

TESIS DOCTORAL

El cortisol en pelo como marcador biológico del estrés crónico y de la depresión



©

Autora: ISABEL GONZÁLEZ Y GONZÁLEZ

Directores de Tesis: DR. VÍCTOR PÉREZ SOLÀ, DRA. MARIA J. PORTELLA MOLL



TESIS DOCTORAL

**El cortisol en pelo como marcador biológico del
estrés crónico y de la depresión**

Universidad Autònoma de Barcelona

Facultad de Medicina.

Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal.

Programa de Doctorado en Psiquiatría y Psicología Clínica.

Barcelona, Octubre 2015

Tesis presentada por

ISABEL GONZÁLEZ Y GONZÁLEZ

Para optar al título de Doctora en Psiquiatría y Psicología clínica

por la Universidad Autònoma de Barcelona.

Tesis dirigida por

DR. VÍCTOR PÉREZ SOLÀ

DRA. MARIA J. PORTELLA MOLL

Firma
Víctor Pérez Solà

Firma
Maria Jesus Portella Moll

Universidad Autónoma de Barcelona
Facultad de Medicina
Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal
Programa de Doctorado en Psiquiatría y Psicología clínica

Barcelona, Octubre 2015

AGRADECIMIENTOS

*Caminante no hay camino,
se hace camino al andar.
Al andar se hace camino,
y al volver la vista atrás
se ve la senda que nunca
se ha de volver a pisar ...*

Antonio Machado

El camino que ha permitido llegar hasta esta tesis nunca hubiera sido posible recorrerlo sin la presencia de mis dos directores de tesis: la Doctora Maria Portella Moll y el Doctor Víctor Pérez Solà... La ruta, como en todas las tesis supongo, no ha sido recta y la andadura a veces excitante, a veces cansina y a veces con obstáculos que yo veía murallas y que ellos me han enseñado a esquivar.

Quiero agradecerles, en primer lugar, el haber creído en mí y en mi proyecto, a pesar de que mi contexto profesional tiene más que ver con la economía y la empresa que con la psiquiatría.

Quiero agradecerles, también, esa forma tan excepcional que han tenido de quitar yerro a mis cuitas, con optimismo y convicción.

Por último, agradecer el que me hayan honrado con su amistad de la que me siento especialmente orgullosa.

Par ailleurs, je tiens absolument à montrer ma reconnaissance au Docteur Philippe Ceccaldi dont la modestie intellectuelle m'a si souvent rappelé la maxime de Socrate « je sais que je ne sais rien ». Aussi, je remercie les Docteurs François Rigal et Françoise Guêppe qui m'ont entourée de leur confiance en m'ouvrant les portes de la meilleure clinique psychiatrique du Grand Sud-Ouest : la clinique Les Pins. À tout le personnel de ce formidable établissement, un grand merci.

RESUMEN

El principal sistema biológico responsable de la respuesta al estrés es el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA). El producto final del eje HPA es el cortisol, que es un potente glucocorticoide endógeno; por ello los glucocorticoides son comúnmente utilizados como biomarcadores de respuestas al estrés. Además, las respuestas al estrés podrían jugar un importante papel en la génesis e instauración de los estados depresivos.

Las técnicas mayormente empleadas para evaluar el estrés se basan en la medición plasmática o salivar de glucocorticoides. Sin embargo, estas medidas no permiten un análisis retrospectivo y están sujetas a las variaciones de los ritmos circadianos.

Recientemente, el análisis de cortisol en segmentos de pelo ha sido introducido en la investigación biomédica. Dado que el crecimiento del pelo es de alrededor de un centímetro al mes, la parte más proximal al cuero cabelludo correspondería a acumulaciones recientes de cortisol y los centímetros más distales corresponderían a la exposición del organismo al cortisol en el transcurso de los últimos meses.

Los estudios previos han comparado las concentraciones de cortisol en pelo de diferentes poblaciones respecto a controles sanos pero sólo hay uno donde se haya demostrado que estas concentraciones son superiores en pacientes con depresión mayor, en relación con controles sanos. Sin embargo en este trabajo no se analizan los diferentes estadios de la enfermedad, ni se relacionan estos estadios con concentraciones de cortisol.

ABSTRACT

The main biological system responsible for the stress response is the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. The final product of the HPA axis is cortisol which is a powerful endogenous glucocorticoid, therefore, glucocorticoids are commonly used as biomarkers of stress responses. In addition, the responses to stress might play an important role in the genesis and the onset of depressive states.

The techniques mostly used to evaluate stress are based on salivary or plasma measurement of glucocorticoids. However, these measurements do not allow a retrospective analysis and are subject to the variations of the circadian rhythms.

Analysis of cortisol in segments of hair has recently been introduced in biomedical research. Since hair growth is about a centimetre per month, the most proximal to the scalp would correspond to recent accumulations of cortisol and the more distal centimetres would correspond to the body's exposure to cortisol in the course of the past few months.

The previous studies compared the concentrations of cortisol in hair of different populations with regard to healthy controls. However, only one study has demonstrated that these concentrations are high in patients suffering from major depression compared to healthy controls. Nevertheless, in this work, the different stages of the disease are neither analysed nor related to concentrations of cortisol.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	5
RESUMEN.....	7
ABSTRACT	9
PRESENTACIÓN GENERAL	17
1. INTRODUCCIÓN	19
1.1. <i>Concepto e historia</i>	19
1.1.1. Concepto	19
1.1.2. Un poco de historia	19
1.2. <i>Bases neurofisiológicas de la respuesta al estrés</i>	22
1.2.1. Sistema endocrino	22
1.2.2. Sistema inmunitario	26
1.3. <i>Estrés y salud</i>	28
1.3.1. Enfermedad	28
1.3.2. Depresión	31
1.4. <i>Medición del estrés</i>	36
1.4.1. Medidas clínicas del estrés.....	36
1.4.2. Medidas biológicas del estrés.....	38
1.4.2.1. Medidas biológicas del sistema inmune	38
1.4.2.2. Medidas biológicas del sistema endocrino: El cortisol	39
1.4.3. Medidas del cortisol	40
1.4.3.1. Prueba de la supresión de la dexametasona	40
1.4.3.2. Prueba de la estimulación de CRH	41
1.4.3.3. Cortisol en saliva, suero y orina	42
1.4.4. El cortisol en pelo	43
1.4.5. Estudios de cortisol en pelo.....	45
2. OBJETIVOS.....	49
3. HIPÓTESIS	49
4. MATERIAL Y MÉTODOS	50
4.1. <i>Diseño del estudio</i>	50
4.2. <i>Participantes</i>	50
4.3. <i>Variables analizadas</i>	51
4.4. <i>Recogida de muestras y análisis de cortisol en pelo</i>	52
4.4.1. Recogida de muestras de cabello	52
4.4.2. Análisis de cortisol en pelo	52
4.4.3. Análisis estadístico.....	53

5. RESULTADOS.....	54
5.1. <i>Descripción de la muestra.....</i>	54
5.2. <i>Variables socio-demográficas.....</i>	54
5.3. <i>Resultados cortisol.....</i>	56
5.3.1. Estadísticos descriptivos: cortisol en el pelo.....	56
5.3.2. Análisis principal de niveles de cortisol en los diferentes grupos.....	59
5.3.3. Comparaciones grupo a grupo y evolución de los niveles de cortisol.....	61
5.3.4. Análisis complementario de cortisol grupo de recurrentes.....	64
5.4. <i>Impacto de las variables clínicas en los niveles de cortisol.....</i>	64
6. DISCUSIÓN.....	67
6.1. <i>Hipótesis.....</i>	67
6.2. <i>El cortisol en el grupo estrés crónico.....</i>	67
6.3. <i>El cortisol en los pacientes con depresión mayor.....</i>	70
6.4. <i>Relación entre medidas clínicas/analíticas según grupo o diagnóstico.....</i>	73
6.5. <i>Medidas clínicas y cortisol.....</i>	73
7. LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE TRABAJO.....	75
8. CONCLUSIONES.....	76
BIBLIOGRAFÍA.....	79
ANEXOS.....	91

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Comparación entre los diferentes grupos diagnósticos de las variables socio-demográficas y clínicas	55
Tabla 2	ANOVA con las concentraciones de cortisol por grupo (estrés, depresión, control) en el primer centímetro de cabello	59
Tabla 3	ANOVA con las concentraciones de cortisol por diagnóstico (estrés, primer episodio, recurrente, depresión crónica y control) en el primer centímetro de cabello	60
Tabla 4	Análisis de los niveles de cortisol comparando centímetro por centímetro mediante la prueba de Wilcoxon.....	63
Tabla 5	Regresión logística con el primer modelo (ser del grupo control/ser del grupo estrés)	66
Tabla 6	Regresión logística con el segundo modelo (ser del grupo control/ser del grupo depresión)	66
Tabla 7	Relación entre variables independientes y la variable dependiente	66

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	El estrés según Selye.....	21
Figura 2	Fisiología del cortisol (Paul Foley, Clemens Kirschbaum, 2010).....	23
Figura 3	Efectos de exceso de cortisol-depresión (inspirado de Yehuda, 2002)	33
Figura 4	Experiencia de vidas tempranas pueden alterar la regulación de la expresión génica, repercutiendo en el perfil neuroendocrino, conductual y reactividad al estrés a lo largo de la vida adulta. (Adaptación de Murgatroyd & Spengler, 2011).....	35
Figura 5	Estrés psicológico (Adaptado Neuroimmunology of Stress: Skin Takes Center Stage, Petra C. Arck, Andrzej Slominski, Theoharis Theoharides, Eva M J Peters and Ralf Paus).....	45
Figura 6	Diagramas de cajas de las concentraciones de cortisol total por grupo (a la izquierda) y por diagnóstico. Las cajas representan los centiles 25 y 75, y la línea interior el percentil 50 (o mediana). Las circunferencias pequeñas representan valores anómalos (outliers).	56
Figura 7	Diagramas de cajas de las concentraciones de cortisol del primer centímetro por grupo (a la izquierda) y por diagnóstico. Las cajas representan los centiles 25 y 75, y la línea interior el percentil 50 (o mediana).	57
Figura 8	Diagramas de cajas de las concentraciones de cortisol del segundo centímetro por grupo (a la izquierda) y por diagnóstico. Las cajas representan los centiles 25 y 75, y la línea interior el percentil 50 (o mediana).	58
Figura 9	Diagramas de cajas de las concentraciones de cortisol del tercer centímetro por grupo (a la izquierda) y por diagnóstico. Las cajas representan los centiles 25 y 75, y la línea interior el percentil 50 (o mediana).	58
Figura 10	Medias (SEM \pm) de los niveles de cortisol en los tres centímetros de cabello por la variable grupo	60
Figura 11	Medias (SEM \pm) de los niveles de cortisol en el primer centímetro de cabello por la variable diagnóstico	61
Figura 12	Comparación de las medias de los niveles de cortisol expresados en pg/mg en los diferentes segmentos de pelo analizados. Los resultados se muestran para la variable grupo.....	62

Figura 13	Comparación de las medias de los niveles de cortisol expresados en pg/mg en los diferentes segmentos de pelo analizados. Los resultados se muestran por cada grupo diagnóstico 63
Figura 14	Diferencia de medias (SEM \pm) en los niveles de cortisol en el primer centímetro de cabello en los pacientes con depresión recurrente. Recaida/no recaida en el reclutamiento o en los posteriores tres meses..... 64
Figura 15	Diferencia de medias (SEM \pm) de las variables clínicas por la variable diagnóstico (estrés, primer episodio, depresión recurrente y depresión crónica) 65

PRESENTACIÓN GENERAL

El término “glucocorticoides” designa a la vez las hormonas esteroides naturales como el cortisol y las hormonas sintéticas como la dexametasona. La acción fisiológica de los glucocorticoides consiste en dinamizar los recursos del organismo, para que éste se pueda adaptar a cambios internos o externos que puedan perturbar el equilibrio homeostático del organismo. La liberación de glucocorticoides por las glándulas suprarrenales es la respuesta a un cambio endógeno o exógeno, designado, a menudo, con el término de estrés. Diversas enfermedades psiquiátricas, como la depresión, están directamente relacionadas con la presencia de agentes estresantes. La depresión está asociada a una etiología de estrés de “pérdida” o a factores estresantes repetidos y cotidianos como, por ejemplo, el trabajo.

Aunque la importancia del buen funcionamiento de las glándulas suprarrenales se conociera desde mediados del siglo XIX, hubo que esperar casi 100 años para que el cortisol fuera aislado, empleado con fines terapéuticos y sus descubridores (Edward Kendall, Tadeus Reichstein y Philip Hench) reconocidos internacionalmente con el premio nobel de medicina en 1950. Los tratamientos con glucocorticoides supusieron una auténtica revolución en las terapias de las enfermedades inflamatorias pero su uso masivo también reveló los efectos perjudiciales de tales medicamentos: problemas cardiovasculares, inmunodepresión, fatiga crónica o alteraciones del humor por ejemplo. La constatación de estos efectos negativos abrió el camino al estudio de las patologías relacionadas con las alteraciones del eje HPA y las consecutivas perturbaciones en los niveles de cortisol presentes en el organismo. La enfermedad de Cushing, en la que el ánimo depresivo está directamente relacionado con la elevación de los niveles de cortisol en plasma, dio una base empírica a los estudios relacionando las alteraciones del eje del estrés con la depresión.

En la primera parte de este trabajo de investigación, se realiza una revisión de los conocimientos actuales relacionando el estrés crónico y/o la depresión mayor con alteraciones en el funcionamiento del eje HPA. Las perturbaciones en los niveles del cortisol en las patologías relacionadas con el estrés crónico y la depresión, hacen que esta hormona se pueda considerar como un marcador biológico y será la que se estudie en la parte experimental. Se ha

elegido el análisis del cortisol en pelo al considerar que es la técnica más adaptada en el estudio del estrés crónico al no estar sujeta a variaciones circadianas, y al ser una de las menos invasivas.

Sin embargo, esta técnica es relativamente reciente y sólo en un estudio se ha utilizado para comparar poblaciones con depresión crónica y sujetos controles. Por esta razón, uno de los objetivos enunciados en el punto 2, se refiere a la pertinencia de esta técnica para cribar pacientes con depresión mayor, sujetos sometidos a estrés crónico y sujetos sanos sin estrés crónico.

En los puntos 3 y 4, se analiza el cortisol en tres centímetros de cabello de diferentes poblaciones:

- Pacientes con Depresión Mayor (n=62), teniendo en cuenta si sufrían un primer episodio (n=20), si tenían un cuadro recurrente pero con respuesta a los tratamientos (n=21), o bien si padecían un cuadro crónico con resistencia al tratamiento (n=21).
- Sujetos estresados (n=41), sin patología psiquiátrica ni tratamientos psicótopos pero expuestos a un estrés crónico, tal como una notificación de desahucio pendiente de su ejecución.
- Sujetos controles (n=40): individuos sin antecedentes de patología psiquiátrica.

La recogida de las variables socio-demográficas se ha completado con los resultados de diversos tests auto-informados: QIDS, PSS, WAIS. Todos estos datos se han analizado estadísticamente junto con las medidas del cortisol en pelo.

Finalmente, a partir del punto 5 de este trabajo, se discuten los resultados obtenidos, así como también se presentan las conclusiones generales y las limitaciones del estudio.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. *Concepto e historia*

1.1.1. Concepto

La noción de estrés se refiere a la respuesta de un individuo ante cualquier estímulo físico o psicológico que pueda perturbar su homeostasis. Sin embargo, este concepto presenta una mayor complejidad, dado que para que una situación sea considerada como estresante, debe ser percibida como aversiva y que el individuo trate de modificarla o evitarla. En la evolución del reino animal, al que nuestra especie pertenece, el estrés psicológico es relativamente reciente y está limitado al ser humano y algunas especies de primates sociales. El ser humano tiene por otra parte una capacidad ilimitada para activar respuestas al estrés pensando en agentes hipotéticos estresantes que podrían romper el equilibrio homeostático a largo plazo. Esto implica que un agente estresante no sea sólo aquel que realmente suponga una agresión física o psicológica, sino todo el que se perciba como una expectativa dañina (Sapolsky, 2004). La exposición a situaciones de estrés severas o por largos períodos de tiempo puede afectar negativamente al organismo, hasta llegar a comprometer su salud.

1.1.2. Un poco de historia

Este año, hace exactamente un siglo que Walter Cannon demostró que bajo el efecto de una emoción violenta, el sistema nervioso provoca una elevación de la secreción de adrenalina que afecta de forma duradera el sistema nervioso simpático. (*Bodily changes in pain, hunger, fear and rage*, 1915). Esta reacción tiene como fin el privilegiar ciertas funciones fisiológicas más útiles que otras. Cannon fue el pionero en el estudio de las respuestas primarias del estrés cuando describió la respuesta biológica ante una situación amenazante (lucha o huida).

En 1936, Hans Selye introdujo el concepto de estrés “como síndrome o conjunto de reacciones fisiológicas no específicas del organismo a diferentes agentes nocivos del ambiente de naturaleza física o química” presentando las primeras evidencias experimentales de las consecuencias fisiológicas del estrés (Selye, 1937). Definió el síndrome general de adaptación (SGA) como la reacción general de alarma correspondiente al esfuerzo del organismo para

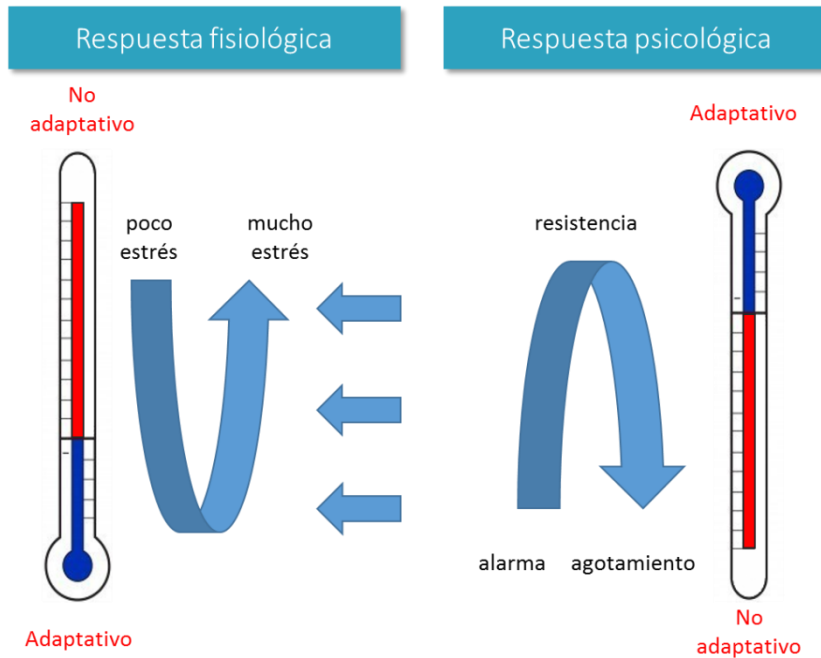
adaptarse a nuevas condiciones. El organismo en respuesta al estrés físico o psicológico libera adrenalina y cortisol. El objetivo es reaccionar lo antes posible al estrés.

Hans Selye lo divide en tres fases distintas que se manifiestan cuando el organismo está sometido a un agente estresante crónico.

La primera fase, de alarma, ocurre inmediatamente después del reconocimiento de la amenaza y está caracterizada por la liberación de corticosteroides para movilizar el organismo. Los recursos excepcionales están dirigidos a superar rápidamente la situación de estrés. Si con ello no se consigue, se evoluciona a una segunda fase: la fase de resistencia en la que la activación, aunque menor que en la fase anterior, sigue siendo elevada. Esta hiper-activación, al ser menor, puede mantenerse durante un periodo de tiempo más amplio, facilitando en consecuencia las posibilidades de superar la situación estresante. Pero tampoco puede mantenerse de manera indefinida. Para Selye, las reservas del organismo son limitadas por lo que, si no se consigue solucionar la situación de estrés, pueden llegar a agotarse, pasándose a la tercera fase, la fase de agotamiento, en la que el organismo pierde de manera progresiva su capacidad de activación.

Si, a pesar de todo, se intenta mantener la activación, el resultado será el agotamiento total con consecuencias negativas e incluso nefastas para el organismo. En la época post Selye, muchos investigadores consideraban que la enfermedad era la consecuencia del agotamiento de las hormonas y neurotransmisores, que dejaban al organismo indefenso ante los ataques de los agentes estresantes. Hoy, sabemos que las enfermedades no son la consecuencia de un agotamiento de recursos, sino que es la propia respuesta del estrés la que se vuelve nociva.

Figura 1 El estrés según Selye



Una gran cantidad de investigaciones sucedieron a este trabajo, demostrando que la respuesta al estrés producía varios efectos perjudiciales en la fisiología de mamíferos incluyendo al hombre, tales como hipertrofia adrenal, atrofia del timo y nódulos linfáticos, supresión del sistema inmune y ulceraciones (Venzala, 2012).

Sin embargo, la realidad es mucho más compleja, cuando se trata de trasladar el modelo de Selye al ser humano, dadas las grandes diferencias individuales en la percepción y en la estandarización de situaciones alarmantes. Esta cadena de reacciones biológicas es adaptativa en situaciones en las que se trate de combatir o huir pero en la sociedad actual las situaciones son diferentes. Aunque fundamental para comprender la biología del estrés, el enfoque de Selye no integra la evaluación cognitiva del organismo.

No todos los investigadores estuvieron de acuerdo con el modelo de Selye: no consideraban que las similitudes en las respuestas a diferentes factores de estrés, se debieran a la ausencia de especificidad en la respuesta del organismo. Selye pasó toda su carrera trabajando en factores físicos de estrés (por ejemplo, el calor, el frío y el dolor), ignorando la percepción psicológica de los factores estresantes (Goldstein, 2008).

En 1952, con Alexander y la escuela de Chicago, el enfoque biológico se enriquece con una dimensión psicológica, haciendo intervenir un nivel complementario: el conflicto potencial entre la conducta biológica de la persona (lucha o huida) y la posibilidad de ponerla en práctica, en función de los imperativos sociales. La adaptación biológica va a agotarse cuando se produce la escisión entre lo que la tendencia y el comportamiento biológico empujan a hacer (luchar o huir) y lo que la conducta social impone. El organismo se encuentra entonces sometido a dos órdenes contradictorias que superan el nivel puramente psíquico. La teoría de Alexander plantea el problema de la represión de las emociones y sus consecuencias sociales.

En 1968, John Mason publicó un artículo en el que discutía la doctrina de Selye, destacando la importancia de los estímulos emocionales en la respuesta del eje HPA, llegando incluso a afirmar que todas las respuestas del estrés eran psicológicas.

En los trabajos actuales, el estudio del estrés adopta una perspectiva tanto cuantitativa como cualitativa. Cada situación o acontecimientos son interpretados por la persona en función de lo que significa para ella. La interacción entre el estrés, y sus efectos no es lineal. No se puede decir que cuanto más intenso sea el estrés, mayor será su efecto. El componente cualitativo parece ser más importante que el cuantitativo. Los acontecimientos que ponen en juego la existencia simbólica y las relaciones sociales son seguramente los que produzcan mayor efecto. Por otra parte, no ha de tenerse sólo en cuenta la calidad del agente estresante, sino también la vulnerabilidad que puede ser adquirida a lo largo de las experiencias anteriores o de condiciones precarias de la infancia.

1.2. *Bases neurofisiológicas de la respuesta al estrés*

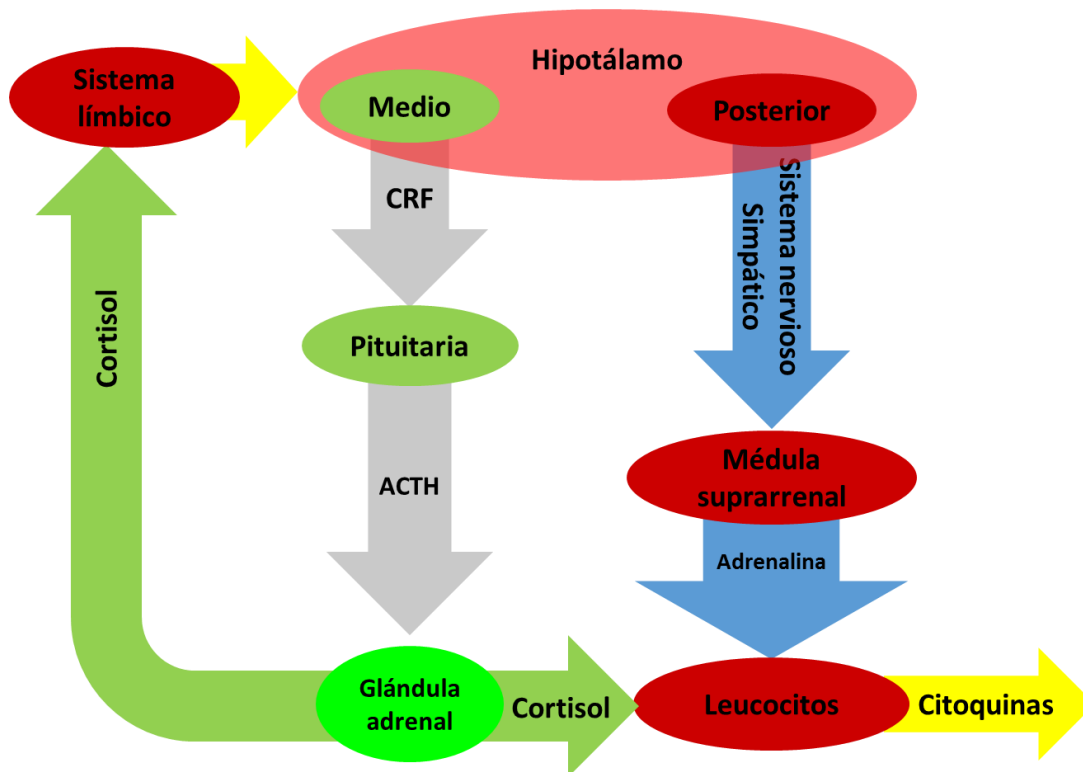
1.2.1. Sistema endocrino

El principal sistema biológico responsable de la respuesta al estrés es el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), incluyendo tanto estructuras neuronales como endocrinas (Almela Zamorano *et al.*, 2007). El cortisol es una hormona, producto final del eje HPA, y es un potente glucocorticoide endógeno, que regula una amplia gama de funciones del cuerpo, incluyendo el metabolismo, la inmunidad, la neurogénesis...

Los glucocorticoides son, pues, comúnmente utilizados como biomarcadores de las respuestas al estrés y, su papel en los procesos de estrés tanto en animales como en seres humanos, está bien aceptado (Baumann y Thurin, 2003).

La respuesta al estrés comprende una compleja interacción entre diferentes mecanismos que se activan para una mejor adaptación al medio, afrontando o evitando situaciones desfavorables. Los estímulos “alarmantes” se procesan en el cerebro, se evalúan y, mediante la activación del eje HPA, el organismo puede llevar a cabo la respuesta más adecuada. Es precisamente este proceso evaluativo lo que le confiere un carácter adaptativo y plástico. Ante situaciones donde el estrés se alargue en el tiempo o bien su percepción no conduzca a una respuesta claramente adaptativa, entonces el sistema se desequilibra.

Figura 2 Fisiología del cortisol (Paul Foley, Clemens Kirschbaum, 2010)



La actividad del eje HPA es controlada a través de varias regiones del cerebro, incluyendo el hipocampo (el cual ejerce un efecto inhibitorio sobre las neuronas hipotalámicas secretoras del factor de liberación de corticotropina –CRF– vía un circuito polisináptico) y la amígdala. Mediante la regulación de las neuronas del hipocampo (estructura rica en receptores glucocorticoides), el cortisol ejerce un importante efecto de retroalimentación del sistema HPA. Los niveles de glucocorticoides, presentes en condiciones fisiológicas normales, intensifican el efecto inhibitorio del hipocampo sobre el eje HPA, e incluso se cree que también optimizan la función de esta región en general, mejorando determinadas habilidades cognitivas (Alfonso, 2005). En cambio, concentraciones elevadas de glucocorticoides durante períodos prolongados, como por ejemplo en el caso de estrés crónico, pueden causar efectos dañinos sobre las neuronas del hipocampo (Kim y Diamond, 2002). Anacke *et al.* encontraron que las concentraciones bajas de cortisol, por su mayor activación de los MR, aumentan la proliferación de células progenitoras y cambiar el desarrollo neuronal hacia el desarrollo de los astrocitos, mientras que las altas concentraciones de cortisol, por su mayor activación de los GR, reducen tanto la proliferación como la diferenciación neuronal (Anacker *et al.*, 2013; Yu *et al.*, 2011).

El estrés repetido genera hipercortisolemia crónica. En el animal se ha demostrado que la hipercortisolemia podía ser neurotóxica para las estructuras cerebrales vulnerables como el hipocampo, atrofiando las neuronas piramidales CA3 del cuerno de Amón, causando una disminución del volumen y del número de neuronas del giro dentado. Se ha sugerido que las modificaciones relacionadas con el estrés, a nivel del hipocampo podrían ser un elemento mayor al origen de la depresión, en los individuos genéticamente vulnerables. El córtex prefrontal podría estar implicado en la neurotoxicidad relacionada con el estrés puesto que el estrés modifica las funciones del córtex y de los receptores glucocorticoides. El córtex prefrontal está directamente conectado con el hipocampo (Mössner *et al.*, 2007).

Esta atrofia hipocámpica, secundaria al estrés, implicaría una disminución de la neurogénesis, así como de la síntesis de factores neurotróficos como el BDNF. Los estudios recientes muestran que el BDNF protege de las lesiones inducidas por el estrés y podrían regular la neurogénesis en el hipocampo (Hashimoto, 2015). Los estudios que han medido la

concentración plasmática de BDNF muestran una disminución en los pacientes con patología depresiva (Karege *et al.*, 2005).

Las hormonas hipotalámicas (CRF o CRH), responsables de la liberación de la hormona corticotropa ACTH, que a su vez es responsable de la liberación de corticoides, fueron descubiertas a partir de 1981. Rápidamente, se demostró que los cuerpos celulares que contenían el CRH estaban localizados en numerosas regiones del cerebro anterior y del córtex. A nivel hipotalámico, estas hormonas actúan sobre la hipófisis anterior, provocando la liberación de ACTH que, una vez en el flujo sanguíneo, libera el cortisol en el hombre y la corticosterona en los roedores.

El CRH actúa en diferentes regiones intra-cerebrales para coordinar las múltiples respuestas adaptativas a los factores estresantes. Las transmisiones CRH están implicadas en los estados de hipervigilancia, ansiedad, en las respuestas biológicas y conductuales causadas por el estrés y por los estados disfóricos (Van der Kooy *et al.*, 2007).

Uno de los aspectos anatómicos funcionales más importantes, es que el sistema regulador central del estrés se basa en un “feedback” anatómico funcional CRH-catecolaminas-CRH (Koob, 1999; Valentino y Van Bockstaele, 2008), que va a relacionar las estructuras del cerebro anterior y límbicas (con CRH) con las de los núcleos del tronco cerebral (con células catecolaminérgicas).

En la región de la amígdala, el CRH participa en la memoria emocional y en las manifestaciones de ansiedad y en el hipocampo interviene en la memoria relacionada con el estrés.

La hipótesis corticoide de la depresión proviene de dos observaciones principales realizadas hace varios años. La primera, es el aumento de la secreción periférica de corticoides durante la depresión y la segunda, es la evidente interacción entre los corticoides y la serotonina. Esquemáticamente, la hipótesis corticoide se basa en que el exceso crónico de liberación periférica de corticoides causa la instalación de un estado depresivo. El estrés activa la segregación de corticoides y los corticoides inhiben la transmisión serotoninérgica central. En los individuos cuya transmisión serotoninérgica haya sido alterada por los corticoides, la

adición de factores estresantes recurrentes conlleva la instalación de un estado nuevo, el estado depresivo. Este estado prueba el fracaso del organismo para organizar estrategias eficaces contra el estrés.

Esta hipótesis se apoya en argumentos clínicos: los hipercortisolismos primarios como la enfermedad de Cushing o los hipercortisolismos de origen iatrogénico (el daño iatrogénico es la tercera causa de mortalidad en EE.UU. después de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer) se acompañan frecuentemente de síntomas depresivos cuya severidad está en correlación con los niveles de cortisol. Se apoya también en los datos a favor de la interacción de corticoides y serotonina en la modulación de los estados afectivos. El hipocampo parece ocupar un puesto central en estas interacciones. Se han estudiado en particular las interacciones entre los receptores 5-HT 1A (abundantemente repartidos en el hipocampo) y los corticoides. Se ha demostrado que la inhibición de los receptores 5-HT 1A podría tener un papel central en la depresión (Mahar *et al.*, 2014). El hipocampo podría ser la estructura cerebral más implicada en la insuficiencia del “feedback” de los corticoides. El hipocampo ejerce un efecto inhibitor en el núcleo para-ventricular del hipotálamo que contiene las neuronas que sintetizan CRH.

1.2.2. Sistema inmunitario

Las conceptualizaciones de la naturaleza de la relación entre el estrés y el sistema inmunológico han cambiado con el tiempo. Las constataciones de la atrofia del timo de Selye, condujeron a un modelo inicial en el que el estrés es ampliamente inmunosupresor. En cambio, las grandes disminuciones en la función inmune que predice, no habrían sido evolutivamente adaptativas en las circunstancias que amenazan la vida. Dhabhar y McEwen (1997), McEwen (2001) propusieron un modelo bifásico en el que el estrés agudo aumenta la respuesta inmune mientras que el estrés crónico la suprime.

Sin embargo, ni el modelo bifásico ni el modelo de inmunosupresión global explican los resultados que relacionan el estrés crónico con ambos tipos de respuesta: enfermedades asociadas con inmunidad insuficiente (enfermedades infecciosas y neoplásicas) y enfermedades asociadas con la actividad inmune excesiva (enfermedad alérgica y autoinmune). Para resolver esta paradoja, algunos investigadores han optado por centrarse en

cómo el estrés crónico podría cambiar el equilibrio de la respuesta inmune. En el año 2004, los psicólogos americanos Suzanne Segerstrom y Gregory Miller analizaron más de 300 estudios, publicados desde 1970, sobre las interacciones del estrés y las reacciones del sistema inmunológico. Los resultados muestran que los agentes estresantes crónicos, como el paro o cuidado de enfermos de Alzheimer, producen un descenso de la actividad de las células NK, de la proliferación linfocitaria, de la producción de la citocina interleucina-2 y de la respuesta de anticuerpos a la vacuna de la gripe.

En este metaanálisis destacan los trabajos de Maier y Watkins (1998) que propusieron una relación aún más estrecha entre el estrés y la función inmune: los cambios inmunológicos asociados con el estrés, habrían sido adaptados de los cambios inmunológicos primitivos en respuesta a la infección. La activación inmunológica de los mamíferos desemboca en un síndrome llamado comportamiento de la enfermedad, que consiste en cambios de comportamiento como la reducción de la actividad, de la interacción social y de la actividad sexual, así como una mayor capacidad de respuesta al dolor, anorexia y estado de ánimo depresivo. La administración periférica de un inductor de citocinas provoca todos los síntomas de la enfermedad, tales como la fiebre, activación del eje HPA, aislamiento del medio físico y social. Los cambios fisiológicos y conductuales, característicos de la enfermedad, están modulados por el sistema nervioso central. Dado que la temperatura del cuerpo es controlada en el hipotálamo gracias a la acción de citocinas pirogénicas, tales como IL-1 β y IL-6, que llegan a los órganos circunventriculares del cerebro, donde la barrera hematoencefálica es reducida (Dantzer, 2009), de la misma manera, IL-1 β actúa sobre el núcleo paraventricular del hipotálamo, donde se encuentran las neuronas que contienen la hormona liberadora de corticotropina (CRH). El CRH se libera en la sangre, lo que conduce a la liberación de corticotropina desde la pituitaria, la cual, a su vez, aumenta la liberación y secreción de glucocorticoides por la corteza adrenal.

El CRH también modula el sistema inmunitario: el estrés provoca una reducción del número de linfocitos, de la actividad de las células asesinas, de la relación entre los linfocitos T helper y los linfocitos T supresores, así como de los de los anticuerpos, reactivándose, por lo tanto, los agentes inflamatorios e infecciosos.

A su vez, las citoquinas provocan múltiples efectos en el funcionamiento cerebral como lo prueban las profundas alteraciones del humor y de la cognición que sufren los pacientes tratados con citoquinas en ciertos tipos de cánceres (Capuron *et al.*, 2000). Las evidencias más fuertes del rol de las citoquinas en la depresión provienen de la observación clínica de animales (Felger *et al.*, 2007) y pacientes en tratamiento con interferon (Asnis y De La Garza, 2005). Así, la administración de interferón- α en Hepatitis C o Melanoma, (Gleason y Yates, 1999), de interferon- β en Esclerosis Múltiple (Zephir *et al.*, 2003) se asocian con cambios afectivos y conductuales que incluyen el desarrollo de episodios depresivos. Otras evidencias que sugieren el rol del sistema inmune en el desarrollo y la consolidación de la depresión, incluyen las observaciones de que los pacientes deprimidos muestran elevados niveles de IL-6 (Petr *et al.*, 2010; Maes *et al.*, 1995). Las citoquinas parecen ejercer un efecto depresivo, directamente por medio de la activación de la hormona liberadora de corticotropina o, indirectamente, provocando resistencia de los receptores de glucocorticoides, lo que causa hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, debido a la inhibición del mecanismo de retroalimentación normal. La administración intracraneal de citoquinas pro-inflamatorias provoca los mismos efectos de enfermedad que su administración sistémica. Por lo tanto, las citoquinas pro-inflamatorias tienen dos lugares donde ejercer su acción claramente distintos, en el mismo lugar de la inflamación y en el SNC.

1.3. *Estrés y salud*

1.3.1. Enfermedad

Los trabajos experimentales muestran que, después de un acontecimiento aislado que provoca estrés agudo, el equilibrio homeostático se restablece. No pasa lo mismo cuando el agresor es crónico. La respuesta al estrés es una respuesta del organismo a través de la liberación de neurotransmisores y de hormonas, cuyo objetivo es la adaptación a una situación percibida como peligrosa. Las patologías relacionadas con el estrés crónico son enfermedades de la adaptación. Sin embargo, esta adaptación va a depender de una serie de factores complejos combinados entre ellos, como son las características del contexto, las posibilidades de acción o la eficacia de la acción, o las características individuales.

Los efectos perjudiciales del estrés crónico sobre la salud humana han sido ampliamente demostrados en las últimas décadas, afectando múltiples sistemas: hipertensión (Esler *et al.*, 2008), aumento de riesgo de enfermedades cardiovasculares (Appel *et al.*, 2000), exacerbación de las enfermedades crónicas, de las enfermedades de la piel tales como la psoriasis (Malhotra y Mehta, 2008), aumento del riesgo de colitis ulcerosa (Mawdsley *et al.*, 2008). En la diabetes, el estrés crónico es un factor que agrava la patología: el metabolismo, profundamente alterado, aumenta la captación celular basal de glucosa, su utilización e incrementa su producción endógena. La sensibilidad a la insulina se reduce y la hiperglucemia se agrava.

Aunque las patologías afectadas por el estrés sean muchas, por no decir la mayoría, las afecciones cardiovasculares tal vez sean las más estudiadas, seguramente porque son la principal causa de mortalidad en todo el mundo (Organización mundial de la salud 2013). Existe actualmente una amplia evidencia de que, en la población general, la enfermedad cardiovascular está muy influida por factores psicosociales, los cuales pueden desempeñar un papel tanto etiopatogénico como pronóstico (Armario *et al.*, 2002). Además, un estudio reciente ha demostrado la asociación entre la percepción del impacto del estrés en su salud y la incidencia de enfermedad coronaria (Nabi *et al.*, 2013).

Se ha comprobado que el estrés emocional produce los mismos cambios fisiológicos que el estrés físico: por ejemplo, el aumento de la tensión arterial, provocada por una descarga de adrenalina en respuesta a un estímulo estresante, puede provocar un síndrome coronario (Patris, 2010). En cambio, el estrés crónico produce alteraciones más sutiles y silenciosas como el síndrome metabólico cuyos componentes son: un aumento de la incidencia de la obesidad visceral (el cortisol suprime el efecto benéfico de las hormonas sexuales y de la hormona de crecimiento y estimula directamente la proliferación de adipocitos (Kyrou y Tsigos, 2009), hipertensión arterial (las secreciones de adrenalina y noradrenalina actúan sobre los vasos sanguíneos, y dislipidemia (niveles anormalmente altos de colesterol LDL y niveles excesivamente bajos de colesterol HDL (Catalina-Romero *et al.*, 2013).

La CRF es también un elemento central en el mecanismo de las enfermedades provocadas por el estrés en el tubo digestivo. Tanto el estrés físico como el psicológico son ampliamente aceptados como factores desencadenantes de diversos trastornos gastrointestinales, tales como

úlceras pépticas, síndrome del intestino irritable o enfermedad inflamatoria intestinal. (Caso *et al.*, 2008).

Una sólida evidencia, basada en estudios de experimentación con animales, apoya el hecho de que la respuesta inflamatoria de la mucosa intestinal está determinada, al menos en parte, por la disfunción de la barrera intestinal.

La función de barrera del intestino es esencial para limitar el contacto del sistema inmune gastrointestinal con la infinidad de antígenos que entran en contacto con el organismo, a través del tubo digestivo (Menchén, 2013). La activación de la secreción suprarrenal de esteroides, mediada por CRF y ACTH, da lugar a un incremento de la permeabilidad intestinal paracelular y de la apoptosis de las células epiteliales intestinales.

El sistema nervioso central (SNC) se comunica con el intestino a través de lo que se conoce como el eje cerebro-intestino, formando parte del eje hipotálamico-pituitario-adrenal (HPA) y el sistema nervioso entérico (ENS) dentro de la pared intestinal. Entre las funciones del eje cerebro-intestino, no sólo está la regulación de la motilidad y la sensibilidad visceral; en los últimos años viene poniéndose de manifiesto el importante rol que ejerce este eje en la regulación del sistema inmune-mucoso-gastrointestinal y el aparato digestivo (Menchén, 2013). El eje cerebro-intestino proporciona la base anatómica de que las emociones y las influencias ambientales modulan la función gastrointestinal a través de la regulación del sistema inmune gastrointestinal y la inflamación de la mucosa; en este sentido, los mastocitos de la mucosa - a nivel celular - y el factor liberador de corticotropina (CRF) - a nivel molecular - parecen desempeñar un papel crucial (Caso *et al.*, 2008).

El sistema neuroendocrino y el sistema inmune han sido considerados como dos redes que actuaban de forma autónoma. El sistema neuroendocrino responde a estímulos externos tales como la temperatura, el dolor y el estrés, mientras que el sistema inmune responde a la exposición a bacterias, virus, y trauma del tejido. En la actualidad, se reconoce cada vez más que estos dos sistemas actúan en estrecha sinergia; el sistema inmune está regulado por el sistema nervioso central, en respuesta al estrés ambiental, ya sea directamente por el sistema nervioso autónomo o por medio de la activación del eje HPA (De Jonge, 2013).

Esta cadena de reacciones biológicas es adaptativa en situaciones en las que se trate de combatir o huir pero en la sociedad actual las situaciones son diferentes. El ser humano presenta una sensibilidad particular al estrés psicosocial. El organismo reacciona ante las dificultades psicosociales activando las mismas respuestas biológicas que si estuviera en frente de un depredador. Pero en este caso, el problema no se resuelve instantáneamente y la activación del organismo va a perdurar. Sin embargo, los efectos del cortisol, benéficos en situación de estrés agudo, son patógenos cuando el estrés se convierte en crónico. En este caso, la elevación del cortisol tiene un efecto tóxico en el hipocampo que es, además, un actor central en la formación de la memoria episódica, es decir, en la memoria de los acontecimientos vividos. La toxicidad del hipocampo, va a agravar enfermedades degenerativas como la enfermedad de Alzheimer.

Los efectos del cortisol van a manifestarse también por una degradación de la memoria y de la capacidad de aprendizaje, además de por un aumento de los síntomas ansio-depresivos y aumento de riesgo de enfermedades psiquiátricas. Hoy, se considera que el estrés es uno de los principales factores de riesgo de los trastornos mentales. Los estudios longitudinales indican que acontecimientos vitales adversos están asociados con un aumento sustancial de síntomas psicóticos en la población general (Shevlin *et al.*, 2008). Los acontecimientos vitales estresantes también se asocian con un aumento de hasta cinco veces más de la depresión mayor (Lederbogen *et al.*, 2013).

1.3.2. Depresión

Cuando se trata de analizar las relaciones entre estrés y depresión, la mayoría de los estudios científicos se centran en episodios desencadenantes episódicos. Sin embargo, ha sido demostrado que el grado de exposición al estrés crónico es un determinante que puede explicar la gravedad de los síntomas depresivos (Turner *et al.*, 1995). Por su parte, Monroe *et al.* (2007) diferencian la influencia del estrés agudo, que tendría un papel más marcado en la ocurrencia del primer episodio y la del estrés crónico, que sería determinante en las recaídas.

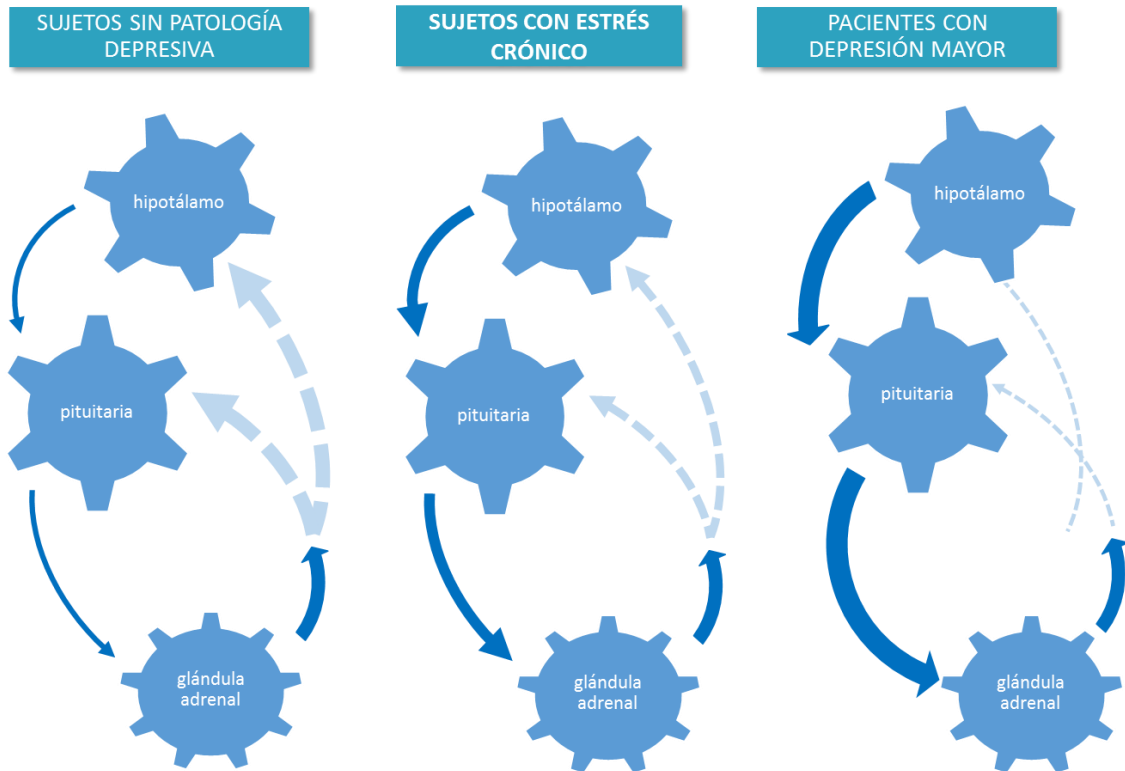
La depresión es un trastorno mental que se caracteriza por la persistencia de pensamientos negativos, problemas de concentración, de motivación, alteraciones del apetito y del sueño, apatía, ansiedad... La exposición al estrés crónico es considerada como una de las fuentes más

tóxicas, inductoras de cambios permanentes en las respuestas fisiológicas: por término medio, los sujetos depresivos declaran haber sufrido tres veces más acontecimientos negativos en los seis meses anteriores al acceso depresivo que los otros sujetos. Entre el 50 y el 80% de las personas deprimidas declaran una experiencia negativa durante los 3 a 6 meses anteriores a la aparición de la depresión y sólo entre el 20 y el 30% de las personas no deprimidas que han sido evaluadas durante el mismo periodo. Por otra parte, el aumento del estrés también predice una duración más larga del curso clínico de la depresión mayor, así como exacerbación de los síntomas y recaídas (Kendler *et al.*, 1999; Cohen *et al.*, 2007).

Diferentes modelos etiológicos han intentado integrar los factores contextuales y los factores biológicos que intervienen en la depresión. Los primeros autores que relacionaron el estrés y la instalación de una alteración depresiva fueron en los años 80 Gold y Post. Gold emitió la hipótesis de que el estrés, en edades claves del desarrollo, provocaba una organización patológica del eje HPA, lo que constituiría un factor de vulnerabilidad psicológica (Gallarda, 2003). La teoría de Post permite comprender cómo en un terreno biológico vulnerable, la repetición de factores estresantes menores puede desembocar en alteraciones neurobiológicas que se manifiestan por una descompensación clínica superando el umbral adaptativo. La adquisición progresiva de esta vulnerabilidad biológica favorece descompensaciones clínicas reactivas a estímulos estresantes cada vez más insignificantes, hasta tal punto que la descompensación puede ocurrir sin ningún agente estresante (Kendler *et al.*, 1999). Por su parte, es necesario indicar que situaciones vitales tempranas y adversas constituirían un factor de suma importancia en la configuración de un fenotipo hiper-reactivo CRF, con el consiguiente incremento de la vulnerabilidad al estrés y un mayor riesgo de sufrir episodios de depresión en algún momento de la vida adulta.

Este fenotipo es el que va a producir a posteriori, cambios biológicos en la activación del eje adrenal y del sistema nervioso autónomo, así como también cambios conductuales tipo depresión o ansiedad. Otros estudios muestran también, que se incrementa el riesgo de desarrollar trastorno de estrés post-traumático, en respuesta a factores estresantes en la vida adulta (Baumeister *et al.*, 2014).

Figura 3 Efectos de exceso de cortisol-depresión (inspirado de Yehuda, 2002)



Nemeroff y otros autores (Johnson *et al.*, 2002) propugnan que el fenotipo vulnerable no sólo se representa por una hiperactividad del eje adrenal, del sistema noradrenérgico y de liberación de CRH, sino que existe también una afección en la neurogénesis de las neuronas hipocampales y neurotoxicidad del hipocampo. Esta serie de cambios biológicos, presentes desde el estrés temprano, producen una vulnerabilidad aumentada a los eventos vitales estresantes en el futuro (González-Méndez, 2009).

Por su parte, la epigenética ha contribuido recientemente a un mejor entendimiento de las complejas relaciones que se establecen entre el ambiente y el genoma. La epigenética comportamental ha delimitado mecanismos moleculares específicos como la metilación del gen promotor del receptor GR, permitiendo comprender mejor el desarrollo de mencionada

vulnerabilidad. Esto produciría una “marca” o “pauta” de hiper-reactividad del eje HPA que acompañará al sujeto a lo largo de su vida adulta (Martino, 2014).

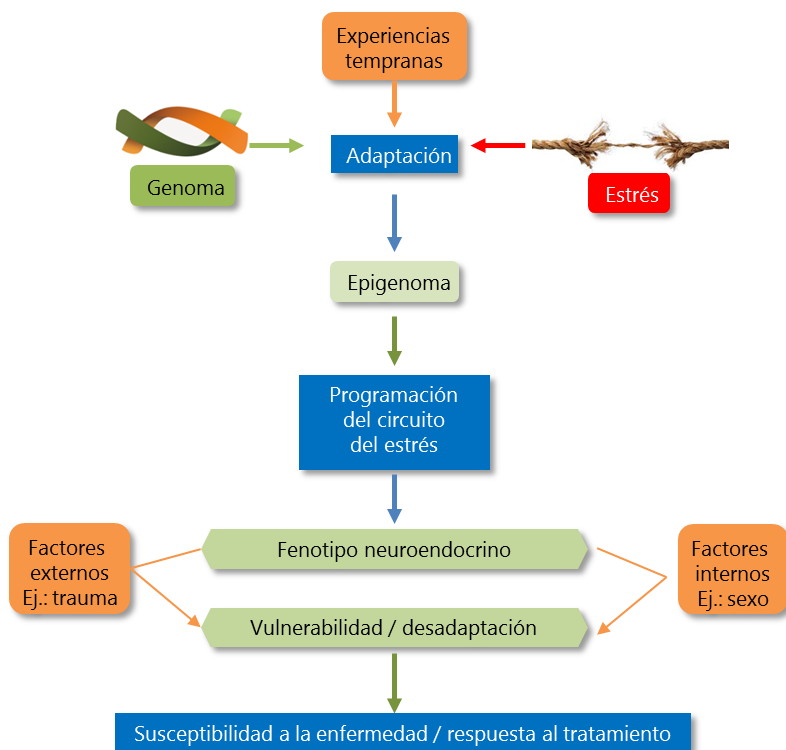
Paralelamente, otros trabajos de investigación han explorado cómo, en interacción con la genética, los acontecimientos vitales, la historia del individuo van a formatear, ya desde la vida intra-uterina, la reactividad del sujeto frente al estrés. El mecanismo biológico subyacente parece ser la epigenesis (doctrina según la cual los rasgos que caracterizan a un ser vivo se configuran en el curso del desarrollo, sin estar preformados en el embrión).

La influencia de los factores estresantes en la metilación del ADN ha sido demostrada primero con estudios con roedores: las ratas macho adultas que habían sido criadas por madres que mostraban altos niveles de afecto (lamer las crías) tenían bajos niveles de metilación del ADN asociado con el gen GR dentro del hipocampo, mientras que las crías que habían sido cuidadas por hembras con bajo instinto maternal mostraban una pronunciada reactividad al estrés. Los resultados no pueden ser de origen genético, pues las crías de hembras con bajo instinto maternal, “adoptadas” por ratas maternas, presentaban en la edad adulta una reactividad normal al estrés (Roth, 2013).

Se encuentra efectivamente que, en las crías procedentes de madre no cuidadora, en dichas regiones está mucho más metilado el dinucleótido CpG. Se silenciará, pues, dicha transcripción, y el gen de GR se expresará menos y por tanto habrá menos receptores de glucocorticoides en su hipocampo que en las crías hipometiladas, que procedan de madre cuidadora (Pascual-Leone Pascual, 2014).

Del mismo modo, cuando se ha analizado el cerebro de sujetos que se habían suicidado y con antecedentes de abusos infantiles, se han encontrado bajos niveles del gen GR en el hipocampo, niveles que, por otra parte, eran normales en los suicidios sin antecedentes de abusos (Labonté y Turecki, 2012).

Figura 4 Experiencia de vidas tempranas pueden alterar la regulación de la expresión génica, repercutiendo en el perfil neuroendocrino, conductual y reactividad al estrés a lo largo de la vida adulta. (Adaptación de Murgatroyd & Spengler, 2011)



El gran mediador del estrés y de la depresión es el CRH (o CRF). Se ha demostrado similar perfil bioquímico y neuroinmune en el estrés crónico y la depresión, donde se pierde la capacidad regulatoria o de “feedback” de los glucocorticoides sobre el hipocampo y el eje HPA. En ambos casos existe una situación paradójica, pues existe una hipercortisolemia, con concentraciones altas de CRH y ACTH. Este fenómeno explica el error funcional de estos receptores, que se hallan imposibilitados para realizar un “feedback” negativo fisiológico sobre el cortisol (Raison y Miller, 2001).

Existe amplia evidencia que demuestra alteraciones del eje HPA en depresión mayor. Estas alteraciones incluyen niveles de CRF y déficit de receptores glucocorticoides en el efecto inhibitorio del hipocampo, de manera que el eje se encuentra hiperactivado constantemente por la presencia excesiva de cortisol. Esta hipercortisolemia, causada por periodos prolongados de estrés, podría tener un papel central en la fisiopatología de los síntomas depresivos y cognitivos. Este modelo se conoce como la teoría neuroendocrina de la depresión

y proviene de dos observaciones principales hechas ya hace varias decenas de años. En la primera, se hallaría un aumento de la segregación periférica de corticoides durante la depresión y en la segunda, se observaría una interacción entre el cortisol y la serotonina, así como los efectos de algunos antidepresivos serotoninérgicos.

1.4. *Medición del estrés*

Una respuesta de estrés comienza con la percepción de un acontecimiento como estresante, que es subjetiva. La percepción puede implicar el uso de la valencia emocional experimentada en similares experiencias del pasado. Durante el estrés crónico, la disminución de la neurogénesis puede provocar que se recuerden más fácilmente los hechos cargados con significación negativa y que, a los acontecimientos nuevos, se les asigne así más fácilmente una resonancia negativa (Egeland *et al.*, 2015). La medida de la evaluación subjetiva se centra en las propias apreciaciones que realizan los sujetos sobre los eventos.

1.4.1. Medidas clínicas del estrés

La medida del estrés es un elemento esencial para determinar y construir protocolos que permitan su reducción. Hoy, los instrumentos de medidas subjetivas se dividen en tres categorías: los cuestionarios de acontecimientos vitales estresantes, los cuestionarios de estrés cotidiano y los cuestionarios de estrés percibido.

- En la primera categoría destaca la SRRS de Holmes y Rahe (1967): Social Readjustment Rating Scale, o el PERI, Life Events Scale de Dohrenwend *et al.* (1978), que permite estimar el impacto de 102 acontecimientos. La crítica principal que se ha hecho a este tipo de cuestionarios es la confusión existente entre síntomas de estrés y agentes de estrés. Por otra parte, la mayoría de los instrumentos no toman en cuenta los componentes individuales y sociales, a pesar de que estos componentes sean esenciales en las manifestaciones del estrés.
- En la segunda categoría destaca el Perfil del Estrés de Derogatis (Derogatis Stress Profile DSP). Es un cuestionario de 77 items que evalúan las respuestas emocionales de ansiedad, depresión y hostilidad relacionadas con situaciones estresantes (Jaureguizar *et al.*, 2005). Estas escalas toman en cuenta los factores del contexto, las características de

la situación y los recursos personales, lo que permite una evaluación primaria del proceso cognitivo cara a una situación estresante. Sin embargo estas escalas no permiten medir la dimensión subjetiva de la evaluación del estrés.

- En la tercera categoría destaca el PSS (*The perceived stress scale* de Cohen, Kamarck y Mermelstein). Los autores subrayaron en 1983 que un acontecimiento objetivo se transformaba de forma cognitiva, convirtiéndose en un elemento subjetivo que iba a depender de procesos personales y contextuales. El estrés que se deriva de este proceso cognitivo, no se puede definir como estrés objetivo, sino como estrés percibido, ya que resulta de una evaluación.

La hipótesis de Cohen es que la escala de estrés percibido proporciona un mejor pronóstico de la salud, ya que mide directamente el estrés vivido. Por estas razones, la escala de estrés percibido desarrollada por Cohen, puede ser utilizada para determinar si los factores, como el apoyo social o el sentimiento de control, protegen a los individuos de los efectos patógenos de los acontecimientos estresantes, modulando la evaluación negativa de estos. Sin embargo, cuando se trata de relacionar los resultados del estrés percibido con los niveles de cortisol en pelo, la literatura presenta resultados generalmente negativos, es decir sin correlación.

Otras escalas inspiradas de Cohen se desarrollaron a lo largo de los años 90, como por ejemplo la de Consoli, Taine, Szabason y Lacour. Sus trabajos se basan en el hecho de que el estrés, clásicamente ha sido determinado por acontecimientos de vida, ocurridos durante los meses precedentes, o bien que éste se medía en relación con ponderaciones fijas como la escala de Holmes y Rahe (1967). Para ellos, estos enfoques tienen el inconveniente de provocar una sobre-estimación o sub-estimación del coste real de adaptación necesitada para los acontecimientos estresantes (Guillet y Hermand, 2006).

1.4.2. Medidas biológicas del estrés

Los marcadores biológicos utilizados para identificar los efectos del estrés se derivan precisamente de los mecanismos fisiológicos alterados por éste: el sistema inmunitario y el sistema endocrino.

1.4.2.1. Medidas biológicas del sistema inmune

Las células del sistema inmunitario disponen de receptores para los glucocorticoides, la prolactina, la hormona de crecimiento, el estradiol o la testosterona. En general los glucocorticoides, los andrógenos, la progesterona y el ACTH deprimen las funciones inmunitarias. Numerosos son los parámetros de la inmunidad que permiten poner en evidencia un estado de estrés. Muchas de estas medidas conciernen la actividad de las células del sistema inmunitario. La proliferación de linfocitos, inducida por mitogénesis, es utilizada como un reflejo de la actitud de las células inmunes para proliferar. El principio consiste en estimular *in vitro* las células inmunes, con un agente que provoque una activación policlonal, independientemente de la actividad antigénica de los linfocitos. Las células provienen generalmente de la sangre, pero también pueden recogerse en otro tipo de muestra biológica, como por ejemplo el líquido de un lavado bronquial. Una de las ventajas de esta medida es que la variación persiste durante varios días e incluso semanas después del estrés (Merlot y Neveu, 2003).

A partir de los años 2000, se ha publicado un gran número de investigaciones con un objetivo común: el estudio de la interacción entre el sistema inmunitario y los estados de ánimo. El puente teórico para relacionarlos estaría conformado por las interleuquinas (especialmente las pro-inflamatorias) que son capaces de interactuar con los Sistemas Endocrino, Noradrenalérgico, Serotoninérgico y Dopaminérgico (Sánchez *et al.*, 2008). La sobreproducción de IL-6, una citoquina proinflamatoria debida al estrés crónico, ha evidenciado que los factores estresantes pueden acelerar el riesgo de un envejecimiento prematuro de la respuesta inmune (Kiecolt-Glaser *et al.*, 2003). Una amplia revisión (Farrell, 2007) también indica que el estrés crónico, incluidos los cuidados a terceras personas, desavenencias conyugales, y la percepción de estrés, se asocian con aumentos de la proteína C reactiva (PCR), al igual que de IL-6 y otros mediadores inflamatorios (Miller *et al.*, 2010).

Además, el aumento de la inflamación parece ser la característica distintiva del estrés vital en los primeros años de vida, ya que los malos tratos infantiles se han asociado a un aumento de la concentración de PCR en sangre periférica.

Otra pista de estudio para determinar las alteraciones del sistema inmunológico por estrés se apoya en la modificación de la balanza TH1/TH2, que implica una perturbación a largo plazo del equilibrio del sistema inmunitario. El estrés puede alterar o bien las respuestas del tipo TH1 (inmunidad celular o retardada) o bien las respuestas del tipo TH2 (inmunidad humoral) (Decker *et al.*, 1996; Marshall *et al.*, 1998). Las TH1 son altamente efectivas en la eliminación de patógenos intracelulares y secretan citoquinas IL-2 IFN gamma. Las TH2 son de gran importancia en la eliminación de microorganismos extracelulares y parásitos y secretan citoquinas IL-4, IL-5, IL-13 (Serrano Hernández, 2009). Las citoquinas pueden medirse directamente en el plasma o en un líquido fisiológico.

El CRH también modula el sistema inmunitario: el estrés provoca una reducción del número de linfocitos, de la actividad de las células asesinas, de la relación entre los linfocitos T helper y los linfocitos T supresores, así como de los de los anticuerpos, reactivándose, por lo tanto, los agentes inflamatorios e infecciosos.

Disponer de criterios inmunológicos para evaluar una situación de estrés presenta dos intereses mayores: el primero es que un buen número de patologías asociadas al estrés implican una alteración del sistema inmunitario y las medidas inmunes son, a priori, las más informativas sobre este tema. El segundo es que el sistema inmunitario puede ser considerado como la integración de todas las informaciones hormonales y nerviosas. Las medidas posibles son múltiples: producción de citoquinas, de inmunoglobulinas (Merlot y Neveu, 2003).

1.4.2.2. Medidas biológicas del sistema endocrino: El cortisol

El cortisol es una hormona esteroide secretada por el córtex adrenal de la glándula suprarrenal a partir del colesterol. La secreción de cortisol está controlada por el sistema hipotálamo hipofisario y sufre variaciones nictemerales o circadianas: máximo por la mañana hacia las ocho de la mañana y mínima por la noche entre las 00:00 y las cuatro de la

madrugada. Los niveles de cortisol disminuyen al principio de la tarde. La dosificación del cortisol es indispensable en la exploración del eje HPA.

Los efectos fisiológicos del cortisol son considerables pero no fácilmente perceptibles. Sus principales funciones son:

- Aumento de la glicemia.
- Inhibición de ciertas respuestas del sistema inmunitario.
- Acción euforizante, ya que es un estimulante en el sistema nervioso central, con lo cual altera los ritmos del sueño.
- Metabolismo de las proteínas aumentando la destrucción proteica.
- Metabolismo de las grasas aumentando el colesterol y los triglicéridos.
- Presenta también acciones sobre el ácido gástrico, pudiendo agravar o provocar úlcera.

La regulación de esta hormona se hace gracias a otra hormona, la corticotropina, secretada por la hipófisis, glándula situada en la base del cerebro.

1.4.3. Medidas del cortisol

Hasta ahora las pruebas más utilizadas como marcadores biológicos de función neuroendocrina, asociados al eje HPA, han sido la supresión de la dexametasona y la estimulación de CRH o la combinación de las dos.

1.4.3.1. Prueba de la supresión de la dexametasona

Una de las primeras pruebas, para estudiar la estimulación endocrina en pacientes psiquiátricos, fue la prueba de supresión de la dexametasona (DST), que fue originalmente diseñada para ayudar en el diagnóstico del síndrome de Cushing. Una dosis baja (1 mg) de un glucocorticoide sintético, la dexametasona, se administra por vía oral a las 23:00 y se miden las concentraciones de cortisol en plasma dos o tres veces al día siguiente. La dexametasona disminuye la cantidad de ACTH liberada por la glándula pituitaria, de lo que resulta una disminución en la síntesis y liberación de cortisol desde la corteza suprarrenal.

La no supresión de concentraciones de cortisol en plasma, después de la administración de dexametasona, sugiere hiperactividad del eje HPA (Gillespie y Nemeroff, 2005).

El género afecta de forma significativa el resultado de la prueba. Los niveles de cortisol son un 19% mayor en las mujeres que en los hombres y, por otra parte, el ritmo circadiano de la secreción de cortisol cambia con la etapa del ciclo menstrual. En las mujeres, las neuronas CRH se supone que son más activas que en los hombres, mientras que la tasa de producción de cortisol es claramente mayor en los hombres que en las mujeres. Los efectos de hormonas sexuales en el eje HPA y en las proteínas de unión de cortisol pueden explicar, al menos en parte, estas diferencias (Swaab *et al.*, 2005). Estos cambios pueden ser responsables, en cierto modo, de las diferencias de género en cuanto a la incidencia de los trastornos del estado de ánimo. Aproximadamente la mitad de sujetos, con trastornos del estado de ánimo, no presenta la supresión de la liberación de cortisol. En este análisis, un resultado no-supresor indica una hiperactividad del eje HPA y un sistema de retroalimentación negativa dañado (Gillespie y Nemeroff, 2005). Dos metaanálisis (Nelson y Davis, 1997; Ribeiro *et al.*, 1993) arrojan las siguientes conclusiones:

- Los resultados de la prueba de la supresión de la dexametasona no predicen la respuesta al tratamiento.
- La no-supresión se relaciona con características psicóticas en el trastorno depresivo y con una peor evolución del trastorno.
- Si la no-supresión permanece tras el tratamiento a pesar de la mejoría clínica, es un indicador del riesgo de recaída.

A día de hoy, se ha demostrado que esta prueba no es útil a nivel diagnóstico puesto que se han encontrado resultados similares en sujetos que muestran otros trastornos: trastornos de la alimentación, trastorno obsesivo compulsivo (Martinez Sanchis, 2007).

1.4.3.2. Prueba de la estimulación de CRH

Consiste en administración intravenosa de CRF a dosis de $1\mu/\text{kg}$ o $100\ \mu\text{g}$. Permite valorar directamente la reserva hipofisaria de ACTH. Posteriormente se realizan mediciones de ACTH

y cortisol cada media hora, durante dos o tres horas. En individuos normales las concentraciones de ACTH tras la administración de CRH se duplican con respecto al valor basal y el cortisol presenta un pico elevado a los 45 minutos. En aquellos pacientes no-supresores en la prueba de supresión de la dexametasona, se produce una respuesta atenuada de ACTH y una respuesta normal de cortisol.

1.4.3.3. Cortisol en saliva, suero y orina

Los glucocorticoides son comúnmente utilizados como bio-marcadores del estrés. El cortisol es el glucocorticoide más común en los seres humanos, en muchos mamíferos y en los primates no humanos, mientras que en otros vertebrados como los roedores, es la corticosterona la principal hormona del estrés. A pesar de ser bien conocido su papel en los procesos de estrés, tanto en animales o seres humanos, la capacidad del cortisol para reflejar los niveles de estrés durante largos periodos de tiempo ha sido limitada. Esto se debe, en gran parte, a los criterios tradicionalmente utilizados para la selección de muestras. Hasta un pasado reciente, la mayoría de los estudios han investigado la respuesta del cortisol a partir de muestras de saliva, suero o de orina.

Tanto la saliva como el suero proporcionan la medida de la concentración de cortisol en un punto temporal muy concreto. Pueden, por lo tanto, ser utilizados para probar cambios agudos, pero ambas técnicas están sujetas a grandes fluctuaciones fisiológicas diarias, lo que implica que una evaluación total de una exposición prolongada del sistema al cortisol sea extremadamente difícil. En individuos sanos, los niveles de cortisol alcanzan el punto álgido por la mañana, descendiendo poco a poco a lo largo de las horas. Una única medición no puede entonces reflejar integralmente la exposición sistémica. La única solución es obtener múltiples muestras de saliva durante todo el período de vigilia del sujeto. Esta experimentación, excesivamente compleja, es difícil aplicarla sin una total adhesión de los participantes y prácticamente imposible en el contexto de poblaciones amplias.

Por otra parte, aunque el cortisol en saliva tiene ventajas indiscutibles respecto al del plasma, al ser un método no invasivo y no generador de estrés adicional, las investigaciones realizadas utilizando este método permiten deducir que su pertinencia como marcador biológico atañe las situaciones de estrés agudo más que las de procesos crónicos (Petrowski *et*

al., 2013). Por ejemplo, el cortisol en saliva presenta aumentos homogéneos en una muestra de estudiantes antes de un examen oral pero no antes de un examen escrito (Bozovic *et al.*, 2013).

El análisis de la orina supone un avance que puede paliar las deficiencias del análisis salivar. Sin embargo, el periodo de detección es sólo de 24 horas y el análisis del cortisol sérico, además de tener las mismas limitaciones temporales, comporta una técnica invasiva que, de por sí, puede representar una fuente de estrés, modificando así la cantidad de cortisol, que puede traducirse en un aumento de falsos positivos. Por otra parte, el cortisol en plasma o suero refleja las cantidades del cortisol total y no del cortisol libre, que es biológicamente activo (Bozovic *et al.*, 2013). Factores tales como el embarazo o el uso de anticonceptivos orales, dará lugar a niveles de cortisol en plasma elevados.

Por estas razones, la dosificación del cortisol en la sangre o en la orina se utilizan sobre todo para diagnosticar el síndrome de Cushing o la enfermedad de Addison, ya que ambas patologías afectan la producción del cortisol por las glándulas suprarrenales.

Por otro lado, también se han publicado numerosos estudios sobre las alteraciones del eje HPA en depresión mayor, basándose en las concentraciones de cortisol en muestras de saliva, plasma sanguíneo y orina (Baumann y Thurin, 2003; Lupien *et al.*, 2007), siendo todas ellas medidas transversales de breves momentos temporales (saliva y plasma) o bien reflejan concentraciones acumuladas durante un lapsus de tiempo relativamente corto.

Sin embargo, la supuesta relación de la hipercotisolemia en la patofisiología de la depresión, solamente puede ser demostrada mediante medidas que reflejen la exposición prolongada al cortisol.

1.4.4. El cortisol en pelo

Aunque la mayor parte de los estudios sobre la producción de cortisol se han centrado en el eje HPA, también se ha puesto en evidencia la existencia de un paralelismo entre el eje HPA y la piel. Hace pocos años, surgió el concepto de que, a través de la piel, se expresaba el equivalente del funcionamiento del eje HPA. De hecho, todas las células de la piel (melanocitos, queratinocitos, fibroblastos, sebocitos y mastocitos) hacen que se pueda

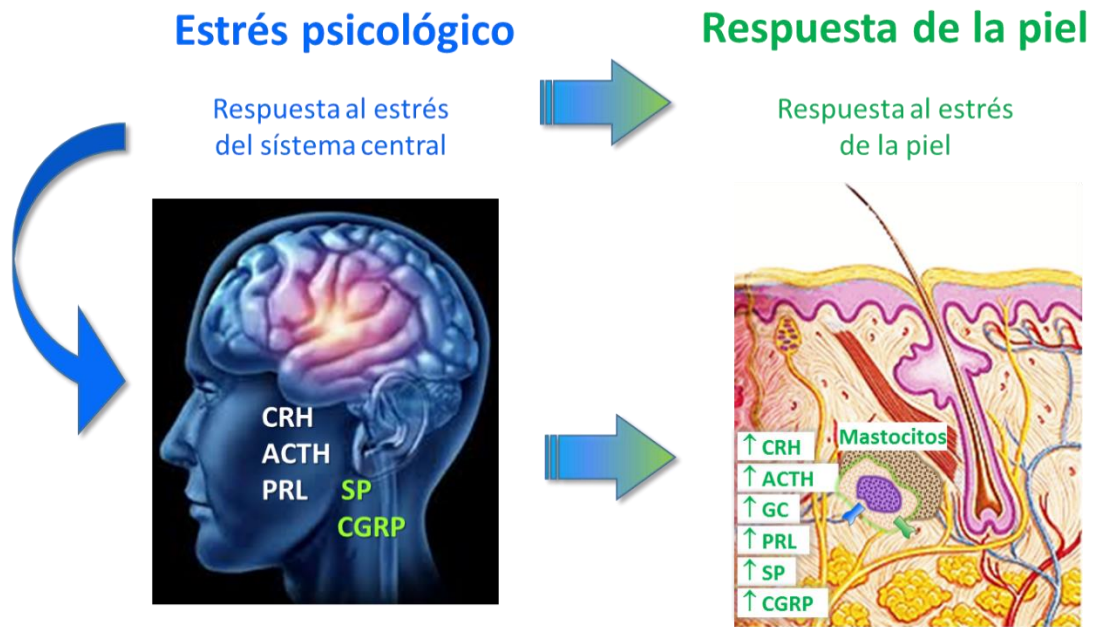
expresar CRF, así como la urocortina conexa, y los correspondientes receptores para el factor de liberación de la corticotropina (Slominski *et al.*, 2005b).

La piel produce todo los péptidos cruciales del eje HPA. La síntesis de la proopiomelanocortina (POMC) y la secreción de ACTH en la piel son los principales estimulantes de la esteroidogénesis. La piel posee toda la funcionalidad cutánea necesaria para la producción de la corticosterona y del cortisol (Slominski *et al.*, 2005a).

La producción de cortisol periférico por los folículos pilosos ha sido menos estudiada. Durante la remodelación cíclica del folículo piloso, la inervación perifolicular muestra una sustancial plasticidad neuronal, incluso en mamíferos adultos, junto con significativos cambios tanto en la inervación sensorial y adrenérgica de la piel como en los mastocitos. Los mastocitos de la piel tienen un papel clave en la respuesta periférica al estrés, y actúan como “cuadros centrales” de la inflamación neurogénica y como principales centinelas del estrés en la interfaz del sistema neuro-inmuno-endocrino-cutáneo (Arck *et al.*, 2003). Los mastocitos derivan de un progenitor de la médula ósea y maduran diferencialmente en los tejidos periféricos, dependiendo de condiciones micro ambientales locales. Basándose en su prominente localización preferencial alrededor de los nervios y los vasos sanguíneos, los mastocitos se reconocen ahora como componentes fundamentales de defensa de la inmunidad innata, moduladores de la respuesta inmune de adaptación. Así pues, el folículo piloso estaría actuando como marcador periférico del eje HPA (Sharpley *et al.*, 2012).

Ito *et al.* (2005) por su parte, presentan datos que demuestran que el folículo piloso contiene un sistema completo semejante al eje HPA, que produce CRH, ACTH y cortisol sin conexión necesaria con la irrigación sanguínea y sin influencia directa del eje HPA. Estos trabajos, no sólo confirman la presencia de cortisol en el cabello, sino que también abren nuevas vías para la comprensión de este proceso.

Figura 5 Estrés psicológico (Adaptado *Neuroimmunology of Stress: Skin Takes Center Stage*, Petra C. Arck, Andrzej Slominski, Theoharis Theoharides, Eva M J Peters and Ralf Paus)



1.4.5. Estudios de cortisol en pelo

El análisis del pelo se ha utilizado durante décadas para controlar la exposición a sustancias exógenas en la ciencia forense y toxicología (Balikova, 2005). El pelo se valora pues por su capacidad para reflejar largos periodos de tiempo con una información retrospectiva sobre la exposición a la sustancia tóxica (Gow *et al.*, 2010). Presenta las ventajas de una detección de varios meses, de la metodología de recogida no invasiva, un almacenamiento fácil y una gran dificultad para descomponerse, al contrario de otros fluidos corporales. Por todas estas razones, el análisis del cabello también se ha introducido en el campo de la psicobiología.

Recientemente, el análisis de cortisol en segmentos de pelo ha sido introducido en la investigación biomédica, mostrando valores fiables como marcador biológico que refleja largos periodos de tiempo de exposición a estrés, ampliando así los periodos de 24 horas disponibles hasta el momento (Kirschbaum *et al.*, 2009). Las concentraciones de cortisol en pelo reflejan, igual que las medidas de cortisol en saliva, niveles de cortisol libre (Dettenborn *et al.*, 2012), pero el cortisol en pelo da, a su vez, un índice fiable a largo plazo (del orden de

meses) de la actividad del eje HPA y de la respuesta del sistema a factores estresantes crónicos.

Uno de los primeros estudios que examinó si el cortisol se podría detectar en el cabello fue realizado con animales por Koren *et al.* en 2002. Dos años antes, Cirimèle *et al.* (2000) fueron los primeros en examinar si los glucocorticoides podrían ser detectados en el cabello humano. Las muestras de pelo fueron tomadas de un hombre fallecido, que había estado recibiendo prednisona por sarcoidosis, de pacientes que recibieron prednisona después del trasplante de riñón y de pacientes que recibieron beclometazona para el asma (Russell, 2011). En 2004, Raúl y sus colegas realizaron una réplica de este estudio con 44 sujetos, demostrando que las concentraciones endógenas de cortisol podían ser detectadas en el cabello humano (Raúl *et al.*, 2004). A continuación, Davenport *et al.* (2006) demostraron por primera vez, utilizando monos Rhesus, a los que sometieron a un importante factor estresante (reubicación), que los niveles de cortisol aumentaban 14 semanas después y tardaban un año para volver a niveles basales.

Posteriormente, Pereg *et al.* (2011) investigaron el papel del estrés crónico medido a través del cortisol en el cabello en el desarrollo de un infarto de miocardio agudo. Como los agentes estresantes psicosociales se repiten como factores de riesgo del infarto de miocardio agudo, los autores plantearon la hipótesis de que el análisis del cortisol en el cabello podría ser una herramienta útil para cuantificar estos factores de estrés. Las muestras de pelo, que representaban la producción de cortisol en los últimos tres meses, se obtuvieron de los pacientes durante los dos días siguientes a la admisión en un hospital por dolor en el tórax. El grupo de estudio consistió en 56 pacientes que tuvieron un infarto confirmado y el grupo control estaba formado por 56 pacientes, a quienes el dolor se les atribuyó a otras causas. La media de cortisol del grupo con infarto de miocardio agudo fue significativamente mayor que la del grupo control.

Cabe destacar que la medición del cortisol en el cabello refleja la producción de los tres meses anteriores a la crisis cardíaca. El estrés, inducido por la crisis en sí misma, queda por lo tanto descartado de la medición. Es importante subrayar que los resultados revelaron que el cortisol era el predictor más fuerte de todos los examinados, incluido el índice de masa

corporal. Estos resultados sugieren, pues, que el estrés crónico juega un papel consistente en la fisiopatología del infarto de miocardio agudo y que, este estrés, se recoge en los análisis de cabello.

Resultados similares fueron recogidos en el trabajo de Dettenborn *et al.* (2010): el cortisol registrado en un grupo de personas desempleadas era significativamente superior al registrado en el grupo control, formado por personas con contratos “fijos”, como también lo eran los resultados de pacientes con dolor crónico severo respecto a controles sanos (Van Uum, 2008) o con hipertensión (Manenschijn *et al.*, 2011).

Algunos trabajos realizados en el estudio del cortisol en el cabello han demostrado su pertinencia como marcador biológico del estrés crónico: Yamada *et al.* (2007) en recién nacidos, Kalra *et al.* (2007) en mujeres embarazadas, Steinisch *et al.* (2014) en trabajadores de una fábrica textil en Bangladesh, Karlen *et al.* (2011) en estudiantes que habían sufrido acontecimientos vitales estresantes.

Sólo existe un artículo publicado donde se demuestra que los pacientes con depresión mayor mostraban concentraciones de cortisol en pelo más elevadas que los controles sanos (Dettenborn *et al.*, 2011). Estos estudios previos no permiten establecer diferencias entre patología psiquiátrica y exposiciones prolongadas a estrés sin presencia de patología. Además, el estudio de Dettemborn *et al.* (2011) no presta suficiente atención a la influencia del curso evolutivo, incluyendo la historia de recurrencias o la presencia de resistencia al tratamiento. Por otra parte, el cortisol se extrajo de segmentos de tres centímetros cada uno y no centímetro por centímetro. El análisis de la evolución temporal se hizo a través de dos cortes cada uno de tres centímetros. Por último, el número de sujetos con depresión es relativamente limitado (n=23).

Por esta razón, el presente estudio ha querido centrarse en el estudio del cortisol en el pelo tanto en pacientes con depresión como en sujetos sometidos al estrés crónico, incluyendo los distintos estadios de la patología depresiva. Se intenta completar las investigaciones realizadas hasta el presente, analizando el cortisol, el estrés percibido, la depresión auto-reportada, en una muestra lo más representativa posible de la población general.

2. OBJETIVOS

- 1- Determinar la utilidad de las concentraciones de cortisol en pelo como marcador de largos periodos de tiempo de exposición a estrés, y su validez como instrumento de medida en diferentes poblaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas.
- 2- Determinar si el nivel de cortisol en pelo puede constituir una herramienta de cribado, para establecer perfiles diferentes entre sujetos sanos (con o sin estrés crónico) y sujetos con diagnóstico de depresión mayor.

3. HIPÓTESIS

Hipótesis general

Los niveles de cortisol en pelo son una medida biológica fiable que puede reflejar la respuesta del organismo ante situaciones de estrés.

Hipótesis 1

Los sujetos con estrés crónico tendrán niveles más altos de cortisol en pelo que el grupo control.

Hipótesis 2

Los pacientes con depresión presentarán niveles más altos que el grupo control y que el grupo de estrés crónico.

Hipótesis 3

Las medidas de estrés subjetivo, obtenidas a través de cuestionarios, no se relacionan con las medidas biológicas del cortisol en pelo, tal y como sugiere la literatura.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. *Diseño del estudio*

El estudio tiene un diseño observacional, transversal con medidas retrospectivas, no aleatorizado de comparación entre diferentes muestras de sujetos.

4.2. *Participantes*

Para este estudio se reclutaron sujetos que cumplían los siguientes criterios:

- 1- Personas de ambos sexos entre 18 y 65 años.
- 2- Con el pelo suficientemente largo para poder extraer tres centímetros.
- 3- Sin patología orgánica diagnosticada ni tratada.
- 4- Sin patología relacionada con el cortisol.
- 5- Sin uso de medicamentos de la familia de los corticoides.

Para el objetivo del estudio, los sujetos debían ser sanos, que hubiesen sufrido estrés, o bien con diagnóstico de depresión mayor, según DSM-IV. A continuación, se detallan las características de cada subgrupo de individuos incluidos en el estudio.

Sujetos controles (n=40): individuos sin antecedentes de patología psiquiátrica, y que respetaran los requisitos anteriormente mencionados. Esta muestra se obtuvo con sujetos, provenientes de diferentes entornos, a los que solicitamos su participación voluntaria. Después de haber explicado cuáles eran los requisitos mencionados anteriormente, se estableció una agenda en función de las disponibilidades de cada persona. Era necesario que cada sujeto estuviera disponible una hora.

Sujetos estresados (n=41): la segunda muestra está constituida por sujetos sin patología psiquiátrica ni tratamientos psicótrópicos pero expuestos a un estrés crónico tal como una notificación de desahucio pendiente de su ejecución. Para ello, se contactó con la plataforma de afectados por la hipoteca (PAH) de Madrid. En el transcurso de las reuniones de esta plataforma se presentó el proyecto de investigación. Todos aquellos individuos que

voluntariamente quisieron participar, firmaron el consentimiento informado, y se seleccionó a aquellos que habían tomado contacto con la PAH en enero 2014, para homogenizar la muestra.

Pacientes con Depresión Mayor (n=62): los pacientes incluidos en el estudio cumplían criterios DSM-IV_TR para el diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor, teniendo en cuenta si sufrían un primer episodio (n=20), si tenían un cuadro recurrente, pero con respuesta a los tratamientos (n=21), o bien si padecían un cuadro crónico con resistencia al tratamiento (n=21).

Los pacientes se reclutaron del Servicio de Psiquiatría del Hospital de Sant Pau de Barcelona y en la clínica psiquiátrica de Maison de Santé Les Pins de Burdeos. Para entrar en el estudio no se les modificó su tratamiento habitual durante los meses previos a la toma de la muestra.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes, el estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, siguiendo los principios éticos de la Declaración de Helsinki para investigación médica con seres humanos.

4.3. *Variables analizadas*

Se recogieron datos demográficos, incluyendo edad, sexo, estado civil, nivel de estudios, situación laboral, medicación si la hubiera, y antecedentes familiares psiquiátricos.

La variable principal fue el nivel de cortisol encontrado en el primer, segundo y tercer centímetro de cabello. Como variables secundarias, se incluyeron las puntuaciones del Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report (QIDS16), para la evaluación autoinformada de los síntomas depresivos. Esta escala incluye 16 ítems en los que el sujeto selecciona la afirmación que mejor describe cómo se ha encontrado en los últimos 7 días, puntuando de 0 a 3 en función de la gravedad. Los ítems incluyen alteraciones del sueño (4 ítems), estado de ánimo triste (1 ítem), cambios en el apetito y peso (4 ítems), concentración y/o toma de decisiones (1 ítem), opinión de uno mismo (1 ítem), ideación suicida (1 ítem), interés (1 ítem), nivel de energía (1 ítem) e inquietud (2 ítems). La puntuación total de la QIDS-SR16 oscila entre 0 y 27 y las puntuaciones más altas indican mayor gravedad de la sintomatología depresiva.

También se incluyeron los resultados de la Escala de Estrés Percibido (Perceived Stress Scale, PSS; Cohen, Kamarck y Mermelstein, 1983; Remor y Carrobles, 2001), conformada por 14 ítems que miden el grado en que, durante el último mes, las personas se han sentido molestas o preocupadas por algo o, por el contrario, han percibido que las cosas les iban bien, o se han sentido seguras de su capacidad para controlar sus problemas personales. Incluye preguntas directas sobre los niveles de estrés experimentados en el último mes. La Escala puntúa de 0 a 56, donde las puntuaciones superiores indican un mayor estrés percibido. Utiliza un formato de respuesta tipo Likert de cinco alternativas con un rango de 0 («nunca») a 4 («siempre»).

Además, se controló el nivel intelectual de los participantes a través del Subtest de Vocabulario de la Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), como estimación del nivel intelectual del individuo al reflejar su rendimiento en inteligencia cristalizada (Ryan *et al.*, 2000). Esta prueba está compuesta de 40 palabras que deben ser definidas por el individuo sin poder repetir la misma palabra, ni utilizar palabras derivadas. Mide el repertorio lingüístico del sujeto, por lo que refleja su estimulación temprana, la calidad de su medio ambiente y el manejo general del lenguaje, capacidad de aprendizaje y la riqueza de ideas. Este subtest es usualmente el último en reflejar alteraciones por la inadaptación, y se incluyó en el estudio para poder controlar su efecto sobre la percepción de estrés.

4.4. *Recogida de muestras y análisis de cortisol en pelo*

4.4.1. Recogida de muestras de cabello

Para todos los participantes la recogida de la muestra se hace en una sola vez cortando tres centímetros de cabello lo más cerca posible del cuero cabelludo, con el fin de determinar los niveles de cortisol de los tres meses precedentes a la recogida de la muestra.

4.4.2. Análisis de cortisol en pelo

Básicamente se resume a las etapas siguientes: se cortó cuidadosamente una mecha de cabello de 3 mm de espesor lo más cerca y perpendicular posible del cuero cabelludo, cerca del vértice posterior. La muestra se sujetó en una cartulina marcando imperativamente los extremos distal y proximal al cuero cabelludo. En el laboratorio se cortó en tres segmentos de

1 cm partiendo del principio de que el cabello crece a una velocidad de 1 cm al mes. Los segmentos de pelo se pusieron en frascos de vidrio precisando cuidadosamente cuál era el orden de los centímetros que se habían obtenido. Con el fin de lavar el pelo, se cubrió el pelo en un tubo de ensayo con dicloreometano y se introdujo en un baño de ultrasonidos 5 minutos. Acto seguido se extrajo el líquido para dejar solo el cabello en el tubo, que se introdujo en una estufa a 50° C durante 20 minutos. A continuación, se desmenuzó la muestra cortándola con tijeras quirúrgicas en trozos pequeños. El polvo que se obtuvo se pesó en una balanza analítica y se seleccionaron 10 mg que se cubrieron con un ml de metanol. Los tubos se sellaron y se introdujeron en una incubadora durante 16 horas a 52° donde fueron agitados suavemente. Después de la incubación, se retiró el metanol, se puso en tubos de vidrio desechables y se evaporó bajo una corriente constante de nitrógeno. La muestra se disolvió en 250 µL PBS, solución salina tamponada (pH 8.0) y las muestras se agitaron en vórtex durante 1 min. Los niveles de cortisol se midieron utilizando un kit ELISA disponible comercialmente para cortisol salival (High Sensitivity Salivary Cortisol Enzyme Immunoassay Kit). El análisis de pelo se realizó de una sola vez, al tener toda la muestra completada, para evitar sesgos debidos a la utilización de diferentes kits de análisis (Albar *et al.*, 2013).

4.4.3. Análisis estadístico

Los análisis se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS v. 19 (IBM PASW) para Windows. Previo a los análisis, se evalúa la distribución de las variables principales de estudio (i.e. niveles de cortisol en pelo; PSS; WAIS; QIDS) mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables clínicas y demográficas fueron analizadas mediante pruebas estadísticas paramétricas (para las variables cuantitativas) y no-paramétricas (para las variables cualitativas o con distribución no normal). Las diferencias entre grupos se analizan con análisis univariado de la varianza (ANOVA). Para todas las pruebas estadísticas se empleó un nivel de significación $\alpha = 0.05$.

Para el análisis de las concentraciones se realiza un ANOVA de medidas repetidas, donde el factor intra-sujetos eran los diferentes segmentos de pelo (concentración de cortisol del primer centímetro correspondiente al mes más reciente, segundo centímetro, al siguiente mes, y tercer centímetro, al tercer mes), y el factor inter-sujetos, la variable diagnóstico.

Con el fin de analizar si las variables clínicas y biológicas influyen en la probabilidad de que un sujeto se sitúe en un nivel u otro de las variable diagnóstico, se realizaron dos modelos de regresión logística. En el primer modelo, la variable dependiente de grupo, sólo incluyó controles sanos y sujetos con estrés, mientras que en el segundo modelo se incluyeron los sujetos sanos y los pacientes con depresión. En ambos modelos, los factores independientes fueron las puntuaciones en las escalas PSS, QIDS, Vocabulario del WAIS, y niveles de cortisol total.

5. RESULTADOS

5.1. Descripción de la muestra

La muestra final fue de 143 sujetos: 40 sujetos sanos sin estrés crónico, 41 sujetos expuestos a estrés crónico, 62 pacientes con depresión. En el grupo de pacientes con depresión, se diferenciaron sujetos con un primer episodio depresivo (n=20), sujetos con depresión recurrente respondedores a tratamiento (n=21) y pacientes con depresión crónica resistentes al tratamiento (n=21). Las variables de estudio mostraron una distribución normal ($p>0.1$; ver Tabla 1).

5.2. Variables socio-demográficas

En esta sección se analizó el perfil socio-demográfico de cada uno de los grupos de diagnóstico en comparación con el grupo de control. El objetivo de este análisis es comprobar si existen diferencias significativas entre el grupo de control y los grupos de diagnóstico en cuanto a su género, edad, nivel de estudios, estado civil y situación laboral.

Tabla 1 Comparación entre los diferentes grupos diagnósticos de las variables socio-demográficas y clínicas

	Estrés crónico (n=41)	Primer episodio (n=20)	Depresión recurrente (n=21)	Depresión crónica (n=21)	Control (n=40)	Test estadístico	p
Genero (% Mujeres)	68.3%	95.0%	90.5%	90.5%	92.5%	$\chi^2=13.521$	p<0.009
Edad (media, DT)	36.56(11.6)	45.3(11.86)	51.57(8.33)	48.5(7.38)	36.8(12.09)	F=11.308	p<0.001
Estudios						$\chi^2=46.119$	p<0.001
Primario (%)	23(16.1)	1(0.7)	6(4.2)	0(0)	3(2.1)		
Bachillerato (%)	11(26.8)	7(4.9)	7(4.9)	13(9.1)	23(16.1)		
Universitario (%)	7(4.9)	12(8.4)	8(5.6)	8(5.6)	14(9.8)		
Estado Civil						$\chi^2=21.775$	p<0.040
Soltero (%)	19(13.3)	8(5.6)	5(3.5)	2(1.4)	21(14.7)		
Casado (%)	11(7.7)	9(6.3)	13(9.1)	13(9.1)	16(11.2)		
Separado (%)	10(7)	3(2.1)	3(2.1)	5(3.5)	2(1.4)		
Viudo (%)	1(0.7)	0(0)	0(0)	1(0.7)	1(0.7)		
Situación laboral						$\chi^2=94.451$	p<0.001
Paro (%)	26(18.2)	4(2.8)	5(3.5)	3(2.1)	8(5.6)		
Activo (%)	7(4.9)	13(9.1)	12(8.4)	2(1.4)	28(19.6)		
Estudiante (%)	4(2.8)	0(0)	0(0)	0(0)	4(2.8)		
Baja (%)	2(1.4)	3(2.1)	4(2.8)	13(9.1)	0(0)		
Invalidez (%)	2(1.4)	0(0)	0(0)	3(2.1)	0(0)		
PSS (media, DT)	31.98(8.615)	29.3(7.713)	24.14(7.178)	37.05(6.607)	23.4(9.758)	F=12.317	p<0.001
WAIS (media, DT)	21(5.831)	42.1(9.380)	38.10(9.679)	27.4(8.768)	34.901(4.709)	F=17.589	p<0.001
QIDS (media, DT)	12.54(8.744)	7.95(4.729)	8.43(8.334)	18.14(5.351)	4.25(5.778)	F=22.492	p<0.001

DT: Desviación típica

PSS: The perceived stress scale

QIDS: Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report

WAIS: WechslerAdultIntelligenceScale

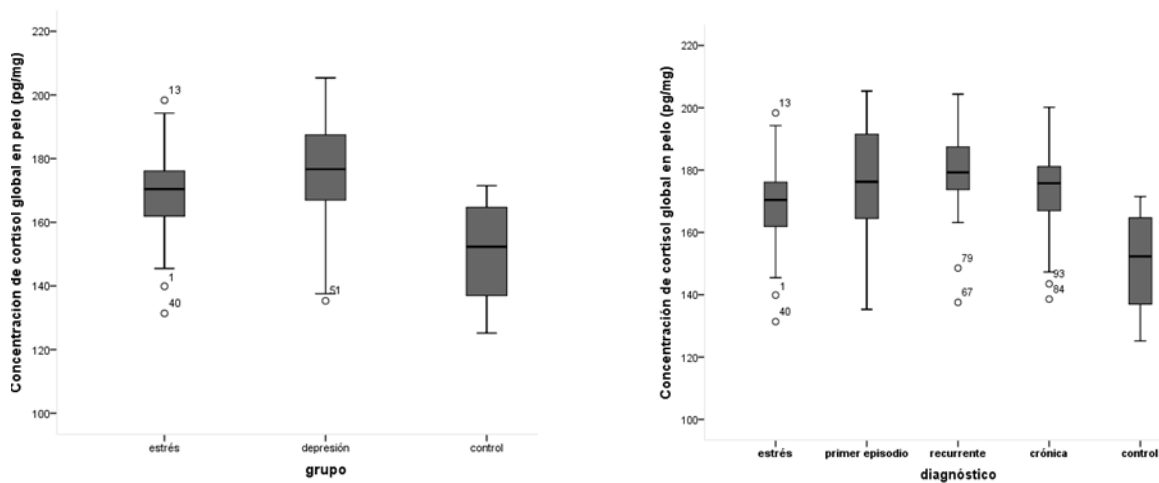
El grupo estrés crónico se caracteriza por altos niveles de paro, bajo nivel de formación y sexo masculino. El grupo con depresión crónica se caracteriza por presentar altos niveles de incapacidad laboral y los sujetos con primer episodio por un alto nivel de formación y también puntuaciones más altas en la escala de vocabulario WAIS. En la variable PSS, el grupo de pacientes depresivos crónicos fue el que presento mayores puntuaciones seguido del grupo de estresados. En la variable QIDS, las puntuaciones más altas correspondieron al grupo de pacientes con depresión crónica.

5.3. Resultados cortisol

5.3.1. Estadísticos descriptivos: cortisol en el pelo

Se analizó en primer lugar, el cortisol total (suma de cada centímetro) en cada uno de los grupos: estrés, depresión y control y por diagnóstico: estrés, primer episodio, recurrentes, crónicos y control. La distribución del cortisol total fue simétrica tanto por grupos como por diagnóstico. Por grupos, las concentraciones de cortisol más elevadas pertenecen a los pacientes con depresión que presentan también la mediana más alta. Por diagnóstico, son los pacientes con depresión recurrente los que presentan niveles más altos en ambos indicadores. El grupo control, como era de esperar, es el que presenta, en ambos casos los indicadores más bajos.

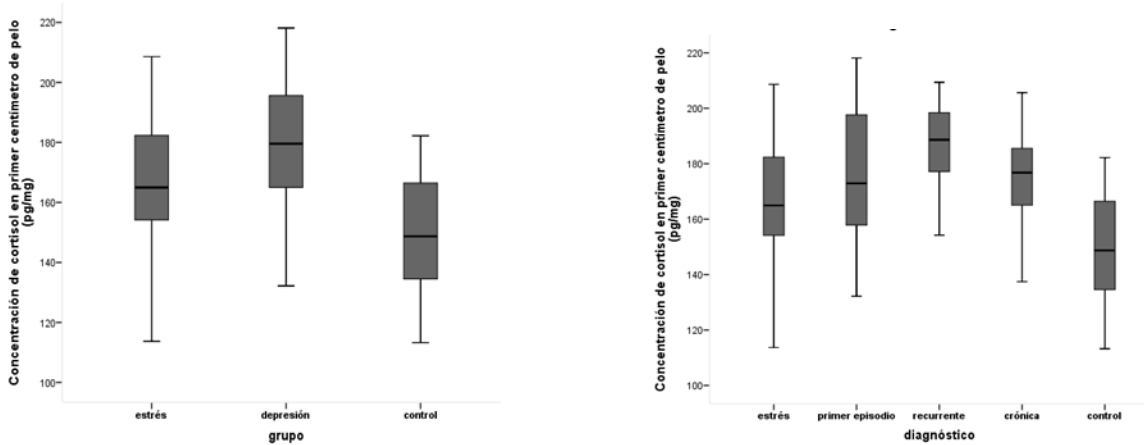
Figura 6 Diagramas de cajas de las concentraciones de cortisol total por grupo (a la izquierda) y por diagnóstico. Las cajas representan los centiles 25 y 75, y la línea interior el percentil 50 (o mediana). Las circunferencias pequeñas representan valores anómalos (outliers)



Se repitieron los análisis con el primer centímetro capilar en cada uno de los grupos: estrés, depresión, control así como en los cinco grupos de factor diagnóstico. No se observaron valores extremos (“outliers”) y la prueba Kolmogorov-Smirnov no fue significativa en ningún caso. La distribución más simétrica corresponde al grupo de los pacientes con depresión. Asimismo, la mediana de este grupo fue la más alta. Por otra parte, también es el grupo con niveles más elevados. Las puntuaciones más altas corresponden al grupo de depresión, seguido

del grupo estrés y por último, del grupo control. En el factor diagnóstico los indicadores más elevados se observan en el grupo de pacientes con depresión recurrente.

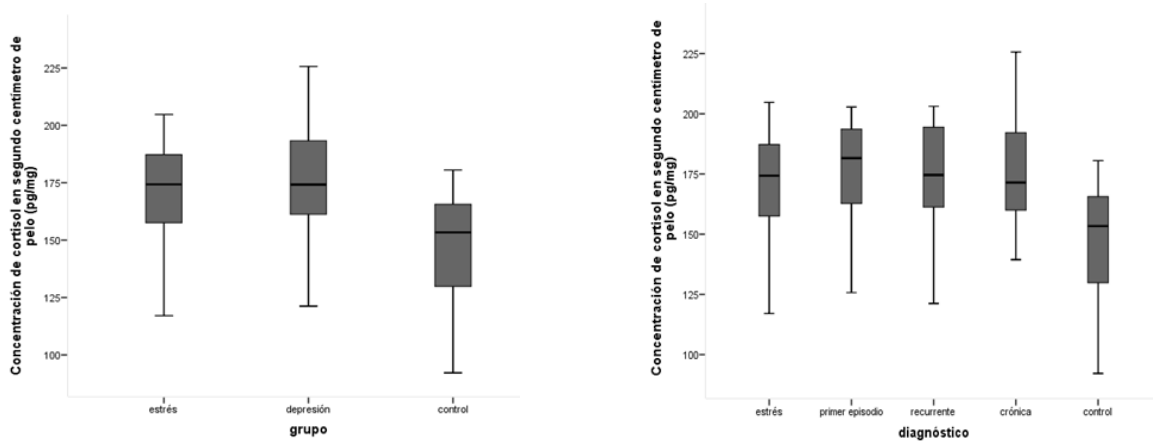
Figura 7 Diagramas de cajas de las concentraciones de cortisol del primer centímetro por grupo (a la izquierda) y por diagnóstico. Las cajas representan los centiles 25 y 75, y la línea interior el percentil 50 (o mediana)



Reproducimos el análisis con los cinco grupos del factor diagnóstico (control, estrés, primer episodio, recurrentes y crónicos). Tampoco tenemos valores anómalos. Las cajas más simétricas son recurrentes y control. Las puntuaciones que más difieren son las del grupo control (inferiores) y las de recurrentes.

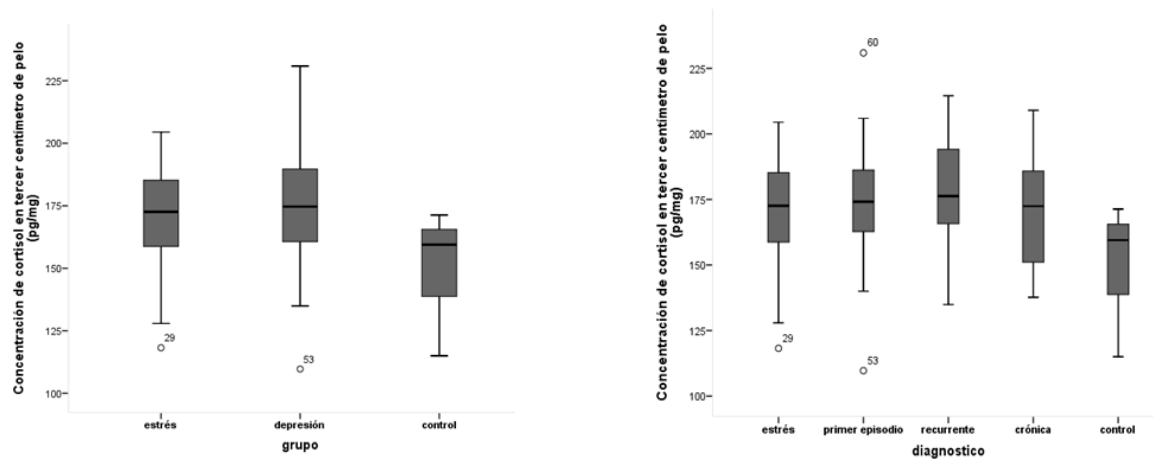
En el segundo centímetro capilar, en el factor grupo, los análisis arrojan resultados similares a los encontrados precedentemente. En cambio, en el factor diagnóstico, es el grupo de pacientes con un primer episodio de depresión el que presenta las concentraciones de cortisol y la mediana más elevadas. No se observaron distribuciones asimétricas y todas cumplían normalidad, medida mediante la prueba Kolmogorov-Smirnov.

Figura 8 Diagramas de cajas de las concentraciones de cortisol del segundo centímetro por grupo (a la izquierda) y por diagnóstico. Las cajas representan los centiles 25 y 75, y la línea interior el percentil 50 (o mediana)



Los análisis del tercer centímetro capilar arrojan resultados similares a los encontrados en el primer centímetro: en el factor grupo las puntuaciones más altas corresponden al conjunto de pacientes con depresión, seguido por el del estrés y por último, del grupo control. En el factor diagnóstico los pacientes con depresión recurrente presentan las concentraciones y la media de cortisol más altas. Las distribuciones eran todas simétricas y la prueba Kolmogorov-Smirnov no fue significativa en ningún caso.

Figura 9 Diagramas de cajas de las concentraciones de cortisol del tercer centímetro por grupo (a la izquierda) y por diagnóstico. Las cajas representan los centiles 25 y 75, y la línea interior el percentil 50 (o mediana)



5.3.2. Análisis principal de niveles de cortisol en los diferentes grupos

Primero, se realizó un ANOVA con el total de cortisol mostrando diferencias significativas entre los tres grupos ($F=31.65$; $p<0.001$). Dado que existían diferencias significativas en género y edad, se realizó un ANCOVA controlando por estas dos variables, y el resultado se mantuvo significativo ($F=8.66$; $p<0.001$) donde ni la edad ni el género mostraron efecto significativo ($p>0.5$). Los resultados para la variable diagnóstico fueron muy similares.

Se hizo un MANOVA con los niveles de cortisol para el primer centímetro (1 cm), para el segundo centímetro (2 cm) y el tercer centímetro (3 cm), como variables dependientes y “grupo” como variable independiente con 3 grupos (estrés depresión, control). El análisis multivariante muestra un fuerte efecto significativo del diagnóstico ($F=10.523$; $gl=6, 278$; $p<0.001$). Los efectos intersujetos resultaron significativos tanto para el primer centímetro ($F=26.403$; $gl=2, 140$; $p<0.001$), como para el segundo centímetro ($F=20.763$; $gl=2, 140$; $p<0.001$), como para el tercer centímetro ($F=13.729$; $gl=2, 140$; $p<0.001$).

Se hizo un MANOVA con los niveles de cortisol en pelo para los cinco grupos diagnósticos (estrés, primer episodio, recurrente, depresión crónica, control). El análisis multivariante muestra un fuerte efecto significativo del diagnóstico ($F=5.268$; $gl=12, 414$; $p=0.00002$). Los efectos intersujetos resultaron significativos tanto para el primer centímetro ($F=14.082$; $gl=4, 138$; $p<0.001$), como para el segundo centímetro ($F=10.245$; $gl=4, 138$; $p<0.001$) como para el tercer centímetro ($F=7.021$; $gl=4, 138$; $p<0.001$).

Tabla 2 ANOVA con las concentraciones de cortisol por grupo (estrés, depresión, control) en el primer centímetro de cabello

		Media	Desviación típica	Sig.
Cortisol	Grupo			
Primer centímetro	estrés	164.725	21.930	$p=0.003$
	depresión	179.190	19.932	$p<0.001$
	control	149.566	18.758	
Segundo centímetro	estrés	171.931	20.747	$p<0.001$
	depresión	174.798	21.252	$p<0.001$
	control	148.220	21.933	
Tercer centímetro	estrés	169.993	19.600	$p<0.001$
	depresión	173.553	22.588	$p<0.001$
	control	153.066	14.783	

Figura 10 Medias (SEM \pm) de los niveles de cortisol en los tres centímetros de cabello por la variable grupo

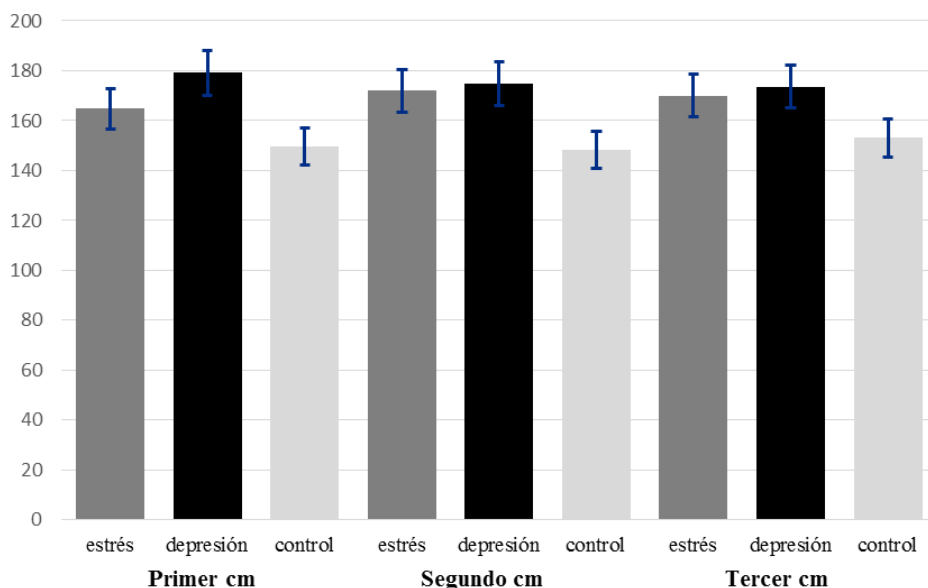
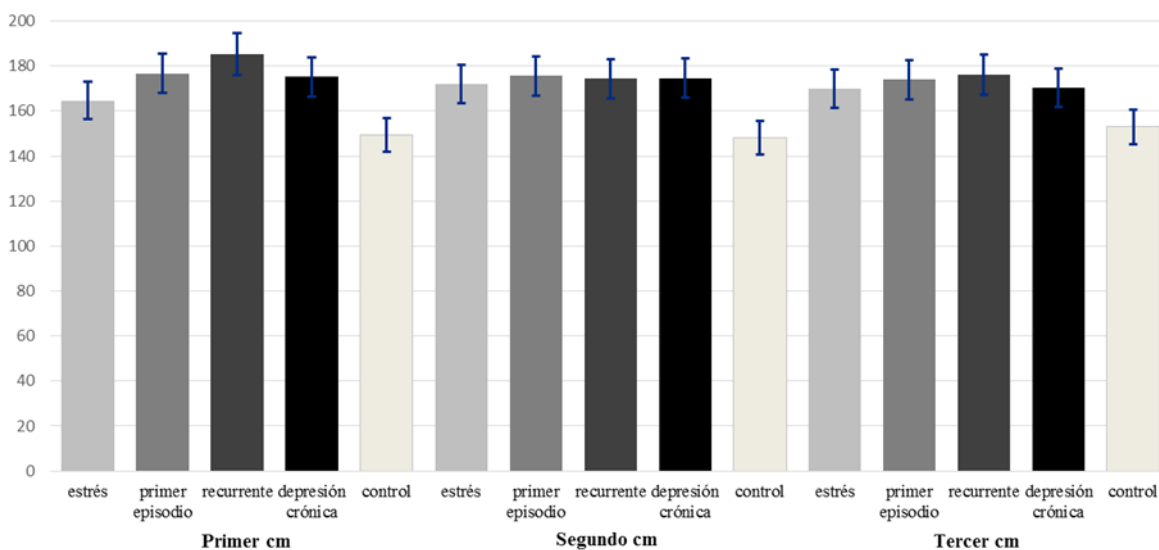


Tabla 3 ANOVA con las concentraciones de cortisol por diagnóstico (estrés, primer episodio, recurrente, depresión crónica y control) en el primer centímetro de cabello

		Media	Desviación típica	Sig.
Cortisol	Diagnóstico			
Primer centímetro	estrés	164.725	21.930	p=0.009
	primer episodio	176.737	24.477	p<0.001
	recurrente	185.430	16.635	p<0.001
	depresión crónica	175.286	17.406	p<0.001
	control	149.566	18.758	
Segundo centímetro	estrés	171.931	20.747	p<0.001
	primer episodio	175.563	21.474	p<0.001
	recurrente	174.344	20.478	p<0.001
	depresión crónica	174.523	22.787	p<0.001
	control	148.220	21.933	
Tercer centímetro	estrés	169.993	19.600	p=0.002
	primer episodio	174.056	25.001	p=0.002
	recurrente	176.115	22.400	p<0.001
	depresión crónica	170.512	21.067	p=0.014
	control	153.066	14.783	

Figura 11 Medias (SEM \pm) de los niveles de cortisol en el primer centímetro de cabello por la variable diagnóstica



5.3.3. Comparaciones grupo a grupo y evolución de los niveles de cortisol

Para las pruebas post hoc se empleó el estadístico de Bonferroni. En el primer centímetro de la variable grupo, la diferencia entre los tres niveles (estrés, depresión y control), fue significativa: tanto los pacientes con depresión, como los sujetos con estrés, reflejaban niveles de cortisol significativamente superiores a los sujetos del grupo control ($p < 0.01$).

En cuanto a los cinco grupos de la variable diagnóstica, las pruebas post hoc mostraron que, en el primer centímetro, todos los grupos de depresión (primer episodio, recurrentes y depresión crónica) y el grupo de estrés presentaban niveles de cortisol significativamente superiores al grupo control ($p < 0.02$). Los individuos con depresión recurrente presentaban a su vez niveles de cortisol significativamente mayores respecto a los sujetos con estrés ($p < 0.01$).

Para el segundo y tercer centímetro, también se observaban diferencias en la misma dirección tanto para los sujetos con estrés como los sujetos con depresión con respecto al grupo control.

Figura 12 Comparación de las medias de los niveles de cortisol expresados en pg/mg en los diferentes segmentos de pelo analizados. Los resultados se muestran para la variable grupo

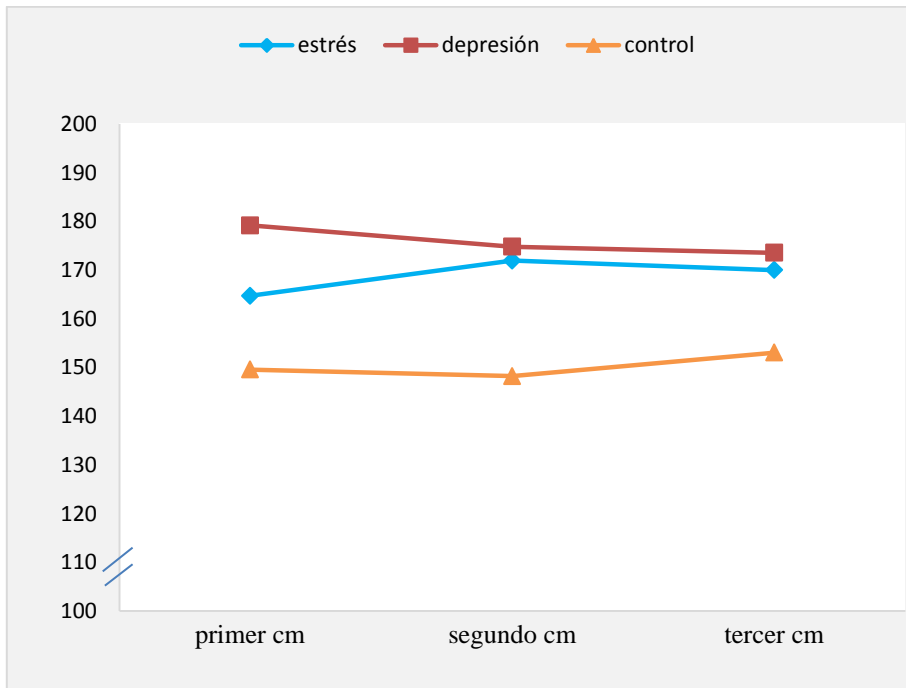
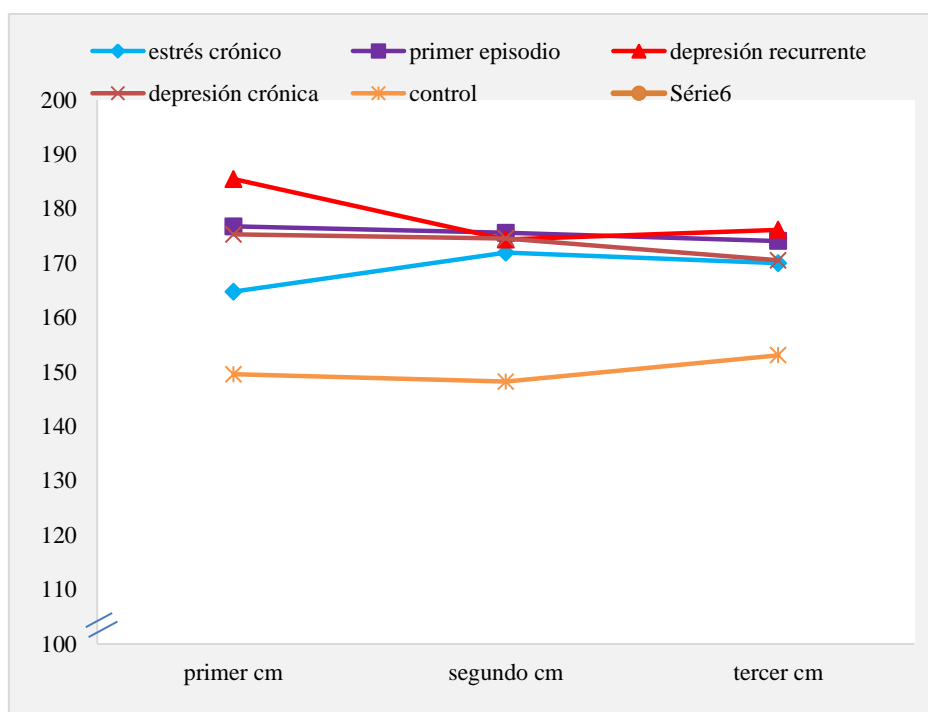


Figura 13 Comparación de las medias de los niveles de cortisol expresados en pg/mg en los diferentes segmentos de pelo analizados. Los resultados se muestran por cada grupo diagnóstico



Como se puede observar en la figura 13, los niveles de cortisol se mantenían relativamente iguales entre los diferentes segmentos a excepción del grupo de pacientes con depresión recurrente que presentaban niveles de cortisol significativamente mayores en el primer centímetro respecto al segundo y tercer centímetros ($p < 0.04$). En la tabla 4 se muestran los resultados de los análisis mediante la prueba no-paramétrica de Wilcoxon.

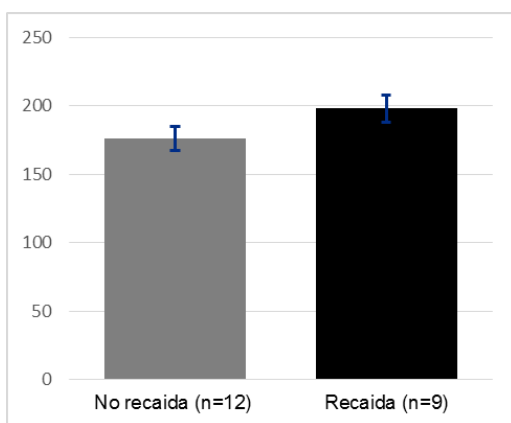
Tabla 4 Análisis de los niveles de cortisol comparando centímetro por centímetro mediante la prueba de Wilcoxon

	segundocentim - primercentim	tercercentimetro - primercentim	tercercentimetro - segundocentim
Z	-2.172	-2.068	-.713(b)
Sig. asintót. (bilateral)	.030	.039	.476

5.3.4. Análisis complementario de cortisol grupo de recurrentes

Dadas las diferencias observadas en el grupo de recurrentes, se realizó un subanálisis con el grupo compuesto de 21 pacientes con el primer centímetro capilar. A nivel clínico, se pudo comprobar que nueve de estos pacientes en el momento de ser reclutados o durante los tres meses siguientes a la recogida de la muestra de pelo, presentaron un nuevo episodio depresivo, lo que podría explicar los niveles incrementados de cortisol. Con tal de comprobar el posible efecto del nuevo episodio, se procedió a analizarlas diferencias entre los pacientes con recaída y los pacientes sin recaída, mediante la prueba U de Mann-Whitney. El resultado fue significativo, indicando que el nuevo episodio podría explicar los valores más altos de cortisol en este grupo respecto al resto de grupos ($Z = -3.198$, $p < 0.01$).

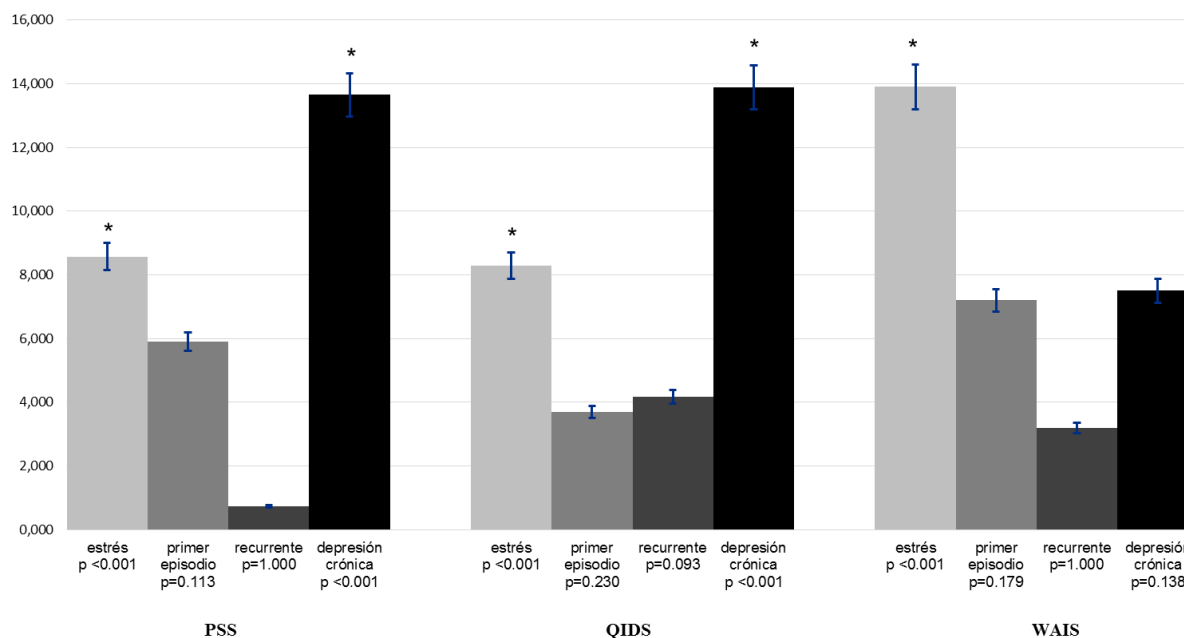
Figura 14 Diferencia de medias ($SEM \pm$) en los niveles de cortisol en el primer centímetro de cabello en los pacientes con depresión recurrente. Recaida/no recaída en el reclutamiento o en los posteriores tres meses



5.4. *Impacto de las variables clínicas en los niveles de cortisol*

Se realiza el análisis de varianza de las variables clínicas (PSS, Vocabulario de WAIS y QIDS) en función de los grupos diagnósticos. El análisis multivariante mostró un fuerte efecto significativo del diagnóstico ($F=4.508$; $gl=12$, 402 ; $p=0.000007$). Los efectos intersujetos resultaron significativos tanto para la variable PSS ($F=12.317$; $gl=4$, 138 ; $p < 0.001$), como para la variable QIDS ($F=22.492$; $gl=4$, 138 ; $p < 0.001$) como para el Vocabulario del WAIS ($F=17.589$; $gl=4$, 137 ; $p < 0.001$).

Figura 15 Diferencia de medias ($SEM \pm$) de las variables clínicas por la variable diagnóstica (estrés, primer episodio, depresión recurrente y depresión crónica)



Se procedió a un análisis de regresión lineal en el que la variable dependiente es cortisol total y la predictivas las variables PSS, WAIS y QIDS. El análisis de la varianza ANOVA fue significativo ($p=0.033$) lo que nos muestra que la parte explicada no se debe al azar. Por otra parte, el modelo explicó más del 40% de la varianza ($R^2=0.47$).

Así mismo, se realizaron modelos de regresión logística para determinar el impacto de estas variables clínicas y de los niveles de cortisol total en la probabilidad de ser del grupo control o ser del grupo de sujetos con estrés (modelo 1) o del grupo con depresión (modelo 2).

Los resultados mostraron que el modelo 1 era significativo y explicaba más de un 70% de la varianza (pseudo-R de Nagelkerke=0.70). Las variables que significativamente participaron en el modelo fueron la QIDS ($\beta=0.202$) y el cortisol total ($\beta=0.113$), lo que indica que a mayor número de síntomas depresivos y mayores niveles de cortisol, mayor probabilidad de pertenecer al grupo con estrés crónico. La variable QIDS explicó el 22.4% de esta probabilidad mientras que el cortisol total explicó el 12%.

Tabla 5 Regresión logística con el primer modelo (ser del grupo control/ser del grupo estrés)

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1	PSS	.043	.053	.656	1	.418	1.044
	QUIDS	.202	.098	4.272	1	.039	1.224
	WAIS	-.053	.037	2.037	1	.154	.948
	Cortisoltotal	.113	.031	13.018	1	.000	1.120
	Constante	-19.464	5.534	12.369	1	.000	.000

En el segundo modelo se toma como variable dependiente el grupo “control versus depresión” y se mantienen las mismas variables independientes que en el modelo precedente.

Tabla 6 Regresión logística con el segundo modelo (ser del grupo control/ser del grupo depresión)

	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
Paso1	71.622	.469	.635

El modelo es también significativo: el conjunto de las variables independientes explica 0.635 de la variable dependiente.

Tabla 7 Relación entre variables independientes y la variable dependiente

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1	PSS	.026	.039	.425	1	.514	1.026
	QUIDS	.194	.074	6.772	1	.009	1.214
	WAIS	.037	.028	1.718	1	.190	1.038
	Cortisoltotal	.086	.020	18.827	1	.000	1.090
	Constante	-16.973	3.585	22.412	1	.000	.000

La variable QIDS explica el 21.4% de la probabilidad de que una persona tenga depresión. El cortisol total explica el 9%.

6. DISCUSIÓN

6.1. *Hipótesis*

La hipótesis general formulada a saber: “los niveles de cortisol en pelo son una medida biológica fiable que puede reflejar la respuesta del organismo ante situaciones de estrés” se confirmaría, puesto que la medida del cortisol permite distinguir los individuos que corresponden a grupos con patología psiquiátrica y/o con estrés crónico respecto a sujetos sanos (sin estrés crónico ni patología).

La primera hipótesis se confirma también, dado que los sujetos con estrés crónico presentan niveles más altos de cortisol en pelo que los sujetos del grupo control.

La segunda hipótesis se confirma en parte: los pacientes con depresión presentan niveles de cortisol significativamente más altos que el grupo control. En cambio, esas diferencias no son significativas en relación con el grupo estrés crónico.

La tercera hipótesis también parece confirmarse puesto que, tal y como sugiere la literatura, no existe una relación entre la percepción subjetiva de estrés y marcadores biológicos de la actividad del eje HPA.

6.2. *El cortisol en el grupo estrés crónico*

El cortisol total del grupo estrés crónico fue significativamente superior al grupo control y comparable al de los pacientes con depresión mayor, pero hay un matiz importante que subrayar: vemos que el nivel de cortisol en el primer cm, es decir, el que corresponde al mes más reciente, tiende a bajar ligeramente aunque estadísticamente esta diferencia no sea significativa. Se podría interpretar como una autorregulación del eje HPA que se realizaría con el tiempo. Sería necesario volver a recoger el pelo de estos sujetos, para realizar los análisis pertinentes y ver en qué nivel se sitúa el cortisol en la actualidad, es decir un año más tarde. Estos resultados confirman los encontrados en la literatura, pero no en toda. Dettenborn *et al.*, al comparar el cortisol en pelo de un grupo de personas en paro (con salarios inferiores a 1000 €) con controles, sin ningún problema económico, encontraron un aumento progresivo del cortisol a lo largo del tiempo en el grupo de parados. Resultados similares se encuentran en

el estudio de Maier *et al.* (2006), que demostraron que el nivel de cortisol aumenta considerablemente a lo largo del primer año de desempleo.

Uno de los problemas recogidos por la literatura a la hora de medir el estrés crónico en pelo son las intrincadas relaciones que éste mantiene con la depresión. Lo que se estudia son las reacciones del eje HPA en situaciones documentadas como fuentes de estrés. Pero las modalidades de respuesta del eje HPA traducen la involucración total del sujeto en una situación emocional, que incluye la historia personal, el grupo social o las reacciones conductuales. De ahí que los límites no sean fáciles de establecer. Al reducir la plasticidad sináptica y reducir la neurogénesis, el estrés crónico presenta mecanismos similares a los de la depresión. ¿Cómo saber dónde está el límite? Por ejemplo, Van Uum *et al.* (2008), para analizar la influencia del estrés crónico en el cortisol en pelo, eligieron sujetos que sufrían dolor físico, intenso, crónico. Sus resultados mostraron niveles más altos de cortisol en el grupo de pacientes que en el grupo control. Una de las preguntas que se planteaba en este estudio, era si el hecho de que la mayoría de los pacientes hubieran sido diagnosticados y tratados posteriormente por depresión podría sesgar los resultados.

La misma problemática está recogida en el trabajo de Stalder *et al.* (2014), en el que los sujetos, que se encargaban de cuidar a pacientes que sufrían demencia, presentaron niveles de cortisol en pelo superiores al grupo control, presentando también resultados más altos en el Beck Depression Inventory.

En el grupo que constituyó la muestra de sujetos sometidos a estrés crónico en nuestro estudio, se ha intentado reducir en la medida de lo posible esta ambigüedad, controlando no sólo la medicación o el diagnóstico, sino también que no tuvieran antecedentes de enfermedades psiquiátricas. Sin embargo, los resultados del cuestionario QIDS mostraron que la diferencia de medias entre este grupo y el grupo de pacientes con depresión recurrente no era significativa, cuando sí lo era con los otros grupos. En ambos casos (estrés crónico y depresión recurrente), el cortisol era alto aunque los sujetos no presentaran síntomas clínicos de depresión.

Otra particularidad de este grupo es que una tercera parte de los componentes eran de sexo masculino, mientras que en los otros grupos apenas representaba el 10%. Las enfermedades

relacionadas con el estrés crónico son diferentes entre hombres y mujeres: ellas sufren más a menudo enfermedades auto-inmunes y ellos desarrollan con más frecuencia patologías infecciosas o cardiovasculares. En lo que concierne las enfermedades psiquiátricas, las mujeres son más sensibles a la ansiedad, a la depresión y a las fobias. Los hombres en cambio muestran más comportamientos antisociales o de adicciones.

Taylor *et al.* propusieron en los años 2000 una teoría fundada en la evolución según la cual los hombres, cuyo papel era el de luchar contra los predadores, han desarrollado estrategias de combate o de huida, mientras que las mujeres desarrollaron estrategias de “proteger y sociabilizar”. Los hombres serían pues, más sensibles al estrés relacionado con el logro o el éxito, mientras que las mujeres serían más sensibles al rechazo social (Inserm, 2011).

La población que componía nuestra muestra de estrés crónico estaba constituida por sujetos a los que se les había notificado la orden de desahucio. La mayoría de entre ellos habían perdido el alojamiento, al perder el trabajo, en hogares en los que sólo el hombre trabajaba. Una explicación de los resultados encontrados en el presente trabajo, podría venir precisamente de la noción de fracaso, sin posibilidad de luchar o de huir en la que se encontraba esta población. Sin embargo, aunque en este grupo la presencia de sexo masculino fuera más importante, los análisis de regresiones lineales permitieron comprobar que ni el sexo ni la edad guardaban relación con los niveles de cortisol detectados en el cabello.

Uno de los resultados que hace falta subrayar en el presente trabajo concierne no sólo las altas puntuaciones en la escala QIDS obtenidas en el grupo estrés crónico, sino también el alto nivel de cortisol presente en este grupo, que prácticamente no se diferencia del encontrado en los diferentes grupos de depresión. Resultados similares se encontraron también en un trabajo publicado por Stalder *et al.* en 2014. En su estudio, basado en el modelo humano del estrés psicosocial, los autores analizaron el cortisol en el pelo de 20 sujetos que tenían a su cargo el cuidado de pacientes con demencia, (teniendo en cuenta también la carga auto-informada de los cuidados dispensados) y a 20 sujetos que compartían las mismas variables socio-demográficas, pero sin pacientes a su cargo. Los autores concluyeron que el aumento del cortisol en las personas “cuidadoras” era atribuible a las experiencias estresantes repetidas, intrínsecas a la rutina de los cuidados diarios. Además, los sujetos que presentaron mayores

índices de cortisol fueron también aquellos que habían notificado una mayor carga. Ninguno de los sujetos de este grupo tenía previamente diagnóstico de depresión y, sin embargo, la media de los resultados en el Beck Depression Inventory era netamente superior a la del grupo control. Los autores concluyeron que sería necesario repetir el estudio con una muestra más consistente y sugirieron completar las pruebas de autoevaluación con métodos más elaborados como el modelo ecológico.

En otro estudio realizado por Gerber *et al.* (2013), se puso a prueba si las concentraciones altas de cortisol en el pelo podían explicar la varianza en síntomas depresivos además del estrés percibido. Las conclusiones fueron que el aumento del estrés percibido estaba asociado con un aumento de los síntomas depresivos, pero el efecto más notorio fue que ambas variables (niveles altos de cortisol en el pelo y alto estrés percibido) podían conjeturar la sintomatología depresiva

Hoy, los síntomas depresivos son un problema mayor de salud mental que afecta al 25% de la población de los países de la Unión Europea y las enfermedades relacionadas con el estrés se van a convertir en uno de los principales costes a nivel mundial en los próximos 20 años. De todas estas patologías, la depresión es una de las principales preocupaciones en materia de salud pública. Se plantea la hipótesis de que ésta sea una consecuencia del estrés repetido o prolongado. Sin embargo, desgraciadamente, los mecanismos fisiológicos que median entre el estrés y la depresión siguen sin estar elucidados. El examen de la hiper-actividad del eje HPA y los efectos de los niveles elevados del cortisol en la estructura y función del cerebro, proporcionan un modelo para entender cómo el estrés crónico puede ser un vector casual en el desarrollo de la depresión.

6.3. *El cortisol en los pacientes con depresión mayor*

En todos los grupos de pacientes con trastorno depresivo mayor los niveles de cortisol permanecieron significativamente más altos que en el grupo control pero en el grupo de pacientes con depresión recurrente los niveles aumentaron progresiva y significativamente a lo largo de los tres meses. En los otros dos grupos (pacientes con primer episodio depresivo y pacientes con depresión crónica), los niveles se mantienen estables durante el periodo estudiado.

Este resultado, en el grupo de pacientes con depresión recurrente, que no presentan signos clínicos de la enfermedad, es interesante puesto que confirma los estudios realizados anteriormente (Millon *et al.*, 1999). La literatura recoge diferencias en los resultados de los test de supresión dexametasona entre los grupos de pacientes con depresión recurrente y depresión crónica, siendo estos últimos los que presentan una mayor supresión (Vreeburg *et al.*, 2009). Nos encontraríamos en este caso con una alteración prácticamente definitiva del eje HPA, lo que predispondría a recaídas futuras. Un estudio relevante en este sentido es el realizado por Beluche *et al.* (2009). De estructura longitudinal (5 años) se llevó a cabo analizando el cortisol salivar de 241 personas de 65 años o más en dos condiciones: con estrés y sin estrés. Los resultados demuestran que en el sujeto de cierta edad, con antecedentes de patología psiquiátrica, la capacidad de respuesta al estrés está modificada. Estos sujetos, aun sin presentar ningún síntoma de depresión, presentaban niveles de cortisol más elevados que los sujetos sin antecedentes de patología psiquiátrica.

La presencia de un proceso patológico subyacente que provocaría alteraciones en el eje HPA, también ha sido recalcada por Bhagwagary y Cowen (2008), para los que las alteraciones neurobiológicas persisten, aun cuando los pacientes deprimidos estén clínicamente recuperados.

Mac Queen *et al.* (2003) demostraron, a través de imágenes por resonancia magnética, que este proceso patológico estaría relacionado con la reducción del volumen del hipocampo. Compararon imágenes de pacientes que habían sufrido múltiples episodios depresivos con pacientes en el primer episodio. Sus resultados confirman que los pacientes con depresión recurrente presentan reducciones del hipocampo, correlacionadas con el tiempo transcurrido desde el primer episodio. En cambio, estas modificaciones no están presentes en los sujetos que están en el estadio inicial de la enfermedad, ni en los sujetos controles (Sheline, 1996)

Estas alteraciones en el hipocampo, más pronunciadas cuanto más antigua sea la evolución de la patología, podrían explicar el aumento de cortisol recogido en el pelo en el grupo de recurrentes.

No sólo el hipocampo sufre alteraciones estructurales en la depresión mayor. Diversas investigaciones por medio de estudios de imagen en pacientes con trastorno depresivo mayor,

han implicado modificaciones estructurales en varias áreas cerebrales, entre ellas la amígdala y la corteza prefrontal dorsolateral y ventral, con resultados variables (Díaz Villa y González González, 2012). La corteza prefrontal ventromedial presenta modificaciones que han podido ser medidas por espectrometría de resonancia magnética. Portella *et al.* (2010) demostraron que los niveles de glutamato, colina (molécula precursora de la acetilcolina) y N-acetil aspartato presentaban alteraciones en función del estadio de la enfermedad depresiva. Tanto el glutamato, implicado en la regulación de la plasticidad sináptica, neurogénesis y supervivencia neuronal en el cerebro adulto, como el N- acetil aspartato presentaban niveles significativamente más bajos en los pacientes con depresión recurrente y crónica que en los grupos control y primer episodio depresivo, lo que puede sugerir la existencia de posibles efectos deletéreos del estrés y la depresión en esta región (De Diego-Adeliño *et al.*, 2013).

La modificación en el volumen del hipocampo también tiene relación con la persistencia de síntomas residuales. Los datos indican que un mayor volumen del hipocampo en pacientes con TDM puede estar directamente relacionado con la capacidad de alcanzar la remisión (Frodl *et al.*, 2004).

La presencia de síntomas residuales constituye un riesgo mayor de recaída especialmente durante el primer año. Su presencia constituye una fuerte indicación para mantener el tratamiento antidepresivo habitual (Paykel, 2008). Los síntomas residuales aparecen en uno de cada tres pacientes tratados, después de un episodio depresivo agudo. En estos pacientes persisten anomalías como la hiper-actividad del eje HPA, o la reducción del sueño paradójico, que están asociadas al aumento del riesgo de recaídas (Paykel, 2009). Chopra *et al.* (2008) demostraron que el nivel de cortisol salivar podía ser utilizado como medida biológica anticipatoria de una recaída en paciente en remisión aparente.

En el presente estudio se pudo comprobar que 9 de los 21 que componen la muestra de pacientes recurrentes, sufrieron una recaída o empeoramiento de la sintomatología depresiva en el transcurso de los tres meses que siguieron la recogida de la muestra. Dado que el número de pacientes es muy restringido, no es posible concluir que el nivel más elevado de cortisol, que presentan estos sujetos en el primer centímetro, es decir, el que corresponde al periodo

más cercano del momento de la recogida de la muestra, corresponda a un marcador de riesgo de recaída temprano. El resultado es atractivo pero poco concluyente.

6.4. *Relación entre medidas clínicas/analíticas según grupo o diagnóstico*

Los análisis efectuados para el estudio de estas variables se realizaron a través de regresiones logísticas, utilizándose dos modelos: el primero con la variable dependiente “control versus estrés” y el segundo con “control versus depresión”. Las variables dependientes eran en ambos modelos los valores de los cuestionarios PSS, QIDS, WAIS, así como los niveles de cortisol total.

Los resultados obtenidos descartan la influencia del WAIS o del PSS en las variables dependientes, es decir ninguna de las dos variables puede considerarse como predictiva de la depresión o del estrés crónico, o dicho de otra manera, ninguna mediatiza la probabilidad de que un sujeto forme parte del grupo depresión o estrés crónico. Sin embargo, aunque la WAIS no aporta ninguna influencia, no pasa lo mismo con la escala PSS. De hecho, la QIDS y la PSS presentan correlaciones muy fuertes (0.619). El modelo de Regresión logística excluye la escala PSS para evitar la colinealidad. Si excluimos la variable QIDS del modelo, la escala PSS justifica el 14% de la posibilidad de pertenecer al grupo estrés crónico.

En ambos modelos la variable QIDS aparece como el factor más predictivo (22% y 21%). Tanto el QIDS como el cortisol total entran en el modelo con una $p < 0.05$.

Los análisis de regresión lineal (método Backward) con el cortisol total como variable dependiente y la Qids como variable explicativa confirman estos resultados.

6.5. *Medidas clínicas y cortisol*

No se aprecian relaciones entre los resultados de la escala PSS y el nivel de cortisol en el pelo. Este resultado confirma lo recogido por la literatura. Un pertinente meta-análisis publicado en 2012 por Staufenbiel analiza los 14 estudios que se han realizado, utilizando el cortisol en pelo como medida biológica, y que han incluido, junto con el análisis del cortisol en el pelo, diversos cuestionarios para medir el estrés, la ansiedad, la depresión, el estrés profesional... Los análisis de cortisol se han hecho con poblaciones variopintas como atletas,

madres de prematuros, pacientes con insuficiencia adrenal, pacientes con dolor crónico, gente en paro...

En siete de estos trabajos se incluyó el cuestionario PSS para medir el estrés percibido y se correlacionaron los resultados con los niveles del cortisol. Sólo en uno de los estudios, realizado con mujeres embarazadas, se encontró una asociación positiva (Kalra *et al.*, 2007). En los demás, no se pudo poner de relieve ninguna interacción. Los autores avanzan la hipótesis de que la escala PSS se sitúa en un marco temporal de un mes, mientras que el cabello tiene una retroactividad de varios meses. Sin embargo, cuando nosotros repetimos las correlaciones utilizando solo el primer centímetro de cabello, tampoco encontramos resultados positivos.

La mayor parte de los trabajos recogidos en la literatura, que han utilizado el cortisol salivar como marcador biológico, encuentran asociaciones con los resultados de la escala PSS (Murphy *et al.*, 2010; Ebrecht *et al.*, 2004; Yang *et al.*, 2002), pero no todos: Fink *et al.* (2014) recogieron el cortisol salivar en más de 3000 sujetos dos veces al día y procedieron a una regresión logística para analizar la relación entre las dos medidas del cortisol y los resultados de PSS. La conclusión fue que este estudio no proporcionaba ninguna evidencia de que el estrés percibido se asociara con el cortisol salivar.

En resumen, aunque la mayor parte de los estudios realizados con cortisol salivar encuentren correlaciones entre el estrés percibido, medido con el cuestionario PSS, y los niveles de cortisol, no ocurre lo mismo con el cortisol capilar. Esta aparente contradicción entre los resultados de las dos técnicas seguramente sea debida a que, como mencionamos precedentemente, el análisis del cortisol en la saliva parece más indicado para reflejar los procesos de estrés agudo, dada su sensibilidad a las variaciones circadianas del cortisol. Sin embargo este argumento no explica la falta de sinergia entre el cortisol en el pelo y la variable PSS.

En cuanto a la escala QIDS, la literatura no proporciona puntos de referencia. Recordemos que sólo hay un estudio, que sepamos, donde se analiza el cortisol en pelo y la depresión (Dettenborn *et al.*, 2011). En este estudio se incluyen escalas (BDI: Beck Depression

Inventory) o entrevistas (MINI: Mini-International Neuropsychiatric Interview) para evaluar la depresión, pero sólo en el grupo de pacientes y no en los controles.

El cuestionario QIDS se ha empleado recientemente en el análisis del cortisol en el pelo con pacientes con depresión bipolar (Staufenbiel *et al.*, 2014) y para relacionar la disminución del volumen del Hipocampo con la severidad de los síntomas depresivos (Brown *et al.*, 2014), encontrándose en ambos casos correlaciones positivas.

En nuestro trabajo se encontraron correlaciones entre los resultados del cuestionario QIDS y el cortisol de cada uno de los tres centímetros de pelo, así como en el cortisol total, tanto en el grupo de pacientes con depresión como en el grupo de estrés crónico pero, aunque estas correlaciones sean significativas, la fuerza de la relación es baja, inferior a 0.222.

7. LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE TRABAJO

Aunque el mecanismo de incorporación del cortisol en el pelo no esté completamente elucidado, la medición de los niveles de cortisol en el pelo del cuero cabelludo es una técnica muy prometedora ya que las concentraciones de cortisol parecen tener una correlación positiva con el funcionamiento del eje HPA. Esta técnica no es sensible al cambio de los ritmos circadianos, por lo que no es adecuada si se trata de evaluar el impacto del estrés agudo. En cambio, se debe preferir si se trata de investigar los efectos de agentes estresantes psicosociales o la patología depresiva. Sin embargo, aún queda por dilucidar si el cabello refleja únicamente el cortisol sistémico o si la producción local se añade a la producción sistémica. El sudor por ejemplo, contiene las mismas concentraciones de cortisol que la saliva y podría aumentar las concentraciones de cortisol detectadas en el cabello (Russell, 2014). Futuras investigaciones deberán determinar la importancia de este aspecto, centrándose también sobre los aspectos particulares de los análisis de laboratorio como, por ejemplo, métodos de extracción más eficientes u otros factores que influyan en los valores absolutos del cortisol en el pelo.

Otra limitación se deriva de la relativa “juventud” de la técnica: en la escasa literatura publicada sobre el tema hasta el presente, se utilizaron poblaciones de estudio relativamente pequeñas y, aunque nuestra muestra sea una de las más extensa (143 sujetos) y completa, no se puede ignorar que el aumento de la actividad del eje HPA puede ocurrir en diversas circunstancias, como anomalías metabólicas o enfermedades infecciosas y que la influencia del sexo o la edad de los sujetos no están aún dilucidada. La investigación en el futuro debe tener en cuenta estos aspectos para poder explotar convenientemente el gran potencial del cortisol en el cabello, no sólo en las patologías depresivas o relacionadas con el estrés, sino en todas las enfermedades relacionadas con el funcionamiento del eje HPA.

Esta técnica tiene poco más de 10 años y, al ser relativamente nuevos, los trabajos que la emplean, el campo de estudio es inmenso. La posible relación del cortisol en pelo y la evolución de la enfermedad depresiva, los riesgos de recaída, las respuestas a los tratamientos o, por qué no, los riesgos de pasar de un estado de estrés al de depresión, son sólo algunos de los temas que podrían abordar futuros trabajos de investigación. Además, al ser un método no invasivo y de fácil conservación podría ser interesante plantearse su aplicabilidad en estudios epidemiológicos de la población.

8. CONCLUSIONES

- Los niveles de cortisol extraídos en el pelo son buenos indicadores biológicos del funcionamiento del eje HPA y permiten cribar patologías relacionadas con el estrés.
- Los sujetos que sufren estrés crónico presentan niveles de cortisol en el pelo similares a los pacientes con patologías depresivas.
- Aunque las medidas de cortisol en el pelo no permiten diferenciar claramente los distintos estadios de la patología depresiva, sí se podría estudiar la posibilidad de utilizarlas como indicador avanzado de posibles recaídas, en pacientes con depresión recurrente.

- Las medidas de las variables subjetivas, recogidas a través de los cuestionarios WAIS y PSS, no se correlacionan con los niveles de cortisol en el pelo, pero sí lo hace la variable QIDS.

BIBLIOGRAFÍA

- ALBAR et al. "Human Hair Cortisol Analysis: Comparison of the Internationally-Reported ELISA Methods". *ClinInvestMed*, Vol. 36, n° 6, December 2013.
- ALFONSO, J. *Bases Moleculares del Estrés Crónico Identificación de genes regulados por estrés y sus efectos sobre neuronas del hipocampo*. Universidad Nacional de General San Martín, Instituto de investigaciones biotecnológicas Intech Conicet, Noviembre 2005.
- ALMELA ZAMORANO, M. et al. *Hormonas, estado de ánimo y función cognitiva*. Delta publicaciones, 2007, pp. 51-58.
- ANACKER, C. et al. "Glucocorticoid-Related Molecular Signaling Pathways Regulating Hippocampal Neurogenesis". *Neuropsychopharmacology*, n° 38, pp. 872-883. doi: 10.1038/ pp. 2012-253; published online 16 January 2013.
- APPEL, L.J. et al. "The Role of Diet in the Prevention and Treatment of Hypertension. Current". *Arteriosclerosis Reports*, Vol. 2, 2000, pp. 521-528.
- ARCK P.C. et al. "Stress Inhibits Hair Growth in Mice by Induction of Premature Catagen Development and Deleterious Perifollicular Inflammatory Events via Neuropeptide Substance P-Dependent Pathways". *American Journal of Pathology*, Vol. 162, n° 3, 2003 March.
- ARMARIO, P. et al. "Estrés, enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial". *Medicina clínica*, Vol. 119, n° 01. 08, Junio de 2002.
- ASNIS, G.M.; De La GARZA, R. "Interferon-Induced Depression: Strategies in Treatment". *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29(5), Review, 2005, pp. 808-18.
- BALIKOVA, M. "Hair Analysis for Drugs of Abuse Plausibility of Interpretation". *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.*, Vol. 149, Issue 2, 2005, pp. 199-207.
- BAUMANN, N.; THURIN, J.M. *Stress, pathologies et immunité*. Médecine-Sciences Flammarion, 2003, pp. 110-112.
- BAUMEISTER, D.; LIGHTMAN, S.L.; PARIENTE C.M. "The Interface of Stress and the HPA Axis in Behavioural Phenotypes of Mental Illness". *Current topics in behavioral neurosciences*, Vol. 8, 2014, pp. 13-24, DOI: 10.1007/7854_2014_304.

Bibliografía

- BELUCHE, I. et al. "Persistence of Abnormal Cortisol Levels in Elderly Persons after Recovery from Major Depression". *Journal of Psychiatric Research, Elsevier*, 43(8), 2013, pp. 777-83.
- BHAGWAGAR, Z.; COWEN, P. J. "It's not over when it's over': Persistent Neurobiological Abnormalities in Recovered Depressed Patients". *Psychological Medicine*, Vol. 38, 2008, pp. 307-313.
- BOZOVIC, D.; RACIC, M.; IVKOVIC, N. *Salivary Cortisol Levels as a Biological Marker of Stress Reaction*. Department of Stomatology, Faculty of Medicine Foca, University of East Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, Family Medicine Department, Faculty of Medicine Foca, University of East Sarajevo, Bosnia and Herzegovina *Med Arh.* 67(5), pp. 374-377, Received: August 18th 2013 | Accepted: October 15th 2013.
- BROWN, E. et al. "Association of Depressive Symptoms with Hippocampal". Volume in 1936 Adults. Department of Psychiatry, The University of Texas. *Neuropsychopharmacology*, Vol. 39, 2014, pp. 770-779. doi:10.1038/npp.2013.271.
- CAPURON, L.; RAVAUD, A.; DANTZER, R. "Early Depressive Symptoms in Cancer Patients Receiving Interleukin 2 and/or Interferon Alfa-2b Therapy". *Journal of clinical oncology*, 2000.
- CASO, J.R.; LEZA, J.C.; MENCHEN, L. "The Effects of Physical and Psychological Stress on the Gastrointestinal. Tract: Lessons from Animal Models". *Current Molecular Medicine*, Vol. 8, n° 4, 2008, pp. 299-312.
- CATALINA-ROMERO, C. et al. en nombre del grupo de estudio ICARIA (Evaluación del Riesgo Cardiovascular Ibermutuamur). "The Relationship between Job Stress and Dyslipidemia". *Scandinavian Journal of Public Health*, Vol. 41, 2013, pp. 142-149.
- CHOPRA, K.K. et al. "Investigating Associations between Cortisol and Cognitive Reactivity to Sad Mood Provocation and the Prediction of Relapse in Remitted Major Depression". Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada, *Asian Journal of Psychiatry*. Vol. 1, Issue 2, December 2008, pp. 33-36.
- CLONINGER, C.R.; SVRAKIC, D.M.; PRZYBECK T.R. "A Psychobiological Model of Temperament and Character". *Archives of General Psychiatry*, 1993, p. 50; pp. 975-990.
- COHEN, S.; JANICKI-DEVERTS, D.C.; MILLER, E. "Psychological Stress and Disease". *American Medical Association*, Vol. 298, n° 14 1685, October 2007.

Bibliografía

- DHABHAR, F.S.; McEWEN, B.S.; SPENCER, R.L. “Adaptation to Prolonged or Repeated Stress – Comparison between Rat Strains Showing Intrinsic Differences in Reactivity to Acute Stress”. *Neuroendocrinology*, Vol. 65, 1997, pp. 360-368. doi:10.1159/000127196.
- DANTZER, R. “Cytokine, Sickness Behavior, and Depression.”. Published in final edited form as: *Immunol Allergy Clin North Am.*; 29(2), 2009, pp. 247-264. doi:10.1016/
- DE DIEGO-ADELIÑO J.; PORTELLA M.J.; GÓMEZ-ANSÓN B.; et al. “Hippocampal abnormalities of glutamate/glutamine, N-acetylaspartate and choline in patients with depression are related to past illness burden”. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*. 2013; 38(2):107-116. doi:10.1503/jpn.110185.j.iac.2009.02.002.
- DECKER, D. et al. “Surgical Stress induces a Shift in the Type-1/type-2 T-Helper Cell Balance, suggesting Down-Regulation of Cell-Mediated and Up-Regulation of Antibody-Mediated Immunity Commensurate to the Trauma”. *Surgery*, Vol. 119, 1996, pp. 316-325.
- DETTENBORN, L.; TIETZE, A.; BRUCKNER, F.; KIRCHBAUM, C. “Higher Cortisol Content in Hair among Long-Term Unemployed Individuals compared to Controls”, *Biopsychology*, Germany. Received 5 January 2010; received in revised form 12 April 2010; accepted 13 April 2010.
- DETTENBORN, L.; TIETZE, A.; KIRCHBAUM, C.; STALDER, T. “The Assessment of Cortisol in Human Hair: Associations with Sociodemographic Variables and Potential Confounders”. *Informa Healthcare*, 2012, pp. 1-11.
- DETTENBORN, L. and al. “Introducing a Novel Method to assess Cumulative Steroid Concentrations: Increased Hair Cortisol Concentrations over 6 Months in Medicated Patients with Depression”. *Informa Healthcare*, 2011, pp. 1-6.
- De JONGE, W.J. “The Gut’s Little Brain in Control of Intestinal Immunity”. *ISRN Gastroenterology*: 630159. doi:10.1155/2013/630159, 2013.
- DIAZ-VILLA, B.A.; GONZÁLEZ-GONZÁLEZ, C. “Actualidades en neurobiología de la depresión”. *Rev. Latinoamericana de Psiquiatría*, Vol. 11, Issue 3, 2012, pp. 106-115.
- EBRECHT, M. et al. “Perceived Stress and Cortisol Levels Predict Speed of Wound Healing in Healthy Male Adults”. *Psychoneuroendocrinology*, Vol. 29, Issue 6, 2004, pp. 798-809.

Bibliografía

- EGELAND, M.; ZUNSZAIN, P.A.; PARIENTE, C.M. “Molecular Mechanisms in the Regulation of Adult Neurogenesis During Stress”. *Nature Reviews Neuroscience*, Vol. 16, n° 4, 2015, pp. 189-200.
- ESLER, M et al. “Chronic Mental Stress is a Cause of Essential Hypertension: Presence of Biological Markers of Stress”. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, Vol. 35, 2008, pp. 498-502. doi: 10.1111/j.1440-1681.2008.04904.
- FARREL, K.A. *Independent Associations between Psychosocial Constructs and C-Reactive Protein among Healthy Women*. Open Access Theses. Paper 111, 2007.
- FELGER, J.C. et al. “Effects of Interferon-Alpha on Rhesus Monkeys: a Nonhuman Primate Model of Cytokine-Induced Depression”. *Biol Psychiatry*, Vol. 62, Issue 11, 2007, pp. 1324-1333. Epub 2007 Aug 2.
- FINK, S. et al. “Is Perceived Stress Related to an Increase in Salivary Cortisol”. *Occup Environ Med.*, 71 Suppl 1: A96, 2014 Jun. doi: 10.1136/oemed-2014-102362.301. 0268.
- FOLEY P.; KIRSCHBAUM C. “Human Hypothalamus–Pituitary–Adrenal Axis Responses to Acute Psychosocial Stress in Laboratory Settings”. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, Vol. 35, 2010, pp. 91-96.
- FRODL T. et al. “Hippocampal and Amygdala Changes in Patients With Major Depressive Disorder and Healthy Controls During a 1-Year Follow-Up”. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65(4), 2004, pp. 492-499.
- GALLARDA, T. *Stress, dépression et troubles cognitifs in Stress, Pathologies et Immunité*, par THURIN J.M. et BAUMANN N., Flammarion, 2003.
- GERBER, M. et al. “Both Hair Cortisol Levels and Perceived Stress Predict Increased Symptoms of Depression: An Exploratory Study in Young Adults”. *Neuropsychobiology*, Vol. 68, 2013, pp. 100-109.
- GILLESPIE, C.F.; NEMEROFF, C.B. “Hypercortisolemia and Depression”. *Psychosomatic Medicine*, 67, Supplement 1: S26–S28, 2005.
- GLEASON, O.C.; YATES, W.R. “Five Cases of Interferon-Alpha-Induced Depression Treated with Antidepressant Therapy”. *Psychosomatics*, Vol. 40, Issue 6, 1999, pp. 510-512.
- GOLDSTEIN, D.S. *Adrenaline and the Inner World: An Introduction to Scientific Integrative Medicine*, JHU Press, 2008, p. 127.

Bibliografía

- GONZÁLEZ-MENDEZ, T. “Psiconeuroinmunología, emociones y enfermedad, una revisión. Med ULA”. *Revista de la Facultad de Medicina*, Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela, Vol. 18, n°2, 2009, pp. 155-164.
- GOW, R. et al. “An Assessment of Cortisol Analysis in Hair and its Clinical Applications”. *Forensic Science International*, 196, 2010, pp. 32-37.
- GUILLET, L.; HERMAND, D. “Critique de la mesure du stress”. *L'Année Psychologique*, 2006, pp. 129-164.
- HASHIMOTO, K. “Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and its Precursor proBDNF as Diagnostic Biomarkers for Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder”. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, Vol. 265, Issue 1, 2015, pp. 83-84.
- INSERM (dir.). *Stress au travail et santé : Situation chez les indépendants*. Rapport. Paris : Les éditions Inserm, 2011, XII-483 p. (Expertise collective). - <http://hdl.handle.net/10608/217>.
- ITO, N. et al. “Human Hair Follicles Display a Functional Equivalent of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenalaxis and Synthesize Cortisol”. *Faseb J.*, Vol. 19, 2005, pp. 1332-1334.
- JAUREGUIZAR, J.; ALBONIGAMAYOR, A.; EIZAGUIRRE, E. *Enfermedad Física Crónica y Familia*, Libros en red, 2005.
- JOHNSON, J.D. et al. “Prior Stressor Exposure Primes the HPA Axis”. *Psychoneuroendocrinology*. Vol. 27, 2002, pp. 353-365.
- KALRA, S. et al. “The Relationship Between Stress and Hair Cortisol in Healthy Pregnant Women”. *Clin Invest Med*, Vol. 30, E103-E107, 2007.
- KAREGE, F. et al. “Low Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels in Serum of Depressed Patients Probably Results from Lowered Platelet BDNF Release Unrelated to Platelet Reactivity”. *Biol Psychiatry*, Vol. 47, 2005, pp. 1068-1072.
- KARLEN, J. and al. “Cortisol in Hair Measured in Young Adults – a Biomaker of Major Life Stressors? Clinical Pathology”. Biomedcentral.com, 2011, pp. 11-12.
- KENDLER, K.S.; KARKOWSKI, L.M.; PRESCOTT, C.A. “Causal Relationship Between Stressful Life events and the Onset of Major Depression”. *Am J Psychiatry*. Vol. 156, Issue 6, 1999 June, pp. 837-841.

Bibliografía

- KIECOLT-GLASER, J.K. et al. *Chronic Stress and Age-Related Increases in the Proinflammatory Cytokine Interleukin-6*. Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, 100, 2003, pp. 9090-9095.
- KIM J.J.; DIAMOND D.M. “The Stressed Hippocampus, Synaptic Plasticity and Lost Memories”. *Nature Reviews Neuroscience*, Vol. 3, 2002, pp. 453-462. doi:10.1038/nrn849.
- KIRSCHBAUM, C. “Hair as a Retrospective Calendar of Cortisol Production-Increased Cortisol Incorporation into Hair in the Third Trimester of Pregnancy”. *Psychoneuroendocrinology*, Vol. 34, 2009, pp. 32-37.
- KOOB G.F. “Corticotropin-Releasing Factor, Norepinephrine and Stress”. *Biol Psychiatry*, Vol. 46, 1999, pp. 1167-1180.
- KYROU, I.; TSIGOS, C. “Stress Hormones: Physiological Stress and Regulation of Metabolism”. *Current Opinion in Pharmacology*, Vol. 9, Issue 6, 2009 December, pp. 787-793.
- LABONTE, B.; TURECKI, G. *Epigenetic Effects of Childhood Adversity in the Brain and Suicide Risk*. In: Dwivedi Y, editor. *The Neurobiological Basis of Suicide*. Boca Raton (FL): CRC Press; Chapter 13, 2012.
- LEDERBOGEN, F. et al. “Urban Social Stress e Risk Factor for Mental Disorders. The Case of Schizophrenia”. *Environmental Pollution*, 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2013.05.046>.
- LUPIEN, et al. “The Sound of Stress: Blunted Cortisol Reactivity to Psychosocial Stress in Tinnitus Sufferers”. *Neuroscience Letters*, 411, 2007, pp. 138-142.
- MALHOTRA, S.K.; MEHTA, V. “Role of Stressful Life Events in Induction or Exacerbation of Psoriasis and Chronic Urticaria”. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, Vol. 74, Issue 6, 2008, pp. 594-599.
- McEWEN, B.S. “Plasticity of the Hippocampus: Adaptation to Chronic Stress and Allostatic Load”. *Ann N Y Acad Sci.*, 933, 2001, pp. 265-77.
- MacQUEEN, G.M. et al. “Course of Illness, Hippocampal Function, and Hippocampal Volume in Major Depression”. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100(3), 2003 January 24, pp. 1387-1392. doi: 10.1073/pnas.0337481100. Published online 2003.
- MAES, M. et al. “Increased Plasma Concentrations of Interleukin-6, Soluble Interleukin-6, Soluble Interleukin-2 and Transferrin Receptor in Major Depression”. *J Affect Disord*,

Bibliografía

- 34(4), Elsevier Inc., 1995, pp. 301-309, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0165-0327\(95\)00028-L](http://dx.doi.org/10.1016/0165-0327(95)00028-L).
- MAHAR, I. et al. "Stress, Serotonin, and Hippocampal Neurogenesis in Relation to Depression and Antidepressant Effects". *Neurosci Biobehav Rev.*, 38, 2014, pp. 173-192. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.11.009.
- MAIER, S.F.; WATKINS, L.R. "Cytokines for Psychologists: Implications of Bidirectional Immune-to-Brain Communication for Understanding Behavior, Mood, and Cognition", *Psychol Rev.*, 105(1), 1998, pp. 83-107.
- MANENSCHIJN, L. et al. "Evaluation of a Method to Measure Long Term Cortisol Levels, Steroids", Vol. 76, Issues 10-11, 2011, pp. 1032-1036.
- MARSHALL, G.D. et al. "Cytokine Dysregulation Associated with Exam Stress in Healthy Medical Students". *Brain Behav Immun*, Vol. 12, 1998, pp. 297-307.
- MARTINEZ, SANCHIS S. (Coord.). "Sistema hipotálamo-hipofisario y estado de ánimo". in *Hormonas estado de ánimo y función cognitiva*. Universidad de Valencia y Universitat Rovira i Virgili, Delta Publicaciones Universitarias, 2007.
- MARTINO, P. "Las estrechas relaciones entre el estrés y la depresión". *Cuadernos de Neuropsicología Panamerican Journal of Neuropsychology*, 2014.
- MASON J.W. "A Review of Psychoendocrine Research on the Pituitary-Adrenal Cortical System". *Psychosom Med*, 30(5), 1968, Suppl.: 576-607.
- MAWDSLEY, J.E. et al. "The Effect of Hypnosis on Systemic and Rectal Mucosal Measures of Inflammation in Ulcerative Colitis". *The American Journal of Gastroenterology*, 103, 2008 June, pp. 1460-1469. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.01845.
- MENCHEN, V.L. *Estrés y enfermedad inflamatoria intestinal: estudios en modelos animales. Revisiones* – Hospital General Universitario Gregorio Marañón, y CIBERehd. Madrid, Vol. 12, nº 1, 2013.
- MERLOT, É.; NEVEU, P.J. *Perturbations biologiques au cours du stress : que mesurer ? Comment mesurer ?* in *Stress, Pathologies et Immunité* par THURIN J.M. et BAUMANN N., Flammarion, 2003.
- MILLER, A.H.; MALETIC, V.; RAISON, C.L. "La inflamación y sus desencantos: papel de las citocinas en la fisiopatología de la depresión mayor". *Psiqu Biol.*, Vol. 17, Issue 2, 2010, pp. 71-80.

Bibliografía

- MILLON, T.; BLANEY, P.H.; DAVIS, R.D. *Oxford Textbook of Psychopathology*. Oxford University Press, 1999, pp. 178-179.
- MONROE, S.M. et al. “Major Life Events and Major Chronic Difficulties Are Differentially Associated With History of Major Depressive Episodes”. *J Abnorm Psychol.*, 116(1), 2007, pp. 116-124.
- MÖSSNER, R. et al. “Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Biological Markers in Depression”. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 8(3), 2007, pp. 141-174.
- MURGATROYD C.; SPENGLER D. “Epigenetics of Early Child Development”. *Front Psychiatry*, Vol. 2, n° 16, 2011. Published online 2011 Apr 18. Prepublished online 2011 Mar 12. doi:10.3389/fpsy.2011.00016
- MURPHY, L.; DENIS, R.; WARD, C.P.; TARTAR, J.L. “Academic Stress Differentially Influences Perceived Stress, Salivary Cortisol, and Immunoglobulin-A in Undergraduate Students”. *Stress*, 13(4), 2010 July, pp. 365-370, doi: 10.3109/10253891003615473.
- NABI, H. et al. “Increased Risk of Coronary Heart Disease Among Individuals Reporting Adverse Impact of Stress on their Health: the Whitehall II Prospective Cohort Study”. *European Heart Journal*, 2013 June.
- OOSTERHOLT, B.G. et al. “Burnout and Cortisol: Evidence for a Lower Cortisol Awakening Response in Both Clinical and Non-Clinical Burnout”. *J Psychosom Res.*, Vol. 78, Issue 5, 2015, pp. 445-51. doi:10.1016/j.jpsychores.2014.11.003. Epub 2014 Nov 8.
- PASCUAL-LEONE-PASCUAL, A.M^a. “El concepto darwiniano de la allostasis. Epigénesis”. *An. Real Acad. Farm.*, Vol. 80, n° 3, 2014, pp. 466-499.
- PATRIS, E.C. *La prise en charge des troubles psychosomatiques en médecine générale : état actuel du savoir et connaissances des médecins généralistes*, Université Paris 7 –Denis Diderot, Faculté de Médecine, Thèse pour le Doctorat en Médecine, 2010.
- PAYKEL, E.S. “Partial Remission, Residual Symptoms, and Relapse in Depression”. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, Vol. 10, Issue 4, 2008, pp. 431-437.
- PAYKEL, E.S. “Residual Symptoms and Relapse in Depression”. *Medicographia*, Vol. 31, n° 2, 2009, pp. 157-163.
- PETR, B. et al. “Depression, Traumatic Stress and Interleukin-6”. *Journal of affective disorders*, Vol. 120, Issues 1-3, 2010 January, pp. 231-234.

Bibliografía

- PETRA C. et al. "Neuroimmunology of Stress: Skin Takes Center Stage". *The Journal of investigative dermatology*, 126(8), 2006.
- PETROWSKI, K. et al. "Blunted Salivary and Plasma Cortisol Response in Patients with Panic Disorder under Psychosocial Stress". *International Journal of Psychophysiology*, Vol. 88, 2013, pp. 35-39.
- RAISON, C.L.; MILLER, A.H. "The Neuroimmunology of Stress and Depression". *Semin Clin Neuropsychiatry*, Vol. 6, 2001, pp. 277-294.
- RAYN, J.J. et al. "Age Effects on Wechsler Adult Intelligence Scale-III Subtests". *Archives of Clinical Neuropsychology*, Vol. 15, 2000, pp. 311-317
- RAUL, J.S.; CIRIMELE, V.; LUDES, B.; KINTZ, P. "Detection of Physiological Concentrations of Cortisol and Cortisone in Human Hair". *Clinical Biochemistry*, 337, 2004, pp. 1105-1111.
- ROTH, T.L. "Epigenetic Mechanisms in the Development of Behavior: Advances, Challenges, and Future Promises of a New Field". *Development and psychopathology*, 25(4 0 2), 2013, pp. 1279-1291. doi:10.1017/S0954579413000618.
- RUSH, A.J. et al. "The 16-item QuickInventory of Depressive Symptomatology (QIDS) Clinician Rating (QIDS-C) and Self- Report (QIDS-SR): A Psychometric Evaluation in Patients with Chronic Major Depression". *Biological Psychiatry*, 54, 2003, pp. 573-583.
- RUSSELL, E.; KOREN, G.; RIEDER, M.; VAN UUM, S.H. "The Detection of Cortisol in Human Sweat: Implications for Measurement of Cortisol in Hair". *Therapeutic Drug Monitoring*, Vol. 36, Issue 1, 2014, pp. 30-34.
- SAPOLSKY, R.M. "Social Status and Health in Humans and Other Animals". *Annual Reviews. Anthropol.*, Vol. 33, 2004, pp. 393-418, doi:10.1146/annurev.anthro.33.070203.144000.
- SÁNCHEZ, P.T.; SIRERA, R.; PEIRO, G.; PALMERO, F. Estrés, Depresión, Inflamación y Dolor. *REME XI*; 28. 2008.
- SEGERSTROM, S.C.; MILLER, G.E. "Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-Analytic Study of 30 Years of Inquiry". *Psychol Bull.*, 130(4), 2004 July, pp. 601-630.
- SERRANO HERNÁNDEZ, A. "Células colaboradoras (TH1, TH2, TH17) y reguladoras (Treg, TH3, NKT) en la artritis reumatoide". *Reuma tol Clin.*, Vol. 05, n° Extra, 2009.

Bibliografia

- SHARPLEY, C.F. “Neurobiological Pathways Between Chronic Stress and Depression: Dysregulated Adaptative Mechanisms?” *Clinical Medicine: Psychiatry*, 2009.
- SHARPLEY, C.F.; Mc FARLANE, J.R.; SLOMINSKI, A. “Stress-Linked Cortisol Concentrations in Hair: What we Know and What We Need to Know”. *Reviews in the Neurosciences*, Vol. 23, Issue 1, 2012, pp. 111-121.
- SHELINE Y.I. et al. “Hippocampal atrophy in recurrent major depression”. *Proc. Natl. Acad. Sci. Medical Sciences USA*, April 1996, Vol. 93, pp. 3908-3913.
- SHEVLIN, M.; HOUSTON, J.E.; DORAHY, M.J.; ADAMSON, G. “Cumulative Traumas and Psychosis: an Analysis of the National Comorbidity Survey and the British Psychiatric Morbidity Survey”. *Schizophrenia Bulletin*, 34(1), 2008, pp. 193-199. doi:10.1093/schbul/sbm069.
- SLOMINSKI, A. et al. “CRH Stimulation of Corticosteroids Production in Melanocytes is Mediated by ACTH”. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 288:E701–E706, 2005a.
- SLOMINSKI, A. et al. “CRH Stimulates POMC Activity and Corticosterone Production in Dermal Fibroblasts”. *J. Neuroimmunol*, 162, 2005b, pp. 97-102.
- STALDER, T.; KIRSCHBAUM, C. “Analysis of Cortisol in Hair – State of the Art and Future Directions”. *Brain Behav. Immun.*, 2012. doi:10.1016/j.bbi.2012.02.002.
- STALDER, T. et al. “Elevated Hair Cortisol Levels in Chronically Stressed Dementia Caregivers”. *Psychoneuroendocrinology*, Vol. 47, 2014, pp. 26-30.
- STAUFENBIEL, S.M. et al. “Hair Cortisol, Stress Exposure, and Mental Health in Humans: A Systematic Review”. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneun.2012>.
- STAUFENBIEL, S. et al. “Recent Negative Life Events Increase Hair Cortisol Concentrations in Patients with Bipolar Disorder”. *Stress*, 17(6), 2014, pp. 451-459.
- STEINISCH, M. et al. “Work Stress and Hair Cortisol Levels Among Workers in a Bangladeshi Ready-Madegarment Factory - Results from Across-Sectional Study”. *Psychoneuroendocrinology*, 50, 2014, pp. 20-27.
- SWAAB, D.F.; BAO, A.M.; LUCASSEN, P.J. “The Stress System in the Human Brain in Depression and Neurodegeneration”. *Ageing Research Reviews*, 4, 2005, Elsevier Ireland Ltd., pp. 141-194.
- TURNER, R.J.; WHEATON, B.; LLOYD, D.A. “The Epidemiology of Social Stress”. *American Sociological Review*, Vol. 60, Issue: 1, 1995, pp. 104-125.

Bibliografía

- VALENTINO, R.J.; VAN BOCKSTAELE, E. “Convergent Regulation of Locus Coeruleus Activity as an Adaptive Response to Stress”. *Eur J Pharmacol.*; 583(2-3), 2008 April 7, pp. 194-203. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.11.062. Epub 2008 Jan 19. Review.
- VAN DER KOOY, K. et al. “Depression and the Risk for Cardiovascular Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis”. *Int J Geriatr Psychiatry*, 22, 2007, pp. 613-626.
- VAN UUM, S.H. et al. “Elevated Content of Cortisol in Hair of Patients with Severe Chronic Pain: A Novel Biomarker for Stress”. *Stress*, 11, 2008, pp. 483-488, doi: 10.1080/10253890801887388.
- VENZALA BASCOY, E. *Estudio conductual y neurobiológico del estrés crónico social en ratón*. Memoria presentada por la doctora Elisabet Venzala Bascoy para aspirar al grado de doctor por la universidad de Navarra. 2012.
- VREEBURG, S.A. et al. “Major Depressive Disorder and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity: Results From a Large Cohort Study”. *Arch Gen Psychiatry*, Vol. 66, Issue 6, 2009, pp. 617-626. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.50.
- YANG, Y. et al. “Self Perceived Work Related Stress and the Relation with Salivary IgA and lysozyme Among Emergency Department Nurses”. *Occup Environ Med*, Vol. 59, 2002, pp. 836-841.
- YEHUDA R. “Post-Traumatic Stress Disorder”. *The New England Journal of Medicine*, Vol. 346, n° 2, 2002 January.
- YU, S.; Yang, S.; HOLSBOER, F.; SOUSA, N.; ALMEIDA, OFX. “Glucocorticoid Regulation of Astrocytic Fate and Function”. *PLoS ONE*, 6(7), 2011, e22419. doi:10.1371/journal.pone.0022419.
- ZEPHIR, H. et al. “Multiple Sclerosis and Depression: Influence of Interferon Beta Therapy”, *Mult Scler.*, 9(3), 2003 June, pp. 284-288.

ANEXOS

Anexo 1 - PSS

Anexo 2 - QIDS

Anexo 3 - WAIS

ANNEXO 1 – PSS



PERCEIVED STRESS SCALE SPANISH



Sant Pau

Nombre :

Fecha

HC :

Las preguntas en esta escala hacen referencia a sus sentimientos y pensamientos durante el **último mes**. En cada caso, por favor indique con una "X" cómo usted se ha sentido o ha pensado en cada situación.

		Nunca	Casi nunca	De vez en cuando	A menudo	Muy a menudo
PSS PSS10	En el último mes, ¿con qué frecuencia ha estado afectado por algo que ha ocurrido inesperadamente?	0	1	2	3	4
PSS PSS10	En el último mes, ¿con qué frecuencia se ha sentido incapaz de controlar las cosas importantes en su vida?	0	1	2	3	4
PSS PSS10	En el último mes, ¿con qué frecuencia se ha sentido nervioso o estresado?	0	1	2	3	4
PSS	En el último mes, ¿con qué frecuencia ha manejado con éxito los pequeños problemas irritantes de la vida?	0	1	2	3	4
PSS	En el último mes, ¿con qué frecuencia ha sentido que ha afrontado efectivamente los cambios importantes que han estado ocurriendo en su vida?	0	1	2	3	4
PSS PSS10	En el último mes, ¿con qué frecuencia ha estado seguro sobre su capacidad para manejar sus problemas personales?	0	1	2	3	4
PSS PSS10	En el último mes, ¿con qué frecuencia ha sentido que las cosas le van bien?	0	1	2	3	4
PSS PSS10	En el último mes, ¿con qué frecuencia ha sentido que no podía afrontar todas las cosas que tenía que hacer?	0	1	2	3	4
PSS	En el último mes, ¿con qué frecuencia ha podido controlar las dificultades de su vida?	0	1	2	3	4
PSS	En el último mes, ¿con qué frecuencia se ha sentido que tenía todo bajo control?	0	1	2	3	4
PSS PSS10	En el último mes, ¿con qué frecuencia ha estado enfadado porque las cosas que le han ocurrido estaban fuera de su control?	0	1	2	3	4
PSS	En el último mes, ¿con qué frecuencia ha pensado sobre las cosas que le quedan por hacer?	0	1	2	3	4
PSS	En el último mes, ¿con qué frecuencia ha podido controlar la forma de pasar el tiempo?	0	1	2	3	4
PSS PSS10	En el último mes, ¿con qué frecuencia ha sentido que las dificultades se acumulan tanto que no puede superarlas?	0	1	2	3	4

ANNEXO 2 – QIDS

QIDS-SR 16 1-3

Protocolo RDQ (Visita1)

Iniciales paciente: ___ ___ ___

MARQUE LA RESPUESTA A CADA CUESTIÓN QUE MEJOR DEFINE SU EXPERIENCIA DE LOS ÚLTIMOS SIETE DÍAS.**1. A la hora de dormirse:**

- 0 Nunca tardo más de 30 minutos en dormirme.
- 1 Menos de la mitad de las veces (máximo 3 de los 7 días), tardo como mínimo 30 minutos en quedarme dormido/a.
- 2 Más de la mitad de las veces (mínimo 4 de los 7 días), tardo como mínimo 30 minutos en quedarme dormido/a.
- 3 Más de la mitad de las veces, tardo más de 60 minutos en quedarme dormido/a.

2. Sueño nocturno:

- 0 No me despierto per la noche.
- 1 Tengo un sueño intranquilo y ligero, de hecho todas las noches me despierto momentáneamente unas pocas veces.
- 2 Me despierto al menos una vez cada noche, pero me vuelvo a dormir con facilidad.
- 3 Me despierto más de una vez por la noche y tardo 20 minutos o más en volver a dormirme, más de la mitad de las veces.

3. Despertarse demasiado pronto:

- 0 La mayoría de las veces no me despierto con más de 30 minutos de antelación a la hora que necesito levantarme.
- 1 Más de la mitad de las veces me despierto con más de 30 minutos de antelación a la hora que necesito levantarme
- 2 Casi siempre me despierto por lo menos una hora antes de lo necesario, pero al final me vuelvo a dormir.
- 3 Me despierto por lo menos una hora antes de lo necesario y soy incapaz de quedarme dormido/a otra vez.

4. Dormir demasiado:

- 0 Duermo como máximo entre 7 y 8 horas por noche y no echo siestas durante el día.
- 1 No duermo más de 10 horas por cada 24, incluidas las siestas.
- 2 No duermo más de 12 horas por cada 24, incluidas las siestas.
- 3 Duermo más de 12 horas por cada 24, incluidas las siestas.

5. Sentirse triste:

- 0 No me siento triste.
- 1 Me siento triste menos de la mitad del tiempo (máximo 3 de los 7 días).
- 2 Me siento triste más de la mitad del tiempo (mínimo 4 de los 7 días).
- 3 Me siento triste casi todo el tiempo.

Protocolo RDQ (Visita1)

Iniciales paciente: ____

MARQUE LA RESPUESTA A CADA CUESTIÓN QUE MEJOR DEFINE SU EXPERIENCIA DE LOS ÚLTIMOS SIETE DÍAS.

Por favor, responda a la pregunta 6 o a la 7 (no ambas)

6. Disminución del apetito:

- 0 No me ha cambiado el apetito.
- 1 Como con menos frecuencia o menos cantidad que de costumbre.
- 2 Como mucho menos de lo habitual y sólo si me esfuerzo.
- 3 Apenas como nada en un periodo de 24 horas y sólo a base de mucho esfuerzo por mi parte porque me convencen los demás

7. Aumento del apetito:

- 0 No me ha cambiado el apetito.
- 1 Siento la necesidad de comer con más frecuencia de lo normal.
- 2 Suelo comer con más frecuencia y/o mayores cantidades de lo normal.
- 3 Siento el impulso de comer más de la cuenta en las comidas y entre horas.

Por favor, responda a la pregunta 8 o a la 9 (no ambas)

8. Pérdida de peso (en los últimos 14 días):

- 0 Mi peso no ha cambiado.
- 1 Creo que he perdido algo de peso.
- 2 He perdido 1 kilo o más.
- 3 He perdido 2 kilos o más.

9. Aumento de peso (en los últimos 14 días):

- 0 Mi peso no ha cambiado.
- 1 Creo que he aumentado un poco de peso.
- 2 He engordado 1 kilo o más.
- 3 He engordado 2 kilos o más.

10. Concentración /Toma de decisiones:

- 0 Me concentro o tomo decisiones con la misma capacidad de siempre.
- 1 De vez en cuando me siento indeciso/a y me doy cuenta de que me distraigo.
- 2 La mayoría de las veces me cuesta mucho centrar mi atención o tomar decisiones.
- 3 No puedo concentrarme lo suficiente para leer ni tomar las decisiones más simples.

11. Opinión de mí mismo/a:

- 0 Me veo a mi mismo/a igual de valioso/a y digno/a que los demás.
- 1 Tengo más sentimientos de culpa de lo habitual.
- 2 En gran medida creo que causo problemas a los demás.
- 3 Casi siempre estoy pensando en mis defectos, ya sean los grandes como los pequeños.

12. Pensamientos sobre la muerte o el suicidio:

- 0 No pienso en el suicidio ni en la muerte.
- 1 Siento que mi vida está vacía o me pregunto si merece la pena vivirla.
- 2 Pienso en el suicidio o la muerte varias veces a la semana durante varios minutos.
- 3 Pienso detenidamente en el suicidio o la muerte varias veces al día o he hecho planes específicos para suicidarme, o incluso he intentado quitarme la vida.

Protocolo RDQ (Visita1)

Iniciales paciente: ____ ____ ____

MARQUE LA RESPUESTA A CADA CUESTION QUE MEJOR DEFINE SU EXPERIENCIA DE LOS ÚLTIMOS SIETE DÍAS.

13. Interés en general:

- 0 Mi interés por otras personas o actividades sigue siendo el mismo.
- 1 Me he dado cuenta de que estoy menos interesado por los demás y por las actividades.
- 2 Me he dado cuenta de que sólo me interesan una o dos de las actividades que solía llevar a cabo.
- 3 Casi no tengo interés por las actividades que realizaba antes.

14. Nivel de energía:

- 0 Mi nivel de energía sigue siendo el mismo.
- 1 Me canso con más la facilidad que de costumbre.
- 2 Tengo que hacer un gran esfuerzo para empezar o acabar mis actividades diarias (por ejemplo, hacer la compra, hacer los deberes, cocinar o ir al trabajo).
- 3 La verdad es que no puedo realizar la mayoría de mis actividades diarias porque me falta la energía necesaria.

15. Sensación de mayor lentitud:

- 0 Pienso, hablo y me muevo a mi velocidad normal.
- 1 Me da la sensación de que pienso con más lentitud y de que mi voz suena monótona y apagada.
- 2 Tardo varios segundos en responder a la mayoría de las preguntas y estoy seguro/a de que pienso con más lentitud.
- 3 A menudo soy incapaz de responder a preguntas sin hacer un enorme esfuerzo.

16. Sensación de inquietud:

- 0 No me siento inquieto/a.
- 1 A menudo estoy nervioso/a, me froto las manos o necesito cambiar de postura cuando estoy sentado/a.
- 2 Siento el impulso de moverme y estoy bastante inquieto/a.
- 3 A veces soy incapaz de permanecer sentado/a y necesito pasear de un lado para otro.

ANNEXO 3-WAIS

1	Cama		0	1	2		20	Sentencia		0	1	2
2	Barca		0	1	2		21	Perímetro		0	1	2
3	Desayuno		0	1	2		22	Compasión		0	1	2
4	Invierno		0	1	2		23	Remordimiento		0	1	2
5	Reunir		0	1	2		24	Peculiar		0	1	2
6	Reparar		0	1	2		25	Designar		0	1	2
7	Ayer		0	1	2		26	Reacio		0	1	2
8	Meditar		0	1	2		27	Tangible		0	1	2
9	Consumir		0	1	2		28	Plagiar		0	1	2
10	Santuario		0	1	2		29	Distinción		0	1	2
11	Impedir		0	1	2		30	Audaz		0	1	2
12	Repugnancia		0	1	2		31	Épico		0	1	2
13	Rechazo		0	1	2		32	Panegírico		0	1	2
14	Confiar		0	1	2		33	Ominoso		0	1	2
15	Generar		0	1	2		Puntuación directa (máxima=66)					
16	Fortaleza		0	1	2							
17	Evolucionar		0	1	2							
18	Manada		0	1	2							
19	Moroso		0	1	2							

