés descrita según Hayley es la fase de agotamiento la cual se produce si la segunda fase no es efectiva, en esta fase los trastornos fisiológicos, psicológicos o psicosociales tienden a ser crónicos o irreversibles.

4.1.4. Factores de riesgo del estrés

Se pueden dividir en psicológicos donde encontramos tendencia a la ansiedad, forma de pensar y personalidad y ambientales como la presión social, frustración, cambios a nivel general, no conseguir objetivos planeado, interrupciones bruscas, relaciones sociales complicadas o fallidas.

4.1.5. Neuroanatomía

La neuroanatomía es la ciencia dedicada al estudio de la anatomía del sistema nervioso, es decir, su estructura y organización ¹¹, la cual es compleja dado a que el sistema nervioso (SN) está estructurado por partes muy complejas y especializadas como son el encéfalo, la médula espinal y los nervios que tiene como función controlar y regular los demás órganos y sistemas, coordinando su interrelación y la relación de estos con el medio externo, haciendo que se logre captar cambios en el medio interno y externo, evaluar la información y responder a través de cambios, así como se da ante una respuesta estresora.

Es importante tener en cuenta que del sistema nervioso descienden dos ramas principales que establecen una división neuroanatómica estructural que separa el SN en Sistema Nervioso Central (SNC) y Sistema Nervioso Paraxial o Periférico (SNP).¹² Del SNC se debe conocer que este consiste en el Encéfalo, la Médula Espinal, los nervios craneales I y II y los núcleos segmentados en la médula espinal. Mientras que el SNP consiste en los nervios craneales y espinales, así como los ganglios que se encuentran asociados a estos.¹²

4.1.6. Fisiopatología del estrés

El organismo constantemente se encuentra sometido a pequeños niveles de estrés que funcionan como un estímulo, estos estresores, desencadenan diferentes reacciones a nivel molecular y celular que generan una respuesta fisiológica según la demanda. Entre los diferentes mecanismos de respuesta ante el estrés se encuentran involucrados varios sistemas como lo son, el sistema

endocrino, neurológico e inmune. Cada uno de estos y en conjunto generan ciertas respuestas fisiológicas como: la activación del eje hipotálamo-hipófisis- adrenal, la activación del sistema nervioso simpático, o la respuesta de enfrentamiento o huida. Cada una de estas respuestas, se pueden desencadenar en ciertas situaciones que requieran de una mayor demanda, se dan en determinada situación de estrés, lo cual es fisiológico, sin embargo, cuando el organismo se mantiene en un estado de estrés crónico se pueden desencadenar diferentes patologías.¹³

Por otro lado, el componente esencial en la fisiología del estrés es el cortisol, una hormona glucocorticoide, sintetizada a partir de colesterol que se almacena en la corteza suprarrenal, cuya liberación al plasma es mediada bajo el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, su forma inactiva, cortisona, es activada por la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa.

El primer paso para aumentar la actividad del cortisol es la interacción de la hormona con sus receptores CRH-R1 y CRH-R2. CRH-R1, es el receptor clave para que se produzca la liberación de ACTH durante una situación de estrés y se expresa ampliamente en el cerebro de los mamíferos. CRH-R2 se expresa principalmente en tejidos periféricos. La activación del eje hipotálamo-hipófisis- adrenal, provoca la liberación de la hormona CRH (hormona liberadora de corticotropina) de las neuronas en el núcleo paraventricular del hipotálamo, el cual es el integrador final de la respuesta al estrés, La CRH actúa sobre la glándula pituitaria para provocar la liberación de la ACTH, está estimula la corteza suprarrenal para secretar cortisol y hormonas glucocorticoides en la circulación.¹³

Una vez presente en torrente sanguíneo, el cortisol tiene una vida media de entre 60 y 90 minutos y puede encontrarse en tres estados: libre en un 5-6 %; unido a la albúmina en un 4-5 %, y en un

90% ligado a la proteína transcortina, también conocida como globulina transportadora de corticosteroides (CBG). El cortisol no unido es biológicamente activo.

Este cortisol, genera una retroalimentación negativa, el cortisol liberado inhibe su propia síntesis inhibiendo la liberación y síntesis de ACTH y de CRH, por lo cual se puede decir que esta hormona genera un efecto antiestrés, desactivando los procesos fisiológicos provocados por la situación estresante cuando el individuo ha encontrado una respuesta adaptativa buena.

Mecanismos de retroalimentación negativa del cortisol

- Retroalimentación rápida: esta aumentara rápidamente los niveles de cortisol, pero no dura más de 10 minutos normalmente.
- Retroalimentación intermedia: Tiene una duración de varias horas, mientras se disminuye la secreción de CRH y ACTH.¹³
- Retroalimentación lenta: Duración de días, se produce una disminución de la secreción de CRH y ACTH prolongadamente, lo cual conduce a la ausencia de su secreción y esto genera una atrofia de las glándulas suprarrenales. La retroalimentación lenta e intermedia implica dos tipos de receptores: mineralocorticoides y glucocorticoides, los primeros se encuentran localizados principalmente en el sistema límbico y tienen una gran afinidad por la aldosterona y los glucocorticoides, estos controlan la inhibición tónica de la secreción basal de glucocorticoides. Los receptores glucocorticoides se encuentran ampliamente distribuidos en el SNC y estos están involucrados cuando los niveles circulantes de glucocorticoides aumentan, con el fin de inhibir la respuesta de la CRH y ACTH.⁹

Los Mecanismos de respuesta ante el estrés se llevan a cabo en tres fases:

1. Recepción del agente estresor y recepción de las situaciones reconocidas por el tálamo.

2. Reconocimiento de la reacción al estrés por medio del córtex prefrontal y el sistema límbico teniendo en cuenta “los recuerdos” en comparación con la situación nueva a la que se esté enfrentando, para lograr la respuesta en función de la experiencia.⁵
3. Respuesta del organismo memoria emocional por medio de la amígdala y memoria explícita por medio del hipocampo. Esta respuesta pone en juego el complejo hipotálamo-hipofisario, así como la formación reticular y el locus ceruleus.⁵

El síndrome general de adaptación se caracteriza también por tres fases iniciando con una fase de alerta en la cual durante la exposición a un estresor el hipotálamo responde estimulando las glándulas suprarrenales para que se dé la excreción de la adrenalina y la noradrenalina, para que se lleve a cabo la liberación de energía para situaciones de urgencia ocasionando diferentes respuestas en el cuerpo como aumento de la frecuencia cardiaca, aumento del estado de alerta y la vasodilatación. ¹³

Está seguida de la fase defensa o resistencia la cual se activa solamente si la situación de urgencia o de estrés permanece en el tiempo. Las glándulas suprarrenales específicamente en la zona fasciculada secretan una hormona complementaria que sería el cortisol. En este caso para mantener niveles séricos adecuados de glucosa para la nutrición de los distintos órganos como lo son el músculo, el cerebro y el corazón. La adrenalina se encarga de dar la energía de urgencia y el cortisol se encarga de renovar la reserva necesaria para “soportar” la exposición al estrés. Finalizando con la fase de agotamiento o relajamiento la cual en caso de que la situación persista o se prolongue, se evidencia una alteración hormonal de forma crónica ya acompañada de consecuencias psiquiátricas y orgánicas. Si el organismo se expone por más tiempo, y el cuerpo se

agota las hormonas que comienzan a secretarse son ineficaces y se acumulan en el torrente sanguíneo y afectan otros sistemas.¹³

4.1.7. *Neurotransmisores y estrés*

Ácido gamma-aminobutírico: es un importante neurotransmisor inhibitorio en el SNC, es responsable de múltiples funciones fundamentales, incluidas la percepción, el aprendizaje, la atención y la cognición. Se sabe que este neurotransmisor inhibitorio, en las condiciones fisiológicas, mantiene el equilibrio con el neurotransmisor excitatorio, glutamato. Un mecanismo homeostático que regula el nivel de GABA, glutamato y glutamina funciona entre las neuronas y los astrocitos para mantener el equilibrio inhibitorio excitatorio al involucrar sus enzimas metabolizadoras asociadas.

Se ha demostrado que los niveles de GABA disminuyen en respuesta al estrés crónico, efecto causado por el aumento en el nivel basal de glucocorticoides, que promueve la acción de los mineralocorticoides (MRs) y especialmente los glucocorticoides (GRs) que modifican la conexión neuroanatómica del circuito, sobretodo en su integración en el núcleo paraventricular (PVN). En este núcleo se evidencia la disminución en la amplitud de corrientes inhibitorias postsinápticas miniaturas dependientes de GABA. Además, se muestra disminución en la síntesis de las subunidades del receptor GABAA. Estos hechos explicarían parcialmente el aumento en la actividad basal.¹⁴

Glutamato: El efecto temprano de los GCs genera un aumento en la frecuencia de las corrientes postsinápticas en el hipocampo, esto genera un aumento en la producción de vesículas que contienen glutamato. El glutamato cumple un papel principal como neurotransmisor excitatorio, cabe resaltar la ubicación de neuronas excitatorias alrededor del núcleo paraventricular de la hipófisis, este neurotransmisor participa en el desarrollo del cerebro, aprendizaje, memoria y

plasticidad sináptica. La alteración del sistema glutamatérgico es un componente central para el inicio y la progresión de varios trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos.¹⁵

Norepinefrina: Un episodio agudo de estrés resulta en la liberación de monoaminas, especialmente la noradrenalina, dicha liberación puede durar aproximadamente una hora (dependiendo de la cantidad liberada), esta permite que el sujeto genere una respuesta eficaz frente al evento estresante.¹⁵

4.1.8. *Inductores de estrés*

4.1.8.1. Trier Social Stress Test

El Trier Social Stress Test (TSST) consiste principalmente en un periodo de anticipación (10 minutos) y un periodo de prueba (10 minutos), en el que los sujetos deben pronunciar un discurso libre y realizar aritmética mental frente a una audiencia. en el que los sujetos deben pronunciar un discurso libre y realizar aritmética mental frente a una audiencia.

En diversos estudios se ha encontrado que este protocolo induce cambios considerables en la concentración de ACTH, cortisol (suero y saliva), GH, prolactina, así como aumentos significativos en la frecuencia cardíaca por lo cual el TSST puede servir como herramienta para la investigación psicobiológica.¹⁶

En el procedimiento estándar de TSST, los participantes participan en un escenario de juego de roles, cuya característica más común es imaginar que han solicitado un trabajo de su elección o en algunos casos un trabajo preespecificado, y después de un breve periodo de preparación estos deben presentar a un panel de “miembros del comité” por qué creen que son el mejor candidato para el puesto en particular. Después de esta tarea a los participantes se les asigna una tarea aritmética mental sorpresa. “La realización de cada tarea frente a un panel de miembros del comité introduce

el elemento de amenaza social-evaluativa que se ve reforzada por el hecho de que su desempeño se graba en video y voz (supuestamente para un análisis más profundo), y se informa al participante que el comité es experto en análisis de comportamiento y que los miembros del comité están capacitados para retener cualquier tipo de participación social o retroalimentación positiva; no sonríen ni asienten con la cabeza, y se apegan estrictamente a las instrucciones y respuestas escritas".¹⁷

Esta prueba incorpora una serie de elementos de incontrolabilidad a lo largo del procedimiento dado que los participantes no saben cuál es su tarea hasta 3 a 10 minutos, según el protocolo que se aplique, antes de realizarla. Los participantes tienen un período de tiempo muy corto para prepararse para la tarea, el componente aritmético mental es completamente inesperado y los miembros del comité no responden a ningún intento de participación social.¹⁷

4.1.8.2. MIST

La prueba de detección Memory for Intentions (MIST) se diseñó para ser una medida clínica relativamente breve de ProM (memoria prospectiva) en poblaciones clínicas. El MIST permite comparar el rendimiento con señales basadas en eventos y basadas en el tiempo. También tiene algunos elementos con un período de retraso corto (2 minutos) y otros con un período de retraso largo (15 minutos). Contiene elementos que requieren una respuesta verbal, así como elementos que requieren una respuesta de acción.¹⁸

El MIST se ha utilizado ahora en estudios de envejecimiento normal, así como en una variedad de poblaciones clínicas, incluidas personas con lesión cerebral traumática, personas con infección por VIH y personas con esquizofrenia. Se ha encontrado que las propiedades psicométricas del MIST son aceptables. Los datos de cada una de las poblaciones clínicas a las que se les ha administrado el MIST demuestran una buena especificidad y sensibilidad de la medida, así como la

capacidad de comenzar a hacer comparaciones sobre diferentes patrones de desempeño entre tipos de enfermedades.¹⁸

4.2. Estado del Arte

La neurobiología del estrés ha sido estudiada en diversas ocasiones de diferentes maneras en diversos países, ya que el estrés se ha convertido en un factor muy importante que influye en el rendimiento de la cotidianidad y consigo trae consecuencias que pueden ser favorables, hasta cierto punto o pueden perjudicar de una manera crónica generando un mayor riesgo de desarrollar enfermedades tanto psicológicas como físicas a continuación se expondrán varios artículos ¹⁹⁻²² que están relacionados con el estudio de la neurobiología del estrés:

Tabla 1. Antecedentes de estudio

Artículos	Objetivo general	Categorías o variables	Instrumentos de recolección de la información	Resultados
Effectiveness of Stress-Reducing Interventions on the Response to Challenges to the Immune System: A Meta-Analytic Review/ Schakel L, et al./ 2019 (16)	Proporcionar una descripción concisa de la eficacia de las intervenciones psicológicas para reducir el estrés en la activación de las respuestas inmunitarias tanto en sujetos sanos como en pacientes.	Desafíos psicofisiológicos Intervenciones psicológicas para reducir el estrés Sistema inmunitario	Se realizó una búsqueda sistemática utilizando las bases de datos PubMed, EMBASE y PsychInfo hasta el 26 de enero de 2017. Los términos de búsqueda incluyeron Medical Subject Headings (MeSH) y palabras de title / abstract (tiab) como calificadores, clasificados en 3 categorías: stress-reductor intervenciones psicológicas, función inmunológica y desafíos relacionados con el sistema inmunológico y psicofisiológicos. Todas las referencias recuperadas se cargaron en Endnote y 2 revisores independientes (L.S. y P.C.) examinaron los títulos, resúmenes y, posteriormente, los textos completos cuando fue apropiado con respecto a la elegibilidad y relevancia del estudio. Además, se realizaron búsquedas en las listas de referencias de los estudios incluidos en busca de posibles estudios elegibles.	Se encontró un efecto de pequeño a mediano para los efectos de las intervenciones psicológicas sobre la optimización de la función inmunológica. Si bien los efectos más importantes se encontraron para el desafío inmunológico in vivo; especialmente en estudios que incorporaron pruebas cutáneas y cicatrización de heridas, los estudios que incorporaron desafíos psicofisiológicos y estimulaciones inmunológicas in vitro sugieren de manera similar respuestas inmunes óptimas entre quienes reciben intervenciones para reducir el estrés.

<p>Evidence of perceived psychosocial stress as a risk factor for stroke in adults: a meta-analysis Booth, J, et al/ 2015 (17)</p>	<p>Evaluar la asociación entre estrés psicosocial percibido y accidente cerebrovascular, y para aclarar los riesgos diferenciales asociados con los tipos de accidente cerebrovascular y subcomponentes del estrés percibido</p>	<p>Estrés, psicológico Accidente cerebrovascular Factor de riesgo</p>	<p>Búsquedas sistemáticas de artículos publicados indexados en MEDLINE, EMBASE, CINAHL, PsycInfo y Cochrane Base de datos de revisiones sistemáticas entre 1980 y junio 2014 se llevaron a cabo utilizando una estrategia que combina títulos de materias seleccionados y palabras clave relacionadas con estrés psicosocial percibido y accidente cerebrovascular. La estrategia de búsqueda fue desarrollada para su uso en Medline y modificada para su uso en otras bases de datos. Búsqueda manual de listas de referencias y revisiones sistemáticas relevantes y directrices, también se realizaron. Los resultados se filtraron por Idioma en Inglés.</p>	<p>El metanálisis de 14 estudios (10 de cohorte, 4 de casos y controles) que incluyeron un total de 10.130 accidentes cerebrovasculares encontró una asociación positiva entre el estrés psicosocial percibido y el riesgo de accidente cerebrovascular en hombres y mujeres adultos, lo que sugiere que el estrés psicosocial percibido puede ser un factor de riesgo independiente por accidente cerebrovascular.</p>
<p>A meta-analysis of cortisol reactivity to the Trier Social Stress Test in virtual environments Helminen Emily, et al./ 2019 (18)</p>	<p>El objetivo principal de este metanálisis fue evaluar y cuantificar la eficacia de V-TSST (virtual trier social stress test) para provocar una respuesta de cortisol.</p>	<p>Cortisol V-TSST TSST Virtual reality</p>	<p>Se realizó una búsqueda en bases de datos en línea de estudios que utilizan cualquier tipo de V-TSST con las palabras clave: “realidad virtual” y (“TSST” o “Trier Social Stress Test”). Las bases de datos incluyeron: PubMed, PsycInfo, PsycArticles y MEDLINE. Todos los artículos en idioma inglés se recopilaron hasta noviembre de 2018. Esta búsqueda inicial arrojó 50 publicaciones potenciales. Luego, se revisaron las listas de referencias de estos artículos para identificar publicaciones adicionales que no se capturaron en las búsquedas iniciales en la base de datos, lo que arrojó un tamaño de muestra de 55 publicaciones.</p>	<p>Después de realizar un metanálisis de 13 estudios de V-TSST que examinan la reactividad del cortisol, existe evidencia de que V-TSST es eficaz para producir una respuesta de cortisol con efectos moderados. Los análisis secundarios se centraron en evaluar los posibles moderadores que mejoran la eficacia del V-TSST para provocar una respuesta de cortisol. El sexo, la edad y la inmersión mostraron influencias moderadoras sobre la eficacia de V-TSST. Las comparaciones del V-TSST con el TSST tradicional demostraron que el TSST tradicional era efectiva para provocar una respuesta de cortisol con un tamaño de efecto grande, sin embargo el V-TSST puede ser una alternativa prometedora a la TSST tradicional para futuras investigaciones sobre el estrés ya que se ha demostrado que provoca una respuesta de cortisol con un tamaño de efecto medio.</p>

Fuente: Autores

En los artículos anteriores se describen los resultados donde se muestran efectos del estrés en el organismo generando cambios fisiopatológicos que dan origen a diferentes patologías, por lo anterior, los objetivos de búsqueda se centraron en los efectos del estrés en el cuerpo, teniendo en cuenta los altos niveles de cortisol que genera la respuesta al estrés tanto agudo como crónico.

5. Metodología

El trabajo presentado en este documento, debido a su modalidad, podemos catalogarlo como proyecto de investigación, debido a que es un proceso de revisión científica el cual tiene como objetivo reunir información, de la que hacemos uso para presentar una revisión narrativa sobre un tema determinado.

5.1. Enfoque

La naturaleza del proyecto es una revisión narrativa, debido a que tiene como objetivo explorar, describir y discutir un determinado tema, de forma amplia, considerando múltiples factores desde un punto de vista teórico y de contexto.²²

5.2. Tipo de estudio

El presente proyecto de investigación es una revisión narrativa, pues se trata de un proceso estructurado basado en la búsqueda y evaluación crítica de diferentes estudios que den respuesta a la pregunta de investigación planteada.²³

5.3. Criterios de inclusión de la población

La población objeto a la cual se encuentra dirigido este trabajo de investigación es a hombres y mujeres entre los 18 y 60 años de edad, alrededor del mundo.

5.4. Criterios de exclusión

5.4.1. Población

5.4.1.1. Se excluirán de la revisión aquellos artículos que se hayan realizado en personas con patologías de base como Diabetes Mellitus y cancer.

5.4.2. *Tipos de estudios*

5.4.2.1. Para el presente estudio se revisaron diversos estudios de variadas características, entre los cuales destacan los ensayos clínicos y estudios observacionales de los cuales se excluyeron aquellos que incluyeran personas con patologías de base como Diabetes Mellitus y cáncer,

5.5. *Idioma*: inglés y español

5.6. *Motores de búsqueda*: PubMed, ProQuest, Embase

5.7. *Variable principal*: Stress

5.8. *Tiempo*: lapso de los años 2010 al 2020

5.9. *Estrategia de búsqueda*

5.9.1. Stress AND Neurobiology

5.9.2. Stress AND Nervous system

5.9.3. Stress effects AND central nervous system

5.9.4. Stress effects AND peripheral nervous system

5.10. *Filtros*

5.10.1. Año (2010 - 2020)

5.10.2. Humanos (PubMed, ProQuest)

5.10.3. Edad: Adulto mayor a 18 años (PubMed, Embase y ProQuest)

5.10.4. Tipo de publicación: Artículo

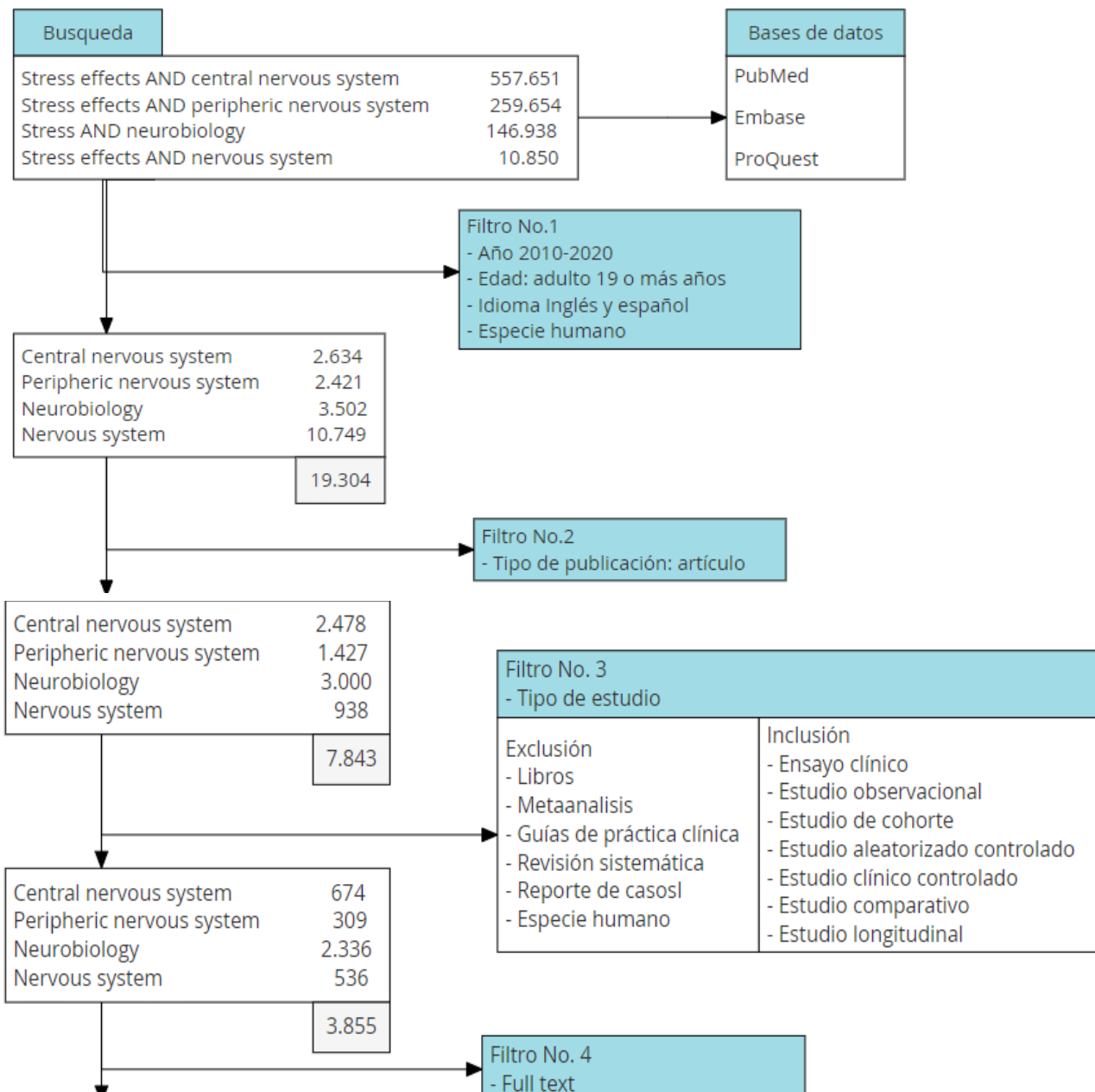
5.10.5. Tipo de estudio: Ensayo clínico, estudio observacional, estudio de cohorte, estudio aleatorizado controlado, estudio clínico controlado, estudio comparativo, estudio longitudinal.

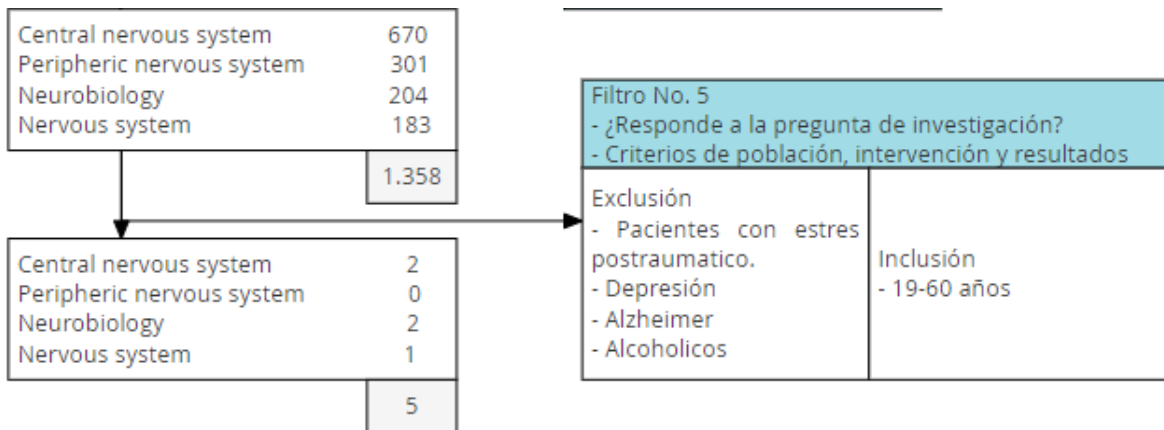
5.10.6. Full text

5.10.7. Responde a la pregunta de investigación

- 5.10.8. Criterios de población, intervención y resultados: 19-60 años,
- 5.11. *Información de los artículos*
 - 5.11.1. Anexo 2
- 5.12. *Otras estrategias de búsqueda*
 - 5.12.1. Mediante los artículos encontrados se buscó en la bibliografía otros artículos relacionados.
- 5.13. Instrumentos de recolección
 - 5.13.1. Se diseño un instrumento para buscar información de los artículos a través de la realización de una tabla destacando el título, criterios de inclusión e información de los artículos la cual se encuentra en el anexo 2
- 5.14. *Otras estrategias de búsqueda*
 - 5.14.1. Se indagaron diferentes artículos a manera de complementar la información encontrada mediante artículos dentro de los escogidos u otros encontrados en el proceso de búsqueda.

Flujograma 1. Relación de artículos según estrategia de búsqueda





6. Aspectos éticos y legales

Con base en la Resolución 8430 de 1993 de Colombia ²⁴, se determinan los aspectos éticos y legales de este trabajo de investigación. Por medio del artículo 11 el trabajo de grado en curso se establece como una investigación sin riesgo ya que el método de investigación aplicado se basa en métodos de investigación documental retrospectiva. Para la realización del presente, los autores tienen conocimiento y se rigen bajo el concepto determinado por la ley 23 de 1982 sobre el derecho de autor de las obras literarias, artísticas y científicas.²⁵

7. Resultados

7.1. Generalidades

Se obtuvieron 5 artículos (**Flujograma 1**), en las bases de datos PubMed (n=3), ProQuest (n=1) y Embase (n=1), teniendo en cuenta los diferentes criterios de búsqueda. A manera de comparación entre el total de artículos encontrados, el 80% se encontró en el idioma inglés (n=4) y el 20% en el idioma español (n=1); en cuanto a la distribución geográfica el 60% de los artículos fueron publicados en Alemania (n=3), 1 en China y 1 en Colombia. El 60% de los artículos tuvieron en cuenta para su población de estudio hombres y mujeres, mientras que el 40% restante solo tuvo en cuenta la población masculina. El 80% de los artículos son ensayos controlados aleatorizados y el 20% es un estudio observacional. (**Tabla 2**)

7.2. Inductores de estrés utilizados en cada grupo experimental de los artículos

Como inductores de estrés en los artículos utilizados se encontraron dos estrategias principales de las cuales la primera fue el Trier Social Stress Test (TSST), utilizado por 2 de los artículos, el cual es un protocolo para inducción de estrés psicológico en los participantes, el cual exigía a los participantes preparar y pronunciar un discurso y posteriormente resolver una tarea de aritmética en presencia de un comité evaluativo. Por otra parte, se encontraron 2 artículos relacionados a la inducción de estrés mediante la autoadministración de Oxitocina intranasal y posteriormente se indujo estrés psicosocial utilizando la tarea de estrés por imágenes de Montreal (MIST), donde los participantes completaron una serie de desafiantes tareas aritméticas mentales, mientras se les escaneaba. Se destaca un único artículo cuyo método de inducción de estrés fue mediante un suplemento en polvo. La tabla 2 también especifica los criterios de exclusión la cual permite resaltar que todos los participantes a estudio fueran personas sin enfermedades neurológicas ni psiquiátricas.²⁶⁻³⁰

Tabla 2. Descripción sobre métodos de inducción de estrés agudo

Autor, país, año y tipo de estudio	Población			Criterios de exclusión
	Edad y sexo	Inductor de estrés grupo 1 (n= Participantes)	Inductor de estrés grupo 2 (n= Participantes)	
Zhang et al, China, 2016. Ensayo clínico controlado aleatorizado	28 participantes de entre 18-25 años, (20.6 ± 1.9) 14 hombres y 14 mujeres	<p>Grupo relacionado</p> <p>En este ensayo los 28 participantes participaron tanto de la condición de estrés como de la condición control separados por 30 días y realizados entre la 1 p.m. y 6 p.m. para controlar variaciones diurnas de la secreción de cortisol.</p> <p>En la condición de estrés (Grupo 1) este se indujo mediante el TSST dividido en 5 minutos de preparación para una entrevista de trabajo, 5 minutos de discurso frente a una videocámara y un comité seguido de 5 minutos de una tarea de aritmética mental. En la condición control (grupo 2) Los participantes pasaron por las mismas tareas con menos procesos de evaluación social (Sin video cámara y sin comité)</p>		Fumadores, uso de sustancias psicoactivas, enfermedades cognitivas, psiquiátricas o neurológicas
Tarazona, et al / Colombia/ 2013/ Ensayo clínico controlado aleatorizado	17-24 años. 20 hombres y 18 mujeres	<p>Grupo experimental</p> <p>n= 10 hombres y 9 mujeres estudiantes de psicología</p> <p>Se realizó la inducción del estrés mediante un TSST modificado en el cual la entrevista se reemplazó por una evaluación oral sobre una temática vista en la asignatura Bases Biológicas del Comportamiento, en presencia de la docente a cargo de la asignatura, en un intento por no alterar la naturaleza del estresor. La tarea cognitiva de cálculo matemático no se modificó del protocolo original y todo el procedimiento fue filmado</p>	<p>Grupo control</p> <p>n= 10 hombres y 9 mujeres estudiantes de psicología</p> <p>Se realizó la inducción del estrés mediante un TSST versión placebo que consistía de un discurso de 5 minutos sobre una temática cotidiana (narrar una película que haya visto recientemente) y un cálculo matemático simple: sumar de 5 en 5, durante un minuto, sin ser filmados y en ausencia de un jurado o evaluador</p>	Uso de medicamentos a base de cortisol, la existencia de patologías hormonales o el consumo de sustancias psicoactivas en las 24 horas anteriores a la aplicación de la prueba.
Grimm, et al/ Alemania/	32 hombres de 21-37 años	<p>Grupo relacionado</p> <p>En este estudio los 32 participantes hicieron parte tanto del grupo de estrés en la vida temprana (ELS)</p>		Enfermedades psiquiátricas y neurológicas

2014/ Estudio observacional		<p>como del grupo control. Después de realizar la primera intervención se les dijo que la información era insuficiente y se les pidió repetir la tarea en una segunda sesión así cada participante hacia una sesión con inducción de estrés con oxitocina o placebo autoadministrado con 3 inhalaciones por fosa nasal con una dosis de 24 unidades internacionales (UI) 45 minutos antes de cada una de las dos sesiones de escaneo.</p> <p>El estrés psicológico se indujo mediante la tarea de estrés por imágenes de Montreal (MIST). El MIST utiliza un diseño de bloques y consta de desafíos aritméticos mentales que deben responderse bajo presión de tiempo. Induce estrés psicosocial utilizando elementos de incontrolabilidad y amenaza social evaluativa. El algoritmo MIST varía continuamente la dificultad de la tarea en función del rendimiento del usuario ajustando las limitaciones de tiempo por pregunta y la complejidad de los problemas aritméticos, para producir un rendimiento correcto del 45% al 50% para todas las materias. Los sujetos reciben comentarios correctos o incorrectos de la computadora después de cada pregunta de matemáticas y una barra de rendimiento muestra su rendimiento acumulado, así como el rendimiento esperado de la "asignatura promedio", que se establece artificialmente en un 80% de éxito.</p> <p>Cada sesión de exploración consistió en tres ejecuciones de 7 minutos que contenían tres condiciones de estímulo presentadas en formato de bloque: la pantalla de interfaz aritmética estática (0,5 minutos), preguntas aritméticas de control presentadas sin retroalimentación, barra de progreso o restricción de tiempo (1 minuto) y preguntas aritméticas estresantes con un límite de tiempo y una barra de progreso visible (2 min), siempre en este orden. Cada condición se presentó dos veces en cada ejecución. Después de cada ejecución de escaneo de 7 minutos, un cómplice entregó la retroalimentación verbal negativa con guión y enfatizó la necesidad de mejorar el rendimiento a través de auriculares durante aproximadamente 1 minuto. Los estímulos se presentaron a través de gafas de video.</p>	
Fan et al/ Alemania / 2015/ Ensayo	18 Hombres sanos de 21-37 años (27.8 ± 4.4)	<p>Grupos relacionados</p> <p>Los 18 participantes recibieron para autoadministración (1 dosis de 24UI) OXT (Syntocinon Spray; Novartis, Basilea, Suiza) o un</p>	Diagnóstico actual y pasado de enfermedad

controlado aleatorio		<p>placebo (PLA; solución de cloruro de sodio) por vía intranasal en dos sesiones experimentales separadas 45 minutos, antes de la exploración por resonancia magnética funcional, bajo la supervisión del experimentador. En cada sesión de exploración, los sujetos se sometieron a una medida de estado de reposo de 8 minutos, en la que se les pidió que descansaran en silencio, observaran una cruz blanca de fijación contra un fondo negro y permanecieran "relajados y despiertos". Después de cada medida de estado de reposo, se indujo estrés psicosocial utilizando la tarea de estrés por imágenes de Montreal [MIST], donde los sujetos completaron una serie de desafiantes tareas aritméticas mentales mientras se les escaneaba. Antes de que comenzara el escaneo, los sujetos completaron la versión alemana del Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo de Spielberger [STAI]. Para evaluar la ansiedad transitoria inducida por la tarea de estrés, los sujetos completaron nuevamente el Inventario de Ansiedad del Estado después de cada sesión de exploración.</p>		psiquiátrica o neurológica.
Chaborski, et al/ Alemania/ 2015/ Estudio controlado aleatorio	18-65 años. 21 mujeres y 13 hombres.	<p>Grupo Verum n= 18 Durante las 12 semanas del ensayo prospectivo, controlado y doble ciego, los participantes debían tomar una porción de suplemento (8,9 g de polvo, verum) por día resuelto en 200 ml de agua. Recibieron una instrucción detallada para el consumo de la bebida, dos horas después de la última comida (entre las 8 y las 10 pm). El cumplimiento se verificó contando la píldora en la semana cuatro, ocho y doce.</p>	<p>Grupo placebo n=6 (debido a que 2 participantes abandonaron el estudio) Durante 12 semanas tomaba una porción de placebo resuelto en 200 ml de agua.</p>	La suplementación con suplementos dietéticos o medicamentos que contienen aminoácidos, vitaminas u otros micronutrientes, terapia con fármacos antipsicóticos como tranquilizantes o antidepresivos, terapia psicológica-neurológica o psiquiátrica y diarrea aguda y crónica.

7.3. Niveles de cortisol frente a la inducción de estrés.

Teniendo en cuenta que durante cada ensayo clínico se tomaron muestras de cortisol salivar en diferentes tiempos (T) para hacer posible la comparación del inductor de estrés sobre los niveles de cortisol a través del tiempo. El 80% (n=4) de los ensayos demuestran los valores de cortisol

obtenidos a través de tablas y gráficas mientras el 20% (n=1) restante no los demuestra. A excepción de un ensayo, las tomas de niveles de cortisol salivar se tomaron el mismo día tomando una línea base seguida de una toma adicional posterior a la inducción de estrés o múltiples tomas calculadas en el tiempo. Además, el ensayo publicado por Tarazona, et al, hace la salvedad de que no esperaban que los valores de cortisol en la segunda toma de cortisol se vieran afectados por la aplicación de la prueba dado que estudios previos con ese instrumento muestran incrementos máximos en los niveles de cortisol en saliva alrededor de los 30 minutos posteriores al evento estresor. Mientras los demás ensayos no hablaron de un inconveniente frente a cuestiones de tiempo. Es importante tener en cuenta que los valores de cortisol obtenidos son valores aproximados dado a que los artículos no aportan las cifras exactas obtenidas.

Tabla 3. Niveles de cortisol frente a la inducción de estrés

Autor/ País/ Año	Tiempos (T)	Niveles de cortisol		Resultados
		Estrés	Control/Placebo	
Zhang et al, EEUU, 2016	T1: Después de 20 minutos de aclimatación T2: 5 minutos después de T1 mientras se preparaban para la prueba de estrés o control. (En este tiempo no se tomó muestra de cortisol) T3: Al terminar la tarea cognitiva formal. T4, T5 Y T6: Cada 12 minutos mientras los participantes	Se obtuvieron valores aproximados T1: 5ng/mL T3: 6 ng/mL T4: 7ng/mL T5: 5.5 ng/mL T6: 5 ng/mL	Se obtuvieron valores aproximados T1: 4 ng/mL T3: 3.7 ng/mL T4: 2.5 ng/mL T5: 2.5 ng/mL T6: 2 ng/mL	En comparación con la condición de control, el estrés indujo mayores respuestas de cortisol en T3, T4, T5 y T6. Como resultado se encontró T4 como el punto donde el cortisol estaba más elevado durante la condición de estrés, 32 minutos posterior a la inducción de estrés mediante TSST. Mientras que T6 fue el momento en que el cortisol regresó a la línea base en la condición de estrés. Teniendo en cuenta esto se observaron mayores niveles de cortisol en la condición de estrés que en la condición de control.

	estaban en reposo, quietos y con ojos cerrados.			
Tarazona, et al / Colombia/ 2013	T1: 1 minuto antes de la inducción de estrés. (considerado valor basal) T2: Inmediatamente después de finalizar la aplicación de la prueba PASAT. (considerado reflejo del efecto de la exposición al protocolo de estrés experimental)	Hombres: T1: 4.0 nmol/L T2: 9.5 nmol/L Mujeres: T1: 4.0 nmol/L T2: 7.2 nmol/L	Hombres T1: 4.0 nmol/L T2: 4.5 nmol/L Mujeres T1: 4.0 nmol/L T2: 4.5 nmol/L	Como resultados de este estudio se observaron incrementos significativos en los niveles sistémicos de cortisol en los sujetos de sexo masculino expuestos al protocolo de estrés mientras que, en el caso de las participantes del sexo femenino, la exposición a ninguno de los dos protocolos (placebo o estrés social agudo) produjo incrementos significativos en las concentraciones de cortisol. Estos sugirieron que el protocolo utilizado (TSST modificado) produjo incrementos en la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal de la forma descrita para el protocolo original, en los participantes de sexo masculino. Además, muestran que las elevaciones en los niveles de cortisol se deben a la exposición al protocolo de estrés y no a la aplicación de la prueba de atención, pues los participantes de ambos sexos a los que se les aplicó la versión placebo del TSST, seguida de la prueba de atención, presentan niveles de cortisol semejantes a los que se observaron en T1.
Grimm, et al/ Alemania/ 2014	TO= Línea base, sin intervención. T1: 45	Grupo ELS Con oxitocina: T0: 8,5 nmol/L T1: 7,5 nmol/L T2: 7 nmol/L	Grupo control Con oxitocina: T0: 9,5 nmol/L T1: 7,5 nmol/L T2: 8,5 nmol/L	Hubo un efecto principal del estrés en la vida temprana, sobre las concentraciones de cortisol en T3 y de la sustancia

	<p>minutos después de aplicación de oxitocina o placebo, T2: inmediatamente antes de aplicar el MIST (20 minutos después del T1), T3: Inmediatamente después de realizar el MIST (20 minutos después de T2), T4: 20 minutos después de completado el MIST.</p>	<p>T3: 7,5 nmol/L T4: 7 nmol/L</p> <p>Con placebo: T0: 9,5 nmol/L T1: 5,5 nmol/L T2: 5 nmol/L T3: 5,5 nmol/L T4: 7 nmol/L</p>	<p>T3: 8 nmol/L T4: 7,5 nmol/L</p> <p>Con placebo: T0: 8,5 nmol/L T1: 6,5 nmol/L T2: 7 nmol/L T3: 10 nmol/L T4: 11 nmol/L</p>	<p>sobre las concentraciones de cortisol en T2 con concentraciones más bajas en el grupo con estrés en la vida temprana y el grupo placebo, respectivamente.</p> <p>La reactividad hormonal durante la MIST, como lo indica la diferencia en las concentraciones de cortisol entre T3 y T1, fue significativamente menor en el grupo con estrés de la vida temprana durante la condición de placebo. Al analizar cada grupo por separado, se encontró que las concentraciones de cortisol aumentaron durante la MIST (de T1 a T3) en el grupo de control durante el placebo, pero no en la condición OXT. En el grupo con estrés en la vida temprana, las concentraciones de cortisol disminuyeron de T0 a T1, T0 a T2 y T0 a T3 en la condición de placebo y de T0 a T2 y de T3 a T4 durante la condición de oxitocina.</p>
Fan et al/ Alemania / 2015	<p>T1: 45 minutos después de la administración de oxitocina / placebo.</p> <p>T2: Inmediatamente después de la tarea MIST</p>	<p>El estudio no provee los valores de cortisol salivar obtenido de las muestras tomadas.</p>		<p>Observamos niveles más altos de ansiedad y niveles de cortisol salivar ($t(18) = 2.55, p < 0.05$) después de la inducción de estrés en la sesión de placebo. El abuso emocional se correlacionó positivamente con los niveles de ansiedad del estado después de la inducción de estrés, independientemente de la administración de oxitocina o placebo.</p>
Chaborski,	T1: Antes de	Con el verum	T1: 6.0 ± 3.4	Según lo encontrado por la

<p>et al/ Alemania/ 2015</p>	<p>la intervención en la mañana 30 minutos después de despertar.</p> <p>T2= Antes de la intervención en la tarde 2 horas después de la última comida, entre las 8-10 pm.</p> <p>T3: 12 semanas después de la suplementación, en la mañana.</p> <p>T4: 12 semanas después de la suplementación, en la tarde</p>	<p>T1: 7.5 ± 4.4 ng/mL</p> <p>T2: 1.2 ± 1.5 ng/mL</p> <p>T3: 6.6 ± 4.1 ng/mL</p> <p>T4: 1.5 ± 1.6 ng/mL</p>	<p>ng/mL</p> <p>T2: 1.2 ± 1.2 ng/mL</p> <p>T3: 5.3 ± 3.4ng/mL</p> <p>T4: 0.9 ± 0.9 ng/mL</p>	<p>medición de cortisol en el estudio no hubo alteración del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal. Después de una intervención dietética de 12 semanas, ambos grupos demostraron una reducción significativa de los síntomas característicos de estrés psicológico, sin embargo, se informaron menos puntos en los pacientes del grupo placebo que los del verum.</p>
--------------------------------------	--	---	--	--

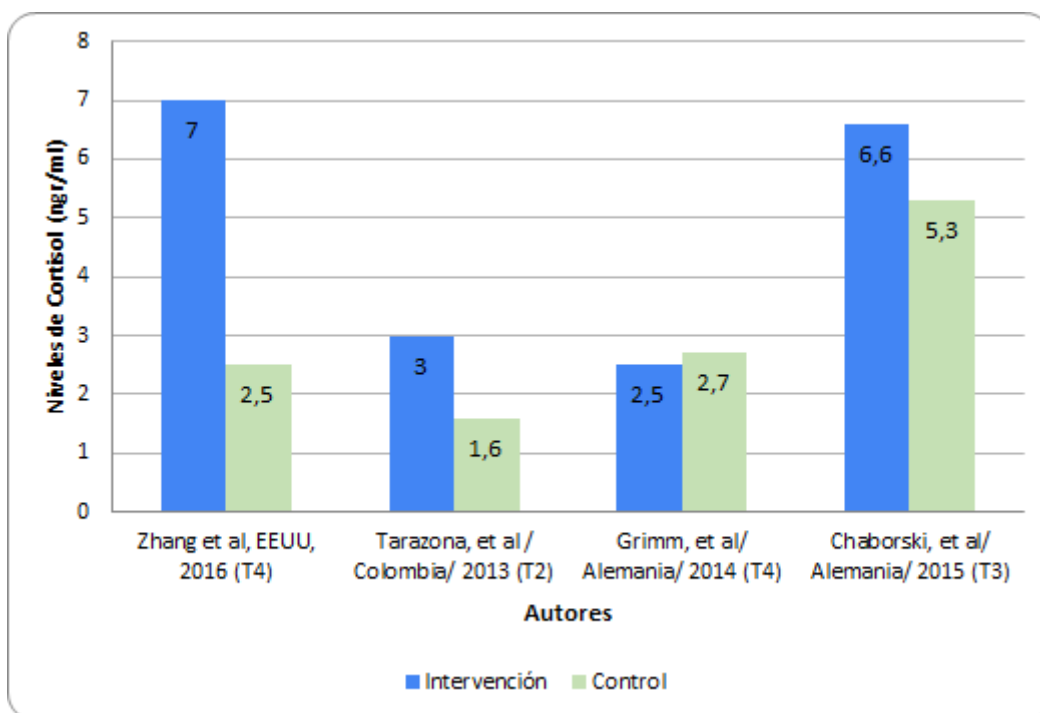
Para la realización de la gráfica 1 se tomaron los valores de cortisol salivar obtenidos posterior a la inducción de estrés mediante las diferentes pruebas realizadas en los diferentes estudios clínicos. Los valores obtenidos de los diferentes estudios en el caso del estudio de Tarazona, et al debieron ser promediados entre el cortisol salivar obtenido en mujeres y hombres para tener el valor utilizado en la gráfica. Adicional en el estudio de Grimm, et al se tomó como referencia el grupo control y el grupo de intervención a los cuales se les tomó niveles de cortisol con oxitocina. Debido a que dos de los cuatro artículos utilizados presentaban valores de cortisol en nmol/L se debió hacer la conversión de estos a ng/mL.

Mediante la Gráfica 1 se puede determinar la diferencia significativa entre los grupos a quienes se les realizaron intervenciones para la inducción del estrés con respecto a los que se consideraron como grupo control por la implementación de inductores placebo. A excepción del estudio realizado

por Grimm, et al quienes determinaron que en el grupo con estrés en la vida temprana tenía valores de cortisol salivar más bajos que el grupo control. Es importante tener en cuenta que en el estudio de Tarazona et al, tomaron el cortisol salivar apenas 15 minutos posterior a la inducción de estrés, razón por la cual los autores consideraron que los niveles de cortisol obtenidos no fueron los esperados ya que se considera que el tiempo que toma el tiempo aproximado en el que los niveles de cortisol aumenten es de 5-10 minutos, alcanzando los valores máximos entre los 20-30 minutos posterior al protocolo de inducción de estrés ²⁶. Por otra parte, para la realización de las gráficas 2 y 3 se tomaron los valores de cortisol basal y los valores de cortisol posterior a la inducción de estrés mediante el cual se puede evidenciar como en el 50% de los artículos los niveles de cortisol posterior al protocolo de inducción se encontraban por encima de los preinducción.

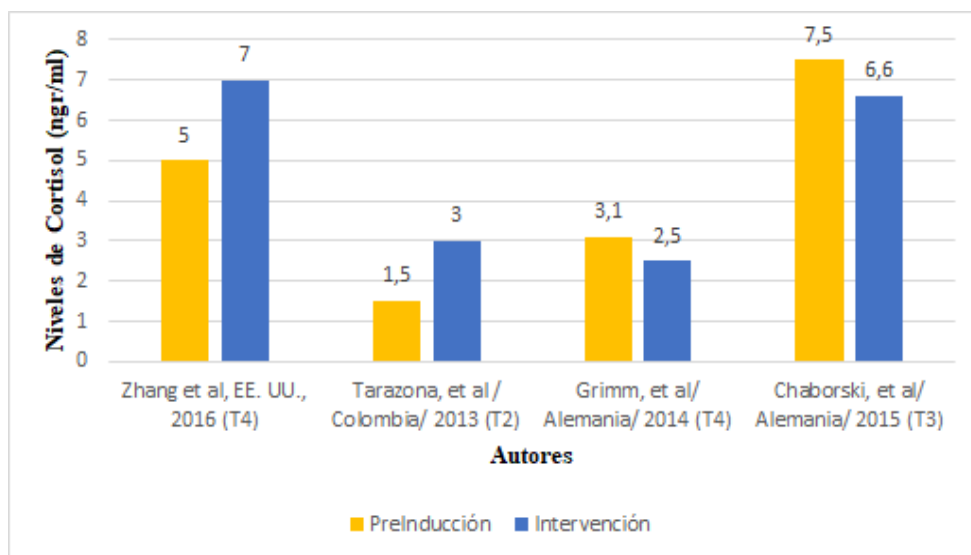
Por otra parte, se debe tener en cuenta que hubo mayor magnitud en el aumento de cortisol en los protocolos de inducción de estrés en Zhang y Tarazona comparado con la disminución que se presentó en Grimm y Chaborski (**Gráfica 2**). De lo revisado se puede establecer que el protocolo TSST es capaz de incrementar la actividad del eje hipotalámico hipofisario y así mismo incrementar los niveles sistémicos de cortisol.

Gráfica 1. Valores de cortisol post inducción de estrés

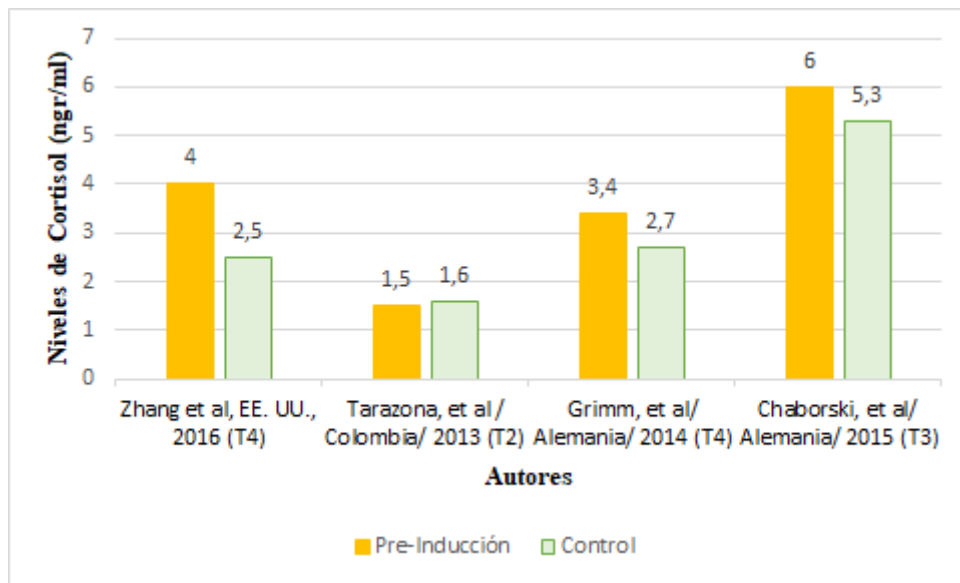


Nota: Se excluyó el estudio de Fan et al (2015) dado a que este no proveía los valores de cortisol salivar que obtuvieron mediante la investigación.

Gráfica 2. Valores de cortisol pre y post inducción de estrés



Gráfica 3. Valores de cortisol pre y post inducción en grupo control



8. Discusión

Esta revisión narrativa se realizó con el fin de describir los cambios en los valores sistémicos de cortisol frente a situaciones estresantes mediante protocolos de inducción de estrés en personas sanas de 19 a 60 años. Partiendo de este punto, se identificaron ensayos con protocolos inductores de estrés en personas sanas y se detallaron los cambios en el cortisol salivar frente a estos. Por eso debemos entender que el comportamiento del cortisol y la fisiología del estrés frente a situaciones consideradas estresantes para cada individuo, se pueden evidenciar en los diferentes artículos en donde se emplearon distintos protocolos y observar la respuesta de los valores del cortisol tras la realización de dichas pruebas. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los diferentes artículos se pudo demostrar que la elevación de cortisol es directamente proporcional al estresor al cual el individuo se ve expuesto, causando sensación de ansiedad que es considerado una manifestación del estrés.

Considerando los hallazgos más relevantes de la investigación, se identifica una leve diferencia en los resultados obtenidos con respecto a la elevación del cortisol utilizando métodos como el TSST en comparación con los demás inductores de estrés empleados (TSST modificado, MIST, administración de oxitocina intranasal e intervención dietética de 12 semanas). Teniendo en cuenta que el TSST es el protocolo más utilizado dentro de los modelos para inducción de estrés ²⁶, se ha comprobado su eficacia para generar una respuesta al estrés, con efectos moderados, reflejado en el aumento de los niveles de cortisol. Por eso es importante tener en cuenta que según investigaciones el TSST ha "demostrado obtener incrementos significativos en los niveles de cortisol en humanos, superiores a los producidos por otras pruebas inductoras, lo que permite deducir una relación directa de esta tarea con la actividad del eje HPA, por tanto, con los procesos de estrés, y una efectividad superior en la inducción del estrés."³¹ Aunque se presenta la incertidumbre frente a la verdadera efectividad del TSST ya que se cuestiona si realmente genera estrés o si la activación producida en el individuo se debe al esfuerzo cognitivo, que implican las tareas que deben ejecutar los sujetos. ³¹

Además, como se puede establecer en la tabla 3 en el protocolo realizado por Tarazona et al se encontró que este protocolo no produjo incrementos significativos en los niveles sistémicos de cortisol en mujeres, lo que permite correlacionar con un estudio previo realizado por Kirschbaum, Wust y Hellhammer quienes a través de un protocolo de estrés psicológico muestran que los hombres presentan niveles basales de cortisol 1.5 a 2 veces más altos en comparación a las mujeres y que esta diferencia podría deberse a las estrategias de afrontamiento cognitivo o a las respuestas emocionales ante la situación de estrés agudo lo que puede influir en la secreción de cortisol.³¹ Esto porque los hombres tienen una respuesta más fuerte del eje hipófisis-hipotálamo-suprarrenal a las situaciones estresantes comparado con las mujeres, una parte de esto se evidencia en las cuantificaciones del cortisol salival, esta diferencia se debe a que en el género masculino la respuesta al estrés se da por acción del sistema simpático mientras que en la mujer por actividad del parasimpático.³²

Por otra parte a la hora de hablar de la diferencia de los valores obtenidos posterior al protocolo de inducción de estrés se debe tener en cuenta que aunque los hombres parecen tener una mayor respuesta del eje HHS frente a estímulos estresantes con respecto a las mujeres, esto puede explicarse por los niveles de estradiol de la mujer los cuales pueden verse afectados por la fase del ciclo menstrual en la que se encuentre o por el consumo de anticonceptivos orales por lo cual para una próxima investigación sería útil realizar la comparación de niveles sistémicos de cortisol en hombres y mujeres manteniendo un control del consumo de anticonceptivos y de los valores de estradiol para determinar el efecto que estos pueden tener frente al aumento de valores de cortisol posterior a la aplicación del protocolo.

Así pues, entre las principales limitaciones de la presente revisión se encuentran la falta de valores de referencia o de control sobre el cortisol salival basal, es decir, los niveles se presentan en gráficas, no siendo exacto el valor de cortisol previo y posterior al protocolo de estrés inducido. Adicionalmente, pruebas como el MIST o la administración de aminoácidos no generan una respuesta significativa ante el aumento de los nivel de cortisol, por lo cual se puede demostrar que no se manejan altos niveles de complejidad en las diferentes pruebas, ya que no es suficiente para generar una respuesta significativa en comparación con el TSST que ha demostrado en otros estudios realizados tener una mejor respuesta, como se observa en los resultados (Tabla 3), genera un aumento considerable de cortisol, por lo cual se puede observar que esta prueba logra generar mayores niveles de estrés en los participantes, pudiendo mejorar la toma de muestras y el seguimiento, similar a un nivel de estrés al cual un individuo puede estar sometido en varias situaciones de la vida cotidiana.

Por otro lado encontramos múltiples sesgos para la realización de la revisión, dentro de los sesgos encontrados en el trabajo se encuentra el sesgo de información al existir la posibilidad de error sistemático al medir la evolución con diferentes valores entre los cinco artículos comparados así como sesgo de observación dado que existía una diferencia sistemática entre el valor real obtenido y el registrado en los artículos ya en uno de los artículos no se establecen los resultados de manera numérica sino que se establecen en una gráfica donde estos valores no eran exactos y se daban a la libre interpretación mientras que en otro de los ensayos no se establecen ni gráficas ni resultados adecuadamente en forma numérica. También encontramos sesgo de publicación dado a que muchos ensayos clínicos no son publicados ya sea por no ser terminados, por obtener resultados irrelevantes o por no ser aceptados para la publicación.

Por último, es válido afirmar que para el presente trabajo contamos con la fortaleza de tener una formación académica en ciencias de la salud la cual permite tener una mejor comprensión y realizar un mejor análisis de la información recopilada. Para finalizar, debemos tener en cuenta que el cortisol a lo largo de los años ha sido estudiado ampliamente pero aun así sigue siendo limitada la información con respecto al efecto del estrés social agudo frente a niveles de cortisol y cuáles son los factores que podrían alterar dichos valores.

9. Conclusiones

- El aumento del cortisol es directamente proporcional al nivel de estrés al cual el individuo es sometido.
- El TSST es el protocolo de inducción que mayor efecto tuvo frente al incremento de niveles sistémicos de cortisol por el incremento que generan en el eje hipotálamo- hipófisis- suprarrenal.
- Los hombres tienen una respuesta más fuerte del eje hipófisis - hipotálamo - suprarrenal a las situaciones estresantes comparados con las mujeres.
- Los niveles basales de cortisol en hombres son 1.5 a 2 veces más altos en comparación a las mujeres y esta diferencia podría deberse a las estrategias de afrontamiento cognitivo o a las respuestas emocionales ante la situación de estrés agudo lo que puede influir en la secreción de cortisol.
- Pueden existir diferencias de género en la actividad del eje HHS, con respecto a la exposición a situaciones ambientales demandantes y su actividad basal, aunque sería necesario estudios complementarios con mayor cantidad de participantes y comparación entre hombres y mujeres, controlando otros factores como los niveles de estradiol los cuales aumentan asociados al ciclo menstrual o al uso de anticonceptivos orales ya que esto podría afectar los niveles basales de cortisol.

10. Recomendaciones

En el transcurso del proceso de búsqueda de artículos, se evidencia un número limitado de información sobre la inducción de estrés y su seguimiento con la posterior toma de niveles de cortisol, por lo cual se evidencia un número reducido de estudios que puedan suministrar información con respecto a la elevación de los niveles de cortisol en situaciones consideradas como estresantes para el individuo. Es un tema que puede tener mayor campo de investigación ya que actualmente se ha evidenciado un aumento de los niveles de estrés psicosocial, principalmente, y se ha demostrado que cada individuo al menos está expuesto a una situación que considere “estresante” por lo menos una vez en el año. Esto genera una preocupación ya que esta cifra podría ir en aumento y se tiene un número limitado de estudios que puedan evidenciar los efectos que puede generar una exposición crónica a estresores.

En los artículos utilizados en la revisión se hace énfasis en la inducción de estrés utilizando diferentes métodos en cada uno, sin embargo, se realizaron las tomas de cortisol post- estrés en un tiempo muy corto por lo cual en estudios posteriores sería conveniente mejorar estos protocolos donde muchas veces sería útil realizar un seguimiento más prolongado a la respuesta generada ante el estrés. Inclusive, podría ser útil el estudio de patologías asociadas a la exposición crónica a estresores que pueden afectar diferentes órganos y sistemas, donde se realizaría un seguimiento a largo plazo en poblaciones que se encuentren expuestas a altos niveles de estrés crónico como podría ser el personal de salud, una población que se enfrenta diariamente a situaciones consideradas estresantes para cualquier individuo por diversas razones, entre las cuales se encuentra manejo de un alto volumen de pacientes, un aumento en las responsabilidades y la carga laboral, una vida cotidiana excesivamente llena de estímulos, poco tiempo para el descanso y la relajación, por lo cual también sería importante poder evidenciar el daño que todos estos pueden ser factores que contribuyen al desarrollo de diversas patologías.

Para finalizar, como recomendación para próximas revisiones sistemáticas se podría considerar realizar comparaciones de los niveles de cortisol en las mujeres dentro de las diferentes etapas del ciclo menstrual, teniendo en cuenta la influencia de las hormonas sexuales sobre el eje Hipotálamo Pituitario Adrenal. ³²

11. Bibliografía

1. Dr. Rubén N. Muzio. “Psicobiología del estrés” . *UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES FACULTAD DE PSICOLOGÍA*. 2012.
2. Sandín B. El estrés: Un análisis basado en el papel de los factores sociales. *Revista Internacional de Psicología Clínica y de la Salud/ International Journal of Clinical and Health Psychology*. . <https://www.redalyc.org/pdf/337/33730109.pdf>.
3. Gomez F, Curcio C, Benjumea A. El eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) al envejecer cortisol salival en ancianos. . 2016. <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v41n2/v41n2a09.pdf>.
4. González-Albarrán O, Fraile J, Garcia R. Fisiología de las glándulas suprarrenales. *Elsevier*. 2000;8(21):1097-1101.
5. Herrera-Covarrubias Deissy, Coria-Avila Genaro A, Muñoz-Zavaleta David A, et al. Impacto del estrés psicosocial en la salud. *Neurobiología*. <https://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2017/17/Herrera/HTML.html>.
6. Barahona-Meza L, Amemiya-Hoshi I, Sánchez-Tejada E, Oliveros-Donohue M, Pinto-Salinas M, Cuadros-Tairo R. Asociación entre violencia, estrés y rendimiento académico en alumnos de medicina del primer y sexto años de una universidad pública, 2017. *Anales de la Facultad de Medicina (Lima, Perú : 1990)*. 2018;79(4):307. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832018000400006&lng=es. doi: 10.15381/anales.v79i4.15635.
7. Comprendiendo el estrés crónico. American Psychological Association Web site. <https://www.apa.org/centrodeapoyo/estres-cronico>. Accessed 19 Noviembre, 2020.
8. Kumar A, Rinwa P, Kaur G, Machawal L. Stress: Neurobiology, consequences and management. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2013;5(2):91-97. <http://www.jpbonline.org/article.asp?issn=0975-7406;year=2013;volume=5;issue=2;spage=91;epa>

ge=97;aulast=Kumar;type=0. doi: 10.4103/0975-7406.111818.

9. American Psychological Association. Los distintos tipos de estrés.

<https://www.apa.org/centrodeapoyo/tipos>. Accessed Mayo 1, 2020.

10. Sergi Valera. El modelo de selye.

http://www.ub.edu/psicologia_ambiental/unidad-4-tema-8-2-1. Updated 2020.

11. Andrade M. Definición de neuroanatomía. Definición ABC Website.

<https://www.definicionabc.com/ciencia/neuroanatomia.php>. Updated 2017. Accessed 14 de diciembre de, 2020.

12. Neuroanatomía. EcuRed Website. <https://www.ecured.cu/Neuroanatom%C3%ADa>. Accessed 14 de diciembre de 2020.

13. Duval F, González F, Rabia H. Neurobiología del estrés. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*. 2010;48(4):307-318. doi: 10.4067/S0717-92272010000500006.

14. Berntson G. Stress effects on the body. American Psychological Association Website.

<https://www.apa.org/helpcenter/stress/effects-nervous>. Updated 2018. Accessed Mayo 2, 2020.

15. Rodriguez-Fernandez JM, Franco P, Garcia-Acero M. Neurobiología del estrés agudo y crónico: Su efecto en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la memoria.(ARTÍCULO DE REVISIÓN).

Universitas médicas. 2013;54(4):472-494.

<https://doaj.org/article/297df400b7df4eb4bc6932aa30fd6571>.

16. Kirschbaum C, Pirke K, Hellhammer DH. The 'Trier social stress test' – A tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*. 1993;28(1-2):76-81.

<https://search.datacite.org/works/10.1159/000119004>. doi: 10.1159/000119004.

17. Allen AP, Kennedy PJ, Dockray S, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. The trier social stress test: Principles and practice. *Neurobiology of stress*. 2017;6(C):113-126.

<https://search.datacite.org/works/10.1016/j.ynstr.2016.11.001>. doi: 10.1016/j.ynstr.2016.11.001.

18. Raskin SA. Memory for intentions screening test: Psychometric properties and clinical

- evidence. *Brain impairment*. 2009;10(1):23-33. <https://dx.doi.org/10.1375/brim.10.1.23>. doi: 10.1375/brim.10.1.23.
19. Schakel L, Veldhuijzen DS, Cromptvoets PI, et al. Effectiveness of stress-reducing interventions on the response to challenges to the immune system: A meta-analytic review. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2019;88(5):274-286. <https://www.narcis.nl/publication/RecordID/oai:dare.uva.nl:publications%2F52546157-8061-4e20-9412-3964dbdf9321>.
20. Booth J, Connelly L, Lawrence M, et al. Evidence of perceived psychosocial stress as a risk factor for stroke in adults: A meta-analysis. *BMC neurology*. 2015;15(1):233. <https://search.datacite.org/works/10.1186/s12883-015-0456-4>. doi: 10.1186/s12883-015-0456-4.
21. Helminen EC, Morton ML, Wang Q, Felver JC. A meta-analysis of cortisol reactivity to the trier social stress test in virtual environments. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;110:104437. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104437>. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.104437.
22. Zillmer JGV, Díaz-Medina BA. Revisión narrativa: Elementos que la constituyen y sus potencialidades. *Journal of Nursing and Health*. 2018;8(1). doi: 10.15210/jonah.v8i1.13654.
23. Arévalo Barea RA, Ortuño G, Arévalo Salazar DE. Revisiones sistemáticas (1). *Revista Médica La Paz*. 2010;16(2):69-80. http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582010000200012&lng=en&tlng=en.
24. Ministerio de Salud. RESOLUCION NUMERO 8430 DE 1993 (octubre 4). .
25. Ley número 23 de 1982. 1982.
26. Tarazona O, Cerón J, Lamprea M. Efecto de la exposición a un protocolo de estrés social agudo sobre los niveles sistémicos de cortisol y la ejecución de una tarea de atención sostenida y dividida. *Revista colombiana de psicología*. 2013;22:347-360. <http://dialnet.unirioja.es/servlet/oaiart?codigo=4703356>.

27. Zhang Y, Dai Z, Hu J, Qin S, Yu R, Sun Y. Stress-induced changes in modular organizations of human brain functional networks. *Neurobiology of stress*. 2020;13:100231.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ynstr.2020.100231>. doi: 10.1016/j.ynstr.2020.100231.
28. Grimm S, Pestke K, Feeser M, et al. Early life stress modulates oxytocin effects on limbic system during acute psychosocial stress. *Social cognitive and affective neuroscience*. 2014;9(11):1828-1835. <https://search.datacite.org/works/10.1093/scan/nsu020>. doi: 10.1093/scan/nsu020.
29. Fan Y, Pestke K, Feeser M, et al. Amygdala-hippocampal connectivity changes during acute psychosocial stress: Joint effect of early life stress and oxytocin. *Neuropsychopharmacology (New York, N.Y.)*. 2015;40(12):2736-2744. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25924202>. doi: 10.1038/npp.2015.123.
30. Chaborski K, Bitterlich N, Alteheld B, Parsi E, Metzner C. Placebo-controlled dietary intervention of stress-induced neurovegetative disorders with a specific amino acid composition: A pilot-study. *Nutrition journal*. 2015;14(1):43.
<https://search.datacite.org/works/10.1186/s12937-015-0030-3>. doi: 10.1186/s12937-015-0030-3.
31. Ortega S. Activación emocional en sujetos humanos: Procedimientos para la inducción experimental de estrés. *SciELO*. 2019. <https://doi.org/10.1590/0103-6564e20180176>.
32. Drucaroff E. Los efectos de la diferencia de sexo y el estado hormonal, en la respuesta fisiológica al estrés psico-social agudo. *Revista Internacional de Psicoanálisis en Internet*. 2009.
<http://www.aperturas.org/articulo.php?articulo=607>.

ANEXOS

LISTA DE ANEXOS

1.	<i>Anexo 1: Glosario</i>	51
2.	Anexo 2: Artículos	51
3.	Anexo 3: Gráficas	53

1. Anexo 1: Glosario

- **Ansiedad:** Sensación de inquietud, temor, aprensión y desastre inminente; no tan intensa o duradera como para ser incapacitante.
- **ACTH:** La ACTH plasmática (adrenocorticotropa o corticotropina) es una hormona que se produce en la hipófisis anterior. Su función biológica es estimular la secreción de cortisol.
- **Cortisol:** Hormona glucocorticosteroide producida por la corteza suprarrenal, similar en naturaleza y función a la cortisona. Estimula la glucogenólisis, la proteólisis y la lipólisis. Posee acción antiinflamatoria.
- **Estrés:** Reacción fisiológica del organismo, psíquica o somática, en la que entran en juego diversos mecanismos de defensa para afrontar una situación que se percibe como amenazante
- **Estímulo:** Agente físico, químico, mecánico, etc., que desencadena una reacción funcional en un organismo.
- **Hormona:** Producto de la secreción de ciertos órganos del cuerpo de animales y plantas, que, transportado por la sangre o por los jugos del vegetal, excita, inhibe o regula la actividad de otros órganos o sistemas de órganos.
- **Homeostasis:** Conjunto de fenómenos de autorregulación, conducentes al mantenimiento de una relativa constancia en las composiciones y las propiedades del medio interno de un organismo.
- **Glucocorticoide:** Hormona esteroidea producida en la corteza suprarrenal que afecta el metabolismo de hidratos de carbono, proteínas y lípidos.
- **Glándula suprarrenal:** Glándula productora de hormonas (endocrina) situada encima de los riñones; está compuesta de médula suprarrenal que elabora la adrenalina y corteza suprarrenal, formadora de hormonas esteroideas (glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos).
- **Hipófisis:** Glándula pituitaria, órgano de secreción interna, situado en la excavación de la base del cráneo, llamada silla turca
- **Hipotálamo:** Región del encéfalo situada en la base cerebral, unida a la hipófisis por un tallo nervioso y en la que residen centros importantes de la vida vegetativa.
- **Receptor:** Estructura especializada del organismo, que recibe estímulos y los transmite a los órganos nerviosos correspondientes.

2. Anexo 2: Artículos

TITULO	AUTOR, PAIS Y AÑO	TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIÓN			CRITERIOS DE EXCLUSION	PARTICIPANTES + EDAD	BASE DE DATOS	IDIOMA
			Grupo 1: Intervencion	Grupo 2: Control	Tiempos (medición de cortisol)				
Stress-induced changes in modular organizations of human brain functional networks	Zhang et al, EEUU, 2016	Ensayo Clínico		Grupo 2: Control	T1: Después de 20 minutos de aclimatación T2: 5 minutos después de T1 mientras se preparaban para la prueba de estrés o control. (En este tiempo no se tomó muestra de cortisol) T3: Al terminar la tarea cognitiva formal. T4, T5 Y T6: Cada 12 minutos mientras los participantes estaban en reposo, quietos y con ojos cerrados.	Fumadores, uso de sustancias psicoactivas, enfermedades cognitivas, psiquiátricas o neurológicas	14 Hombres y 14 Mujeres entre 18-25 años	EMBASE	Inglés
Efecto de la Exposición a un Protocolo de Estrés Social Agudo sobre los Niveles Sistémicos de Cortisol y la Ejecución de una Tarea de Atención Sostenida y Dividida	Tarazona, et al / Colombia/ 2013	Ensayo Clínico	TSSST Modificado	TSSST versión placebo	T1: 1 minuto antes de la inducción de estrés. (considerado valor basal) T2: Inmediatamente después de finalizar la aplicación de la prueba PASAT. (considerado reflejo del efecto de la exposición al protocolo de estrés experimental)	Uso de medicamentos a base de cortisol, la existencia de patologías hormonales o el consumo de sustancias psicoactivas en las 24 horas anteriores a la aplicación de la prueba.	20 Hombres y 18 Mujeres entre 17-24 años		Español
Early life stress modulates oxytocin effects on limbic system during acute psychosocial stress	Grumm, et al / 2014	Estudio observacional	Tarea de estrés por imágenes de Montreal intranasal	Tarea de estrés por imágenes de Montreal (MIST) + Placebo	TO= Línea base. T1: 45 minutos después de aplicación de oxitocina o placebo, T2: Inmediatamente antes de aplicar el MIST (20 minutos después del T1), T3: Inmediatamente después de realizar el MIST (20 minutos después de T2), T4: 20 minutos después de completado el MIST	Enfermedades psiquiátricas y neurológicas	32 Hombres de entre 21-37 años		
Anygdala–Hippocampal Connectivity Changes During Acute Psychosocial Stress: Joint Effect of Early Life Stress	Fan et al / 2015	Ensayo controlado aleatorio	Tarea de estrés por imágenes de Montreal (MIST) + Oxitocina intranasal	Tarea de estrés por imágenes de Montreal (MIST) + Placebo	T1: 45 minutos después de la administración de oxitocina / placebo. T2: Inmediatamente después de la tarea MIST	Diagnóstico actual y pasado de enfermedad psiquiátrica o neurológica, afecciones médicas generales	18 hombres de entre 21- 37 años		Inglés
Placebo-controlled dietary intervention of stress-induced neurovegetative disorders with a specific amino acid composition: a pilot-study	Chaborski, et al / Alemania, 2015	Estudio controlado aleatorio	Suplemento (Vérum)	Grupo placebo	T1: Antes de intervención en la mañana 30 minutos después de despertar. T2= Antes de intervención en la tarde 2 horas después de la última comida, entre las 8-10 pm. T3: 12 semanas después de la suplementación. en la mañana T4: 12 semanas después de la suplementación. en la tarde	La suplementación con suplementos dietéticos o medicamentos que contienen aminoácidos, vitaminas u otros micronutrientes, terapia con fármacos antipsicóticos, terapia psicológica-neurológica o psiquiátrica y diarrea.	21 mujeres y 13 hombres de entre 18 a 65 años	PubMed	Inglés

3. Anexo 3: Graficas

a. Tabla para realización Gráfica I

Autores	Intervención	Control
Zhang et al, EEUU, 2016 (T4)	7	2,5
Tarazona, et al / Colombia/ 2013 (T2)	3	1,6
Grimm, et al/ Alemania/ 2014 (T4)	2,5	2,7
Chaborski, et al/ Alemania/ 2015 (T3)	6,6	5,3

b. Tabla para realización Gráfica 2

Grupo estres		
Autores	Pre-Inducción	Intervención
Zhang et al, EE. UU., 2016 (T4)	5	7
Tarazona, et al / Colombia/ 2013 (T2)	1,5	3
Grimm, et al/ Alemania/ 2014 (T4)	3,1	2,5
Chaborski, et al/ Alemania/ 2015 (T3)	7,5	6,6

i.

c. Tabla para realización Gráfica 3

Grupo Control		
Autores	Pre-Inducción	Control
Zhang et al, EE. UU., 2016 (T4)	4	2,5
Tarazona, et al / Colombia/ 2013 (T2)	1,5	1,6
Grimm, et al/ Alemania/ 2014 (T4)	3,4	2,7
Chaborski, et al/ Alemania/ 2015 (T3)	6	5,3

i.