

## Revisión

# Biomarcadores en la medición del estrés: una revisión sistemática

Luis Pedro Morera<sup>a</sup>, Tomás Cristian Tempesti<sup>b</sup>, Edgardo Pérez<sup>c</sup>  
y Leonardo Adrián Medrano<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup> Becario Postdoctoral CONICET, Universidad Siglo 21, Córdoba, Argentina

<sup>b</sup> Investigador Adjunto CONICET, Departamento de Química Orgánica, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

<sup>c</sup> Profesor Adjunto, Laboratorio de Evaluación Psicológica y Educativa, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

<sup>d</sup> Secretario de Investigación, Universidad Siglo 21, Córdoba, Argentina

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 20 de abril de 2018

Aceptado el 28 de febrero de 2019

On-line el 25 de mayo de 2019

### Palabras clave:

Biomarcadores  
Hormonas  
Psicobiología  
Evaluación psicológica

## R E S U M E N

**Introducción y objetivos:** Existe un amplio consenso en la comunidad científica en relación con la posibilidad de evaluar el estrés a través de marcadores biológicos asociados a los principales sistemas regulatorios de este proceso: el simpático adrenomedular (SAM), el hipotalámico-hipofiso-adrenal (HHA) y el sistema inmunológico. Sin embargo, persisten interrogantes en relación con el uso de biomarcadores: a) ¿Cuáles son los biomarcadores de estrés más utilizados? b) ¿Qué técnicas son recomendables para la determinación de los mismos? c) ¿A partir de qué muestras biológicas es aconsejable cuantificarlos? El presente artículo tiene como objetivo efectuar una revisión sistemática de la literatura especializada con el fin de analizar dichos interrogantes.

**Materiales y métodos:** Se efectuó una revisión sistemática en diferentes bases de datos (Pubmed, PMC y MEDLINE), considerando artículos de los últimos 10 años. Se identificaron 710 estudios que fueron sometidos al proceso de selección, 33 de los cuales se incluyeron finalmente en la revisión.

**Resultados y conclusiones:** Se han publicado numerosas revisiones que buscan establecer un vínculo entre biomarcadores y diferentes problemas asociados al estrés. Si bien los resultados son prometedores, el campo se enfrenta con importantes desafíos, como, por ejemplo, encontrar consenso en la definición de las mejores prácticas para el uso de biomarcadores. A partir de la presente revisión podemos concluir que los biomarcadores predominantemente utilizados para determinar la activación del eje SAM son el ritmo cardíaco y la presión sanguínea; en cuanto al eje HHA, el cortisol ha sido el marcador biológico más comúnmente medido tanto en sangre como en saliva y en cabello. Finalmente, en lo referente a marcadores representativos de la activación del sistema inmune debido a estrés, la IL-6 y la PCR fueron las más frecuentemente analizadas.

© 2019 Sociedad Española para el Estudio de la Ansiedad y el Estrés - SEAS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Biomarkers in stress measurement: A systematic review

### A B S T R A C T

**Introduction and objectives:** There is a broad consensus in the scientific community regarding the possibility of evaluating stress through biological markers associated with the main regulatory systems of this process – the Sympathetic Medullary Adreno (SAM), the Hypothalamic Hypophysial Adrenal (HHA) and the immune systems. However, questions remain regarding the use of biomarkers: a) Which are the most commonly used stress biomarkers? b) Which techniques are recommended for their determination? c) From which biological samples is it advisable to quantify them? The aim of this article is to carry out a systematic review of the specialised literature in order to analyse these questions.

**Materials and methods:** a systematic review was carried out in different databases (Pubmed, PMC and MEDLINE), considering articles from the last ten years. We identified 710 studies that underwent the selection process, 33 of which were finally included in the review.

### Keywords:

Biomarkers  
Hormones  
Psychobiology  
Psychological assessment

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [leomedpsico@gmail.com](mailto:leomedpsico@gmail.com) (L.A. Medrano).

**Results and conclusions:** To date, numerous reviews have been published with the aim of establishing a link between biomarkers and different problems associated with stress. Although the results are promising, the field faces important challenges such as, for example, finding consensus on the definition of best practices for the use of biomarkers. From the present review we can conclude that the biomarkers predominantly used to determine the activation of the SAM axis are heart rate and blood pressure; as for the HHA axis, cortisol has been the biological marker most commonly measured in blood, saliva or hair. Finally, regarding representative markers of immune system activation due to stress, IL-6 and PCR were the most frequently analysed.

© 2019 Sociedad Española para el Estudio de la Ansiedad y el Estrés - SEAS. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Un amplio volumen de investigaciones corrobora las implicancias del estrés crónico en diversos problemas de salud (Cassaretto y Chau, 2016; Rusli, Edimansyah y Naing, 2008; Winblad, Changaris y Stein, 2018). Como consecuencia, se han diseñado diferentes estrategias y métodos para su evaluación (Moretti y Medrano, 2014), existiendo en la actualidad más de 150 instrumentos de autoinforme que evalúan estrés (Kocalevent et al., 2007), además de entrevistas clínicas y otros procedimientos subjetivos de evaluación.

Sin embargo, incluso las herramientas más fiables en evaluación psicológica, tales como los test psicométricos, poseen importantes limitaciones. La falta de consenso en relación con la delimitación conceptual del estrés y la existencia de definiciones heterogéneas llevan a mediciones inconsistentes y a menudo superficiales (Epel et al., 2018). Sumado a lo anterior, las mediciones del estrés obtenidas a partir de instrumentos de autoinforme pueden verse afectadas por sesgos de quien contesta. Se ha observado, por ejemplo, que los sesgos de deseabilidad social y los sesgos de memoria impactan en la validez de las mediciones, generando subestimaciones y sobreestimaciones (para una revisión, ver Althubaiti, 2016).

La medición del estrés es particularmente compleja, dado que implica factores psicológicos, sociales y biológicos. Para lograr una evaluación multinivel del estrés se necesita una mayor articulación entre diferentes métodos de medición. El uso exclusivo de medidas de autoinforme lleva a que se explique una cantidad limitada de la varianza, ya que estos instrumentos se circunscriben al estrés percibido, dejando de lado componentes fisiológicos del estrés que no son percibidos conscientemente (Epel et al., 2018).

En la actualidad se reconoce la importancia del uso de biomarcadores para lograr una evaluación integral del estrés (McEwen, 2013). Se denomina biomarcador a una sustancia, estructura o proceso capaz de ser medido y evaluado como indicador de un estado biológico normal o patológico (Strimbu y Tavel, 2010). Un marcador biológico debe ser sensible, objetivo, específico, estable y cuantificable (Strimbu y Tavel, 2010).

El primero en describir a las hormonas como biomarcadores de estrés fue Cannon en su detallada descripción de la respuesta *fight or flight* (Cannon, 1932). Esta respuesta es conducida de forma inmediata por la liberación de catecolaminas (epinefrina y norepinefrina) mediada por el eje simpático adrenomedular (SAM), y en forma más lenta, por el eje hipotalámico-hipofiso-adrenal (HHA) (Piazza, Almeida, Dmitrieva y Klein, 2010). A su vez, estos dos ejes interactúan directamente con el sistema inmune (Sternberg, 2006). Una activación crónica del eje HHA puede llevar a una disminución compensatoria de la expresión de los receptores de glucocorticoides (RG) a través de cambios epigenéticos, lo que en última instancia genera resistencia de las células del sistema inmune a los efectos antiinflamatorios del cortisol (Weaver et al., 2004). La íntima vinculación de estos ejes, así como su influencia en diversas patologías, es el campo de estudio de la

psiconeuroinmunoendocrinología, el cual es atravesado transversalmente por el estrés (González-Díaz, Arias-Cruz, Elizondo-Villarreal y Monge-Ortega, 2017).

Existe un amplio consenso en la comunidad científica en relación con la posibilidad de evaluar el estrés a través de marcadores biológicos asociados a los principales sistemas regulatorios de este proceso, como el eje HHA, el eje SAM y el sistema inmunológico (McDonald, 2008; Epel et al., 2018). Sin embargo, persisten importantes interrogantes en relación con el uso de biomarcadores: a) ¿Cuáles son los biomarcadores de estrés más utilizados? b) ¿Qué técnicas son recomendables para la determinación de los mismos? c) ¿A partir de qué muestras biológicas es aconsejable cuantificarlos? El presente artículo tiene como objetivo efectuar una revisión sistemática de la literatura especializada con el fin de analizar dichos interrogantes. Se espera con el mismo sistematizar y ordenar pautas metodológicas para el uso de biomarcadores.

## Método

### Estrategia de búsqueda

Para identificar literatura relevante al área descrita se utilizaron combinaciones de los siguientes términos: «stress», «self report» y «biomarkers» en las siguientes bases de datos: Pubmed, PMC, MEDLINE. Se incluyeron resultados de 2008 a 2018. Por otra parte, de la literatura resultante a nuestros términos de búsqueda se consideraron solamente los estudios empíricos publicados en revistas revisadas por pares con SSCI (índice de citación de ciencias sociales) o ESCI (índice de citación de fuentes emergentes), o no indexadas pero patrocinadas por sociedades (por ejemplo, *American Psychological Association*, o *Society for the Advancement of Management*).

### Criterios de selección

Solo se incluyeron trabajos en los que el objeto de estudio fuera humano. Se eliminaron también estudios que involucraban el estudio de estrés en enfermedades crónicas no transmisibles, enfermedades crónicas transmisibles, trastornos genéticos, infecciones por virus o bacterias y adicciones a sustancias. Debido a que las mismas generan un desequilibrio de los ejes descritos en la presente revisión, pueden influir en las relaciones que se establezcan entre estrés psicológico y marcadores biológicos. Una vez aplicados estos filtros, de los artículos restantes se incluyeron los que consideraban los ejes de respuesta a estrés incluidos en la presente revisión (Fig. 1). Finalmente, se incluyeron solo los artículos que reportaban la medición de biomarcadores relacionados con los principales ejes descritos en el presente trabajo.

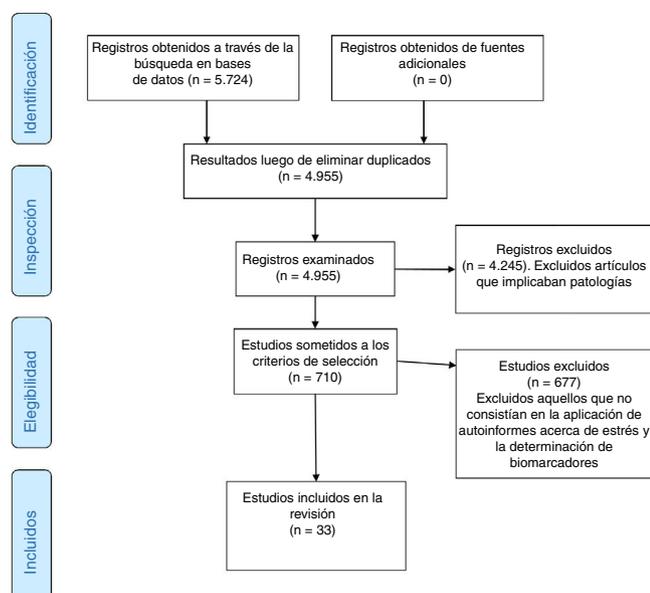


Figura 1. Diagrama de flujo (Moher, Liberati, Tetzlaff y Altman, 2009).

## Resultados

### Biomarcadores de estrés más frecuentemente utilizados

#### Eje simpático adrenomedular

En orden de preparar una adecuada respuesta conductual frente a una demanda, nuestro organismo debe poder seleccionar la información sensorial crítica de manera que pueda distinguir un estímulo amenazante de uno que no lo es. Estas respuestas, que deben ocurrir en el orden de los milisegundos para ser adaptativas, son evaluadas por una red neuronal subcortical encargada del procesamiento sensorial, que incluye hipotálamo, amígdala y tallo encefálico (LeDoux, Sakaguchi y Reis, 1984; LeDoux, 2012; Maho, Hars, Edeline y Hennevin, 1995; Taylor, Liberzon y Koeppe, 2000), entre otras, facilitando el procesamiento selectivo de la información en la corteza visual y el posterior procesamiento en estructuras corticales superiores. El eje SAM provee una respuesta de activación, de manera general al estrés físico y psicológico, la cual es modulada por el sistema parasimpático. La activación del SAM genera un aumento en la vasoconstricción y en la resistencia vascular periférica. Los mensajeros de este eje, las catecolaminas, son rápidamente metabolizadas en sangre (luego de 1 a 3 min). Debido a su corta vida media y alta frecuencia de fluctuación, noradrenalina y epinefrina constituyen hormonas de difícil determinación en la práctica (Piazza et al., 2010). Alternativamente, el análisis de catecolaminas en orina es una técnica de muestreo muy poco invasiva y ha sido utilizada en numerosos estudios de campo para el estudio de estrés crónico (Cohen, Doyle y Baum, 2006). Finalmente, los biomarcadores que pueden ser medidos en atención primaria asociados a este eje son, entre otros, la presión arterial y el ritmo cardíaco (Barnes, Davis y Treiber, 2007; Graves y Nowakowski, 2017; véase Tabla 1).

#### Eje hipotalámico-hipófiso-adrenal

La activación del eje HHA ocurre posterior al eje SAM, aproximadamente luego de 15 a 20 min (Dickerson y Kemeny, 2004). Una vez que un estresor es percibido por nuestra corteza cerebral, estimula neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo para que liberen la hormona liberadora de corticotropina (CRH). La CRH estimula la hipófisis, quien, a su vez, libera adrenocorticotropina (ACTH) y arginina vasopresina. Esta última participa principalmente de la respuesta *fight or flight*, mientras que la ACTH

estimula al córtex adrenal para que libere glucocorticoides. Los corticosteroides regulan el eje HHA a través de un *loop* de *feedback* negativo. En última instancia, estas hormonas movilizan energía almacenada, tienen función antiinflamatoria e interactúan con el sistema inmune.

Entre los marcadores biológicos hormonales del eje HHA se incluyen (Tabla 2): cortisol, CRH, ACTH, dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-s) y su forma no sulfatada (DHEA).

#### Sistema inmunitario

El sistema inmune sirve como una barrera física y química del cuerpo humano contra patógenos. Además, interactúa con los ejes anteriormente descritos en la respuesta al estrés. Durante la fase de estrés agudo, con tan solo una duración de minutos, se movilizan células del sistema inmune en el torrente sanguíneo preparando el cuerpo para infecciones o heridas asociadas a la respuesta *fight or flight* (Seegerstrom y Miller, 2004), y este mismo estrés aumenta los niveles de citoquinas proinflamatorias. El estrés crónico que se extiende durante días, semanas o incluso años también ha sido asociado con un aumento de citoquinas proinflamatorias, pero con diferentes impactos en la salud (Stephens, Hamer y Chida, 2007). Es también sabido que la inflamación forma parte de la respuesta inmunológica y es un componente esencial de la misma, pero la inflamación crónica puede derivar en diversos problemas de salud, incrementando el riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles (Ershler, 1993). Las respuestas inmunológicas asociadas a estrés percibido son moduladas por diversos factores —uno de ellos la exposición a estrés en estadios tempranos del desarrollo—, generando respuestas inmunológicas más exageradas al estrés (Carpenter et al., 2010). En este campo se han realizado importantes avances en los últimos años, vinculando estrés percibido, sistema inmune y *aging*, mediado por acortamiento telomérico y modificaciones epigenéticas (Tomiyama et al., 2012).

Por su parte, los glucocorticoides son agentes inmunosupresores que inhiben la proliferación de leucocitos y disminuyen la secreción de interleucinas proinflamatorias, entre ellas IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (Hostinar, Nusslock y Miller, 2018).

Asimismo, los niveles de estos mediadores han sido relacionados con el estrés psicosocial (Christian et al., 2011; Sin, Graham-Engeland, Ong y Almeida, 2015) y han sido utilizados como complemento de diferentes instrumentos de evaluación psicológica para la evaluación de estrés (Tabla 3). Otro marcador inmunológico tradicional, la proteína C reactiva (PCR), una proteína de la fase aguda, producida por las células de Kupffer en el hígado, ha sido vinculada con estrés psicológico y adversidad en etapas tempranas del desarrollo (Carpenter, Gawuga, Tyrka y Price, 2012)

#### Muestras biológicas más utilizadas para la determinación de biomarcadores asociados a estrés

Al momento de elegir la muestra, en especial para la determinación de biomarcadores asociados al estrés, es fundamental que el método de extracción no sea invasivo y produzca la menor perturbación posible en el individuo. Los tipos de muestras más utilizados, así como también los biomarcadores que pueden ser determinados en las mismas, se enumeran en la Tabla 4.

La saliva representa una matriz de gran utilidad en determinaciones endocrinológicas: los esteroides se encuentran en general en su forma libre y representan aproximadamente el 10% de sus concentraciones plasmáticas. Los esteroides en saliva no son metabolizados a compuestos más polares, como sí ocurre con los esteroides encontrados en la orina, por ejemplo. Entre otras ventajas, es de destacar la simpleza para su almacenamiento y transporte, la estabilidad de las hormonas en saliva a temperatura ambiente, la posibilidad de realizar cierto

**Tabla 1**  
Principales marcadores biológicos asociados al eje SAM

Referencia	n	Tipo de trabajo	Evaluación del estrés	Principales hallazgos	Biomarcador
Gersten, Dow y Rosero-Bixby, 2010	2,827	Publicación original	Fueron considerados eventos estresantes en la vida: bajos niveles de educación, problemas económicos, vivir en entorno rural, entre otros	Los autores no lograron alcanzar el objetivo propuesto: vincular la carga alostática a la edad, utilizando como biomarcador los niveles de catecolaminas, entre otros	Catecolaminas, DHEA, cortisol
Siegrist y Li, 2017	—	Revisión narrativa	Modelo de desequilibrio esfuerzo y recompensas en el trabajo ( <i>effort-reward imbalance</i> )	No se pueden establecer conclusiones firmes acerca del vínculo de ERI con la variación de los niveles de catecolaminas	Catecolaminas, cardíaco, variabilidad del ritmo-frecuencia cardíaca, presión sanguínea
Barnes et al., 2007	149	Publicación original	Escala de recursos psicosociales (PSR), <i>checklist</i> para el desorden de estrés posttraumático (PCL)	En la muestra analizada, mayores niveles de estrés están asociados a mayor ritmo cardíaco	Frecuencia cardíaca y presión sanguínea
Graves y Nowakowski, 2017	1 sept 3005 2 sept 3377	Publicación original	Estatus socioeconómico	La carga alostática (midiendo 8 biomarcadores) fue vinculada al estatus socioeconómico, siendo esta relación mediada por el nivel de educación	Presión sistólica y diastólica, presión sanguínea, frecuencia cardíaca, DHEA y PCR
Hatzenbuehler, Slopen y McLaughlin, 2014	6,973	Publicación original	<i>Stressful life events score</i>	El riesgo cardiometabólico se encuentra asociado a la presencia de eventos estresantes a lo largo de la vida	Marcadores cardiometabólicos
Ewert y Chang, 2018	105	Publicación original	Cuestionario de estrés percibido (PSQ)	En la muestra analizada los niveles de $\alpha$ -amilasa se encuentran relacionados con los niveles de estrés percibido	$\alpha$ -amilasa y cortisol
Robles et al., 2011	54	Publicación original	Inventario breve de síntomas (BSI) y cuestionario de conductas saludables (HBQ)	Los niveles de $\alpha$ -amilasa se asociaron con los niveles de estrés subjetivo	$\alpha$ -amilasa
Kim, Cheon, Bai, Lee y Koo, 2018	—	Metaanálisis y revisión	Cuestionarios y actividades desencadenantes de estrés en contextos controlados	En situaciones clínicas la VFC se relaciona más con la salud del sistema autónomo que con ser un marcador representativo de enfermedades mentales específicas o estados patológicos	VFC

número de ciclos de congelado y descongelado y el accesible coste que tienen los materiales utilizados para su recolección. A su vez, la toma de muestra no supone dolor para el individuo.

El cabello ha sido reconocido recientemente como un biomaterial que puede acumular esteroides de semanas a meses. Los niveles de esteroides medidos en el cabello humano han sido correlacionados positivamente con los niveles medidos en su suero. Los corticoesteroides se incorporan en el cabello durante la fase de crecimiento del folículo piloso, y por lo tanto los valores de esteroides en el cabello reflejan la actividad media del eje HHA (Van Holland, Frings-Dresen y Sluiter, 2012).

Con respecto a la sangre, es el sustrato de muestra predominante para cuantificar niveles de biomarcadores que actúan a nivel sistémico, como hormonas y citoquinas, entre otros. Las hormonas son vertidas al torrente sanguíneo y transportadas asociadas a proteínas. Presenta la desventaja, con respecto a la saliva, de que el muestreo es más complejo cuando se trata de pacientes ancianos, pediátricos, obesos o con algún trastorno mental severo. A su vez, puede haber un mayor efecto matriz (interferencias en la determinación por la matriz en la que se encuentra la hormona). Por último, los costes asociados con el equipo para el procesamiento de las muestras y el personal capacitado necesarios para la extracción, además de su transporte y conservación, hacen que este enfoque sea un poco más complejo que otros (Tabla 4).

#### Principales metodologías utilizadas para la determinación de biomarcadores de estrés

En la búsqueda del método analítico óptimo para la determinación de marcadores biológicos asociados al estrés deben ser consideradas numerosas variables, a saber: muestra biológica, efecto matriz, biomarcador a determinar, estabilidad del mismo, costes asociados a la determinación, así como también la disponibilidad del equipamiento adecuado, entre otras.

Son requisitos indispensables e inherentes a la técnica que el método sea altamente específico y sensible, que proporcione un alto rendimiento de muestras y que nos permita lograr una alta precisión y exactitud, con límites bajos de detección (LOD) y cuantificación (LOQ) (Winnik y Kitchin, 2008).

Las dos metodologías que engloban las técnicas más utilizadas en el campo son: los inmunoensayos y las técnicas cromatográficas. Inclinarsen en la elección por una u otra metodología dependerá principalmente del marcador biológico a utilizar (Tabla 5).

#### Métodos inmunológicos

Los métodos inmunológicos se basan en la formación específica de complejos antígeno-anticuerpo. En los últimos 10 años el método inmunoenzimático (*Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay* [ELISA]) adquirió mayor popularidad en detrimento del radioinmunoensayo (RIA). Las principales razones de este creciente interés son su facilidad de uso y seguridad, ya que las marcas radiactivas y

**Tabla 2**  
Principales marcadores biológicos asociados al sistema HHA

Referencia	n	Tipo de trabajo	Evaluación del estrés	Principales hallazgos	Biomarcador
Almeida, McGonagle y King, 2009	1,736	Paper original	Inventario diario de eventos estresantes	Niveles alterados de cortisol son asociados a eventos estresantes	Cortisol
Barrington et al., 2014	543	Paper original	Escalas para medir carencia socioeconómica	Niveles atenuados de cortisol relacionados a estrés socioeconómico	Cortisol
Gianferante et al., 2014	27	Paper original	Trier Social Stress Test (TSST)	La rumiación predice la falta de habituación del eje HHA postestrés	Cortisol
McGregor, Murphy, Albano y Ceballos, 2016	52	Paper original	Escala de estrés percibido (PSS), escala de afecto negativo, escala de depresión del centro para estudios epidemiológicos	La curva de la respuesta del cortisol al despertar (CAR) se ve atenuada en un contexto de estrés académico	Cortisol, Linfocitos B
Östberg, Läftman, Modin y Lindfors, 2018	392	Paper original	Escala de presión y activación al estrés (PAS), cuestionarios para evaluar bullying	Bullying se relaciona con curvas atenuadas de CAR	Cortisol
Rotenberg y McGrath, 2016	201	Paper original	Escala de estrés percibido	Mayores niveles de VFC y cortisol fueron relacionados con mayor estrés percibido	Cortisol, VFC, frecuencia cardíaca (FC)
Seib et al., 2014	564	Paper original	Life stressor checklist (LSC-R) y Escala de conflictos revisados (CTS2)	Proyecto	Longitud telomérica, cortisol
Sharpley, McFarlane y Slominski, 2011	—	Revisión		Los niveles de cortisol en cabello se relacionan con la exposición a estrés.	Cortisol
Sladek, Doane, Luecken y Eisenberg, 2016	63	Paper original	Cuestionarios para medir estrés percibido, estrés situacional, eficacia de afrontamiento	El estrés percibido se relaciona con los niveles de cortisol	Cortisol
Van Holland et al., 2012	37	Paper original	Cuestionario stress screener	Los niveles de cortisol se relacionan con el estrés autorreportado	Cortisol
Tse, Rich-Edwards, Koenen y Wright, 2012	166	Paper original	Escala de tácticas de conflictos, exposición a violencia comunal	No se logró establecer una relación entre el estrés acumulado o los niveles de estrés y CRH	CRH
Carroll et al., 2007	17	Paper original	Escala de depresión de Carroll	Mayores niveles de ACTH en pacientes con depresión, así como también niveles alterados de cortisol	ACTH y cortisol
Laurent, Lucas, Pierce, Goetz y Granger, 2016	115	Paper original	TSST	Mayores niveles de DHEA y DHEA-s asociados a la exposición a estrés	DHEA y DHEA-s, PCR, $\alpha$ -amilasa

las moléculas radiactivas son restrictivas en términos de manipulación, almacenamiento y eliminación (Marquette y Blum, 2006). Por otra parte, este tipo de metodología permite la identificación rápida y fiable de marcadores en concentraciones muy bajas a partir de muestras biológicas complejas, en el orden de  $\mu\text{g-pg ml}^{-1}$  (Bastarache, Koyama, Wickersham y Ware, 2014). La principal desventaja asociada a esta metodología es que no siempre posee la especificidad requerida para distinguir entre el biomarcador de interés y sus derivados metabólicos.

#### Métodos cromatográficos

Las técnicas analíticas de separación, como HPLC por sí sola, o combinada con espectrometría de masas (MS), han sido ampliamente utilizadas para la cuantificación de, principalmente, hormonas esteroideas (Antonelli, Ceccato, Artusi, Marinova y Plebani, 2015; De Palo, Antonelli, Benetazzo, Prearo y Gatti, 2009; Jia, Chew, Feinstein, Skeath y Sternberg, 2016; Wade y Haegele, 1991). Su alta especificidad analítica, la posibilidad de determinar más de una molécula en la misma muestra, la posibilidad de obtener información cualitativa y cuantitativa y su flexibilidad se constituyen como sus principales ventajas. Como desventaja se presenta el coste del equipamiento y de su mantenimiento. La sensibilidad y los límites de detección vendrán dados por las características técnicas del equipo y por la particularidad de la molécula a analizar, así como también la matriz en la que se encuentre (Tabla 5).

#### Discusión

A pesar del acuerdo generalizado en relación con el importante papel del estrés en la salud y en el envejecimiento, existen barreras críticas que impiden el progreso científico en esta temática (Epel et al., 2018). La medición adecuada de un constructo psicológico constituye un prerrequisito para lograr un abordaje científico. Aunque los métodos de evaluación psicológica tienen numerosas fortalezas, también tienen potenciales debilidades, no solo en el ámbito experimental, sino también a nivel clínico. Los denominados test de comportamiento típico o autoinformes pueden ser respondidos de manera poco auténtica o sesgada, llevando, por ejemplo, a la subidentificación o sobreidentificación de diferentes trastornos mentales (Muñoz-Navarro et al., 2017). Por otra parte, la respuesta de estrés implica factores psicológicos, sociales y biológicos, siendo necesaria una evaluación multinivel que permita examinar de manera integral este constructo (Epel et al., 2018).

La combinación de múltiples metodologías en la medición del estrés redundante en mayor validez, precisión y riqueza en los datos, posibilitando en última instancia responder a preguntas más complejas y precisas. Al día de la fecha han sido publicados numerosas revisiones que buscan establecer un vínculo entre biomarcadores y diferentes problemas asociados al estrés, tales como el *burnout* (Bakusic, Schaufeli, Claes y Godderis, 2017; Danhof-Pont, van Veen y Zitman, 2011), la depresión (Gururajan, Clarke, Dinan y Cryan,

**Tabla 3**  
Principales marcadores biológicos asociados al sistema inmunológico

Referencia	n	Tipo de trabajo	Evaluación del estrés	Principales hallazgos	Biomarcador
Christian et al., 2011	250	Paper original	Cuestionario Funcional Multidimensional	Se encontraron niveles incrementados de IL-6 y PCR asociados a un menor nivel de salud autorreportado	IL-6 y PCR
Sin et al., 2015	872	Paper original	Escalas para la medición de afecto	Niveles incrementados de IL-6 fueron asociados a una disminución del afecto positivo relacionado a estrés	IL-6
Hostinar et al., 2018	—	Revisión	—	Adversidad en etapas tempranas de la vida ha sido vinculado con niveles afectados de TNF- $\alpha$	Biomarcadores inflamatorios
Borders et al., 2010	1899	Paper original	Escalas estandarizadas para la evaluación de estrés	Los niveles de PCR no se encontraron fuertemente asociados a niveles de estrés	PCR
Gouin, Glaser, Malarkey, Beversdorf y Kiecolt-Glaser, 2012	130	Paper original	Entrevistas semiestructuradas	La exposición diaria a estresores diarios conlleva un aumento en marcadores inflamatorios	PCR e IL-6.
Carpenter et al., 2012	92	Paper original	Escala para la evaluación de la fatiga, Cuestionario de calidad de vida y satisfacción, Inventario de síntomas depresivos e Inventario de estado-rasgo de ansiedad	Los niveles de PCR no pueden ser vinculados a estrés en etapas tempranas de la vida	PCR
Low, Matthews y Hall, 2013	245	Paper original	Cuestionario de eventos estresantes durante la vida	Frente al estrés, ciertos estilos de afrontamiento se encuentran asociados a menores niveles de marcadores inflamatorios	PCR
McCurley et al., 2015	3923	Paper original	Cuestionario para la evaluación de estrés en los últimos 6 meses	Estrés crónico se encuentra asociado a niveles incrementados de PCR	PCR
Schreier y Chen, 2017	261	Paper original	Entrevista semiestructurada.	El estrés crónico se encuentra vinculado a un aumento en marcadores inflamatorios	IL-6, IL-1, PCR y cortisol

2016; Lopresti, Maker, Hood y Drummond, 2014; Strawbridge, Young y Cleare, 2017) y el trastorno de estrés postraumático (Lehrner y Yehuda, 2014; Michopoulos, Norrholm y Jovanovic, 2015; Schmidt, Kaltwasser y Wotjak, 2013), entre otros. Si bien los resultados son prometedores, aun distan mucho de ser concluyentes. El campo se enfrenta con importantes desafíos, como, por ejemplo, encontrar consenso en la definición de las mejores prácticas para el uso de biomarcadores.

La presente revisión tuvo tres objetivos centrales. En primer lugar, determinar cuáles son los biomarcadores de estrés más utilizados para determinar el desequilibrio o desregulación de los ejes SAM, HHA y el sistema inmune. En este sentido, para el eje SAM los principales marcadores biológicos reportados en la literatura corresponden a la presión sanguínea y al ritmo cardíaco y a la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC); esto se debe a que son fácilmente determinables en atención primaria y la interpretación de estas mediciones provee información acerca del riesgo cardiovascular asociado a estrés. En línea con esto, los trabajos incluidos en la presente revisión coinciden en que los marcadores cardíacos se encuentran asociados al estrés. En el caso de las catecolaminas no se logró establecer una clara relación entre estrés y la variación de la concentración de ellas. Con respecto al eje HHA y dado su rol central en la fisiología del estrés, la hormona esteroidea, cortisol, es el marcador biológico más medido como representativo de la activación de este eje. Este glucocorticoide ha sido asociado consistentemente en la literatura consultada a estrés. Asimismo, como resultado de la gran atención que ha recibido por parte de la comunidad científica este eje, han proliferado numerosos índices de cortisol (Khoury et al., 2015).

El último eje abordado en el presente artículo corresponde al sistema inmune. Los biomarcadores más reportados como vinculados al estrés psicosocial corresponden a la IL-6 y la PCR. Estos

marcadores han sido reportados como los más importantes asociados a inflamación crónica aguda (Nater, Skoluda y Strahler, 2013). Por otra parte, la IL-6 es uno de los mensajeros más importantes del sistema inmune, al mediar una rápida comunicación entre este eje y el sistema nervioso central (Kenney y Ganta, 2014; ThyagaRajan y Priyanka, 2012).

El segundo objetivo de la presente revisión correspondió a analizar qué muestras biológicas son las más frecuentemente utilizadas para medir estos biomarcadores. La saliva destaca por la gran variedad de biomarcadores que se pueden cuantificar a partir de esta matriz, así como también por la velocidad y por la simpleza en su muestreo.

Finalmente, el tercer objetivo se refirió a las técnicas de dosaje más frecuentemente utilizadas. Las metodologías inmunoenzimáticas, como ELISA, son las más utilizadas debido a la gran difusión y disponibilidad comercial de kits altamente sensibles para los diversos marcadores biológicos descritos.

Tanto las técnicas de recolección de muestras aquí descritas, como las metodologías propuestas para la determinación de distintas biomarcadores, nos permiten el muestreo de diferentes poblaciones en un amplio rango de contextos ecológicos, así como la determinación con la suficiente sensibilidad y con la precisión requerida para cuantificar estas moléculas, constituyéndose en herramientas fundamentales para quienes quieren realizar un primer acercamiento al estudio de las modificaciones fisiológicas que surgen en base a la exposición a un estresor.

Resulta evidente que los marcadores biológicos asociados al estrés constituyen herramientas fundamentales, auxiliares y complementarias a la evaluación psicológica. La presente revisión deja en evidencia que, si bien se han podido establecer relaciones entre la variación de los diversos marcadores y el estrés psicológico, los resultados varían enormemente, aun cuando el mismo marcador

**Tabla 4**  
Marcadores biológicos cuantificables a partir de las distintas muestras

Biomarcador	Ventajas	Niveles similares en saliva y en sangre	Otros biomarcadores cuantificables en la misma muestra	Desventajas
Cortisol plasmático	Técnicamente fácil de cuantificar a través de kits de ELISA	✓	IL-1 $\beta$ , IL-6, PCR, cortisol, DHEA, DHEA-s, TNF- $\alpha$ , IL-12, epinefrina, norepinefrina, CRH, ACTH	En el caso de mediciones repetitivas o estudios longitudinales, el método de muestreo resulta invasivo
Citoquinas en sangre	Técnicamente fácil de cuantificar a través de kits de ELISA	IL-6, IFN- $\gamma$ , PCR		En el caso de mediciones repetitivas o estudios longitudinales, el método de muestreo resulta invasivo. Especial cuidado en transporte y almacenamiento en lo referente a la temperatura
Cortisol salival	No invasivo, el transporte puede realizarse a temperatura ambiente. Almacenamiento a -20 o -80 °C	✓	IL-1 $\beta$ , IL-6, PCR, cortisol, DHEA, DHEA-s, TNF- $\alpha$	Supone solo el 10% del cortisol presente en sangre; si la cuantificación se realiza mediante LC/MS resulta poco práctica para muestreos a gran escala
Citoquinas salivales	No invasivo. Técnicamente simple de cuantificar mediante kits de ELISA	IL-6, IFN- $\gamma$ , PCR		Debe ponerse especial cuidado en el transporte y almacenamiento por la temperatura, y en los ciclos de congelado y descongelado
Adrenalina en orina	No invasivo, las catecolaminas se encuentran libres en orina. Se evita la venopunción, que puede ser estresante para algunos pacientes		Epinefrina, norepinefrina, cortisol	
Noradrenalina en orina	No invasivo; las catecolaminas se encuentran libres en orina. Se evita la venopunción, que puede ser estresante para algunos pacientes			
Cortisol en orina	No invasivo, Se evita la venopunción, que puede ser estresante para algunos pacientes	✓		
Cortisol en cabello	No invasivo, transporte simple, sin cuidados en cuanto a temperatura. Se encuentran disponibles métodos para su cuantificación simples y con aplicabilidad a muestreos a gran escala	-		No se encuentra definido completamente si los niveles de cortisol en cabello se deben solamente a lo producido como resultado de la activación del eje HHA

**Tabla 5**  
Técnicas inmunológicas y cromatográficas más utilizadas para la determinación de biomarcadores asociados al estrés

Técnica	Biomarcador	Muestra	Referencia
Inmunoensayo	Interleucinas, cortisol	Sangre, saliva	<a href="#">McGregor et al., 2016</a> , <a href="#">Sin et al., 2015</a>
Cromatografía	Cortisol	Saliva, sangre, cabello	<a href="#">Ullmann et al., 2016</a>

Se enumeran las moléculas que pueden ser cuantificadas y la matriz biológica de la cual provienen.

biológico es determinado en la misma muestra y con la misma metodología. En base a esto se proponen tres directivas a la hora de trabajar en esta área de manera transdisciplinaria. En primera instancia, establecer un claro fundamento de cómo se define estrés y cómo se aplica este marco teórico a la medición que se realizará y a los instrumentos de autoinforme seleccionados. En segunda instancia, la selección del o los biomarcadores a cuantificar debe ser realizada teniendo en cuenta lo antes dicho y a su vez la naturaleza del marcador biológico y su tiempo de vida media. Si se pretende

medir el impacto fisiológico del estrés durante períodos cortos de tiempo, quizá lo mejor sea medir marcadores cardiovasculares, o variación en los niveles de catecolaminas. Si por el contrario lo que se pretende es determinar la carga alostática durante un período de tiempo mayor, entonces el cortisol medido en la saliva y en el cabello podría resultar una mejor opción. Asociar un biomarcador a un marcador de estado o de rasgo puede resultar útil: en el caso de rasgo, vincular un marcador biológico a hallazgos invariables que pueden observarse en los pacientes con trastornos mentales

endógenos asociados a estrés crónico, y aún en su remisión; y el de marcador de estado, que indica que solo va a manifestarse en grado variable mientras esté presente la sintomatología de la enfermedad.

Como tercera y última directiva quisiéramos resaltar que resulta evidente que en la mayoría de la literatura científica incluida en la presente revisión se evalúa el impacto de diversos estresores en la fisiología del individuo desde un abordaje orientado al déficit, sin controlar los factores moduladores del mismo, los cuales a su vez varían a lo largo de la ontología del individuo y del tipo de estresor, lo que lleva finalmente a una diversidad de resultados, algunos contrapuestos y difíciles de comparar, por lo que es importante prestar especial atención a esto.

Con respecto a las limitaciones del trabajo, aunque la presente revisión partió de un gran número de artículos, es importante tener en cuenta que podría ser necesario expandir la búsqueda en otras bases de datos como ScienceDirect o EMBO. Así mismo, dada la complejidad y la multidimensionalidad del fenómeno de estrés, el presente artículo se centró en los tres ejes principalmente involucrados en la respuesta a estrés como forma de focalizar el artículo. No por ello debería restarse importancia a la influencia del estrés en otras variables fisiológicas.

## Conclusión

Esta revisión sugiere que los biomarcadores predominantemente utilizados para determinar la activación del eje SAM corresponden a marcadores cardiovasculares. En cuanto al eje HHA, el cortisol ha sido el marcador biológico más comúnmente medido tanto en sangre como en saliva o cabello. En lo referente a marcadores representativos de la activación del sistema inmune debido a estrés, la IL-6 y la PCR fueron los más frecuentemente analizados. Asimismo, teniendo en cuenta que la psicopatología y fisiopatología del estrés, aunque intensamente estudiadas, son aún pobremente entendidas, consideramos que la presente revisión añade y refuerza los hallazgos presentados en revisiones previas (Nater et al., 2013) mediante la identificación y la síntesis de estudios centrados exclusivamente en la determinación de biomarcadores asociados a los tres ejes descritos. Finalmente, los estudios revisados e incluidos aquí refuerzan la idea de que la utilización de biomarcadores de estrés tiene el potencial de mejorar significativamente nuestra comprensión del mismo.

## Financiación

Ministerio de Ciencia y Tecnología de Córdoba, Subsidio a Grupos de Reciente Formación (GRFT 2017).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

- Almeida, D. M., McGonagle, K. y King, H. (2009). *Assessing daily stress processes in social surveys by combining stressor exposure and salivary cortisol. Biodemography and Social Biology*, 55(2), 219–237.
- Althubaiti, A. (2016). *Information bias in health research: Definition, pitfalls, and adjustment methods. Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 9, 211–217.
- Antonelli, G., Ceccato, F., Artusi, C., Marinova, M. y Plebani, M. (2015). Salivary cortisol and cortisone by LC-MS/MS: Validation, reference intervals and diagnostic accuracy in Cushing's syndrome. *Clinica Chimica Acta*, 451, 247–251. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.10.004>
- Bakusic, J., Schaufeli, W., Claes, S. y Godderis, L. (2017). Stress, burnout and depression: A systematic review on DNA methylation mechanisms. *J Psychosom Res*, 92, 34–44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.11.005>
- Barnes, V. A., Davis, H. y Treiber, F. A. (2007). *Perceived stress heart rate, and blood pressure among adolescents with family members deployed in operation Iraqi Freedom. Military Medicine*, 172(1), 40–43.
- Barrington, W. E., Stafford, M., Hamer, M., Beresford, S. A. A., Koepsell, T. y Steptoe, A. (2014). Socioeconomic deprivation, perceived neighborhood factors, and cortisol responses to induced stress among healthy adults. *Health & Place*, 27, 120–126. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healthplace.2014.02.001>
- Bastarache, J. A., Koyama, T., Wickersham, N. E. y Ware, L. B. (2014). Validation of a multiplex electrochemiluminescent immunoassay platform in human and mouse samples. *Journal of Immunological Methods*, 408, 13–23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jim.2014.04.006>
- Borders, A. E. B., Grobman, W. A., Amsden, L. B., McDade, T. W., Sharp, L. K. y Holl, J. L. (2010). The relationship between self-report and biomarkers of stress in low-income, reproductive age women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 203(6), e571–e578. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.002>
- Cannon, W. B. (1932). *The Wisdom of the Body*. New York, NY: WW Norton.
- Carpenter, L. L., Gawuga, C. E., Tyrka, A. R., Lee, J. K., Anderson, G. M. y Price, L. H. (2010). Association between plasma IL-6 response to acute stress and early-life adversity in healthy adults. *Neuropsychopharmacology*, 35, 2617. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2010.159>
- Carpenter, L. L., Gawuga, C. E., Tyrka, A. R. y Price, L. H. (2012). C-reactive protein, early life stress, and wellbeing in healthy adults. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 126(6), 402–410. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01892.x>
- Carroll, B. J., Cassidy, F., Naftolowitz, D., Tatham, N. E., Wilson, W. H., Iranmanesh, A. y ... Veldhuis, J. D. (2007). Pathophysiology of hypercortisolism in depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115(Suppl433), 90–103. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.00967.x>
- Cassaretto, M. y Chau, C. (2016). Afrontamiento al estrés: adaptación del cuestionario COPE en universitarios de Lima. *Revista Iberoamericana de Diagnóstico y Evaluación RIDEP*, 42(2), 95–109. <http://dx.doi.org/10.21865/RIDEP42.95>
- Christian, L. M., Glaser, R., Porter, K., Malarkey, W. B., Beversdorf, D. y Kiecolt-Glaser, J. K. (2011). Poorer self-rated health is associated with elevated inflammatory markers among older adults. *Psychoneuroendocrinology*, 36(10), 1495–1504. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.04.003>
- Cohen, S., Doyle, W. y Baum, A. (2006). *Socioeconomic status is associated with stress hormones. Psychosomatic Medicine*, 68, 414–420.
- Danhof-Pont, M., van Veen, T. y Zitman, F. (2011). *Biomarkers in burnout: A systematic review. Journal of Psychosomatic Research*, 70(6), 505–524.
- De Palo, E. F., Antonelli, G., Benetazzo, A., Prearo, M. y Gatti, R. (2009). Human saliva cortisone and cortisol simultaneous analysis using reverse phase HPLC technique. *Clinica Chimica Acta*, 405(1), 60–65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2009.04.006>
- Dickerson, S. S. y Kemeny, M. E. (2004). Acute stressors and cortisol responses: A theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological Bulletin*, 130(3), 355–391. <http://dx.doi.org/10.1037/0033-2909.130.3.355>
- Epel, E. S., Crosswell, A. D., Mayer, S. E., Prather, A. A., Slavich, G. M., Puterman, E. y Mendes, W. B. (2018). More than a feeling: A unified view of stress measurement for population science. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 49, 146–169. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.03.001>
- Ershler, W. B. (1993). Interleukin-6: A cytokine for gerontologists. *Journal of the American Geriatrics Society*, 41(2), 176–181. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.1993.tb02054.x>
- Ewert, A. y Chang, Y. (2018). Levels of nature and stress response. *Behavioral Sciences*, 8(5), 49. <http://dx.doi.org/10.3390/bs8050049>
- Gersten, O., Dow, W. H. y Rosero-Bixby, L. (2010). Stressors over the life course and neuroendocrine system dysregulation in Costa Rica. *Journal of Aging and Health*, 22(6), 748–771. <http://dx.doi.org/10.1177/0898264310367516>
- Gianferante, D., Thoma, M. V., Hanlin, L., Chen, X., Breines, J., Zoccola, P. M. y Rohleder, N. (2014). Post-stress rumination predicts HPA axis responses to repeated acute stress. *Psychoneuroendocrinology*, 49, 244–252. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.07.021>
- González-Díaz, S. N., Arias-Cruz, A., Elizondo-Villarreal, B. y Monge-Ortega, O. P. (2017). Psychoneuroimmunology: Clinical implications. *The World Allergy Organization Journal*, 10(1) <http://dx.doi.org/10.1186/s40413-017-0151-6>, 19–19
- Gouin, J.-P., Glaser, R., Malarkey, W. B., Beversdorf, D. y Kiecolt-Glaser, J. (2012). Chronic stress, daily stressors, and circulating inflammatory markers. *Health Psychology*, 31(2), 264–268. <http://dx.doi.org/10.1037/a0025536>
- Graves, K. Y. y Nowakowski, A. C. H. (2017). Childhood socioeconomic status and stress in late adulthood: A longitudinal approach to measuring allostatic load. *Global Pediatric Health*, 4 <http://dx.doi.org/10.1177/2333794X17744950>, 2333794X17744950
- Gururajan, A., Clarke, G., Dinan, T. G. y Cryan, J. F. (2016). Molecular biomarkers of depression. *Neuroscience y Biobehavioral Reviews*, 64, 101–133. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.02.011>
- Hatzenbuehler, M. L., Slopen, N. y McLaughlin, K. A. (2014). Stressful life events, sexual orientation, and cardiometabolic risk among young adults in the United States. *Health Psychology*, 33(10), 1185–1194. <http://dx.doi.org/10.1037/hea0000126>
- Hostinar, C. E., Nusslock, R. y Miller, G. E. (2018). Future directions in the study of early-life stress and physical and emotional health: Implications of the neuroimmune network hypothesis. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 47(1), 142–156. <http://dx.doi.org/10.1080/15374416.2016.1266647>
- Jia, M., Chew, W. M., Feinstein, Y., Skeath, P. y Sternberg, E. M. (2016). Quantification of cortisol in human eccrine sweat by liquid chromatography.

- graphy - Tandem mass spectrometry. *The Analyst*, 141(6), 2053–2060. <http://dx.doi.org/10.1039/c5an02387d>
- Kenney, M. J. y Ganta, C. K. (2014). Autonomic nervous system and immune system interactions. *Comprehensive Physiology*, 4(3), 1177–1200. <http://dx.doi.org/10.1002/cphy.c130051>
- Kim, H. G., Cheon, E. J., Bai, D. S., Lee, Y. H. y Koo, B. H. (2018). Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Psychiatry Investigation*, 15(3), 235–245. <http://dx.doi.org/10.30773/pi.2017.08.17>
- Kocalevent, R. D., Levenstein, S., Fliege, H., Schmid, G., Hinz, A., Brahler, E. y Klapp, B. F. (2007). Contribution to the construct validity of the Perceived Stress Questionnaire from a population-based survey. *Journal of Psychosomatic Research*, 63(1), 71–81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.02.010>
- Khouri, J. E., Gonzalez, A., Levitan, R. D., Pruessner, J. C., Chopra, K., Basile, V. S. y Atkinson, L. (2015). Summary cortisol reactivity indicators: Interrelations and meaning. *Neurobiology of Stress*, 2, 34–43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ynstr.2015.04.002>
- Laurent, H. K., Lucas, T., Pierce, J., Goetz, S. y Granger, D. A. (2016). Coordination of cortisol response to social evaluative threat with autonomic and inflammatory responses is moderated by stress appraisals and affect. *Biological Psychology*, 118, 17–24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2016.04.066>
- Lehrner, A. y Yehuda, R. (2014). Biomarkers of PTSD: Military applications and considerations. *European Journal of Psychotraumatology*, 5, 1–11. <http://dx.doi.org/10.3402/ejpt.v3405.23797>
- LeDoux, J., Sakaguchi, A. y Reis, D. (1984). Subcortical efferent projections of the medial geniculate nucleus mediate emotional responses conditioned to acoustic stimuli. *The Journal of Neuroscience*, 4(3), 683–698. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.04-03-00683>
- LeDoux, J. E. (2012). Evolution of human emotion: A view through fear. *Progress in Brain Research*, 195, 431–442. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-53860-4.00021-0>
- Lopresti, A. L., Maker, G. L., Hood, S. D. y Drummond, P. D. (2014). A review of peripheral biomarkers in major depression: The potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Progress in Neuro-Pharmacology and Biological Psychiatry*, 48, 102–111. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.09.017>
- Low, C. A., Matthews, K. A. y Hall, M. (2013). Elevated CRP in adolescents: Roles of stress and coping. *Psychosomatic Medicine*, 75(5), 449–452. <http://dx.doi.org/10.1097/PSY.0b013e31828d3f1d>
- Maho, C., Hars, B., Edeline, J.-M. y Hennevin, E. (1995). Conditioned changes in the basal forebrain: Relations with learning-induced cortical plasticity. *Psychobiology*, 23(1), 10–25. <http://dx.doi.org/10.3758/bf03327054>
- Marquette, C. A. y Blum, L. J. (2006). State of the art and recent advances in immunoanalytical systems. *Biosensors and Bioelectronics*, 21(8), 1424–1433. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bios.2004.09.037>
- McCurley, J. L., Mills, P. J., Roesch, S. C., Carnethon, M., Giacinto, R. E., Isasi, C. R. y Gallo, L. C. (2015). Chronic stress, inflammation, and glucose regulation in U.S. Hispanics from the HCHS/SOL Sociocultural Ancillary Study. *Psychophysiology*, 52(8), 1071–1079. <http://dx.doi.org/10.1111/psyp.12430>
- McDonald, J. D. (2008). Measuring personality constructs: The advantages and disadvantages of self-reports, informant reports and behavioural assessments. *Enquire*, 1(1), 75–94.
- McEwen, B. S. (2013). The brain on stress: Toward an integrative approach to brain, body and behavior. *Perspectives on Psychological Science*, 8(6), 673–675. <http://dx.doi.org/10.1177/1745691613506907>
- McGregor, B. A., Murphy, K. M., Albano, D. L. y Ceballos, R. M. (2016). Stress, cortisol, and B-lymphocytes: A novel approach to understanding academic stress and immune function. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 19(2), 185–191. <http://dx.doi.org/10.3109/10253890.2015.1127913>
- Michopoulos, V., Norrholm, S. D. y Jovanovic, T. (2015). Diagnostic biomarkers for Posttraumatic Stress Disorder (PTSD): Promising horizons from translational neuroscience research. *Biological Psychiatry*, 78(5), 344–353. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.01.005>
- Moretti, L. y Medrano, L. (2014). Estructura factorial del Cuestionario de Estrés Percibido en la población Universitaria. *Evaluar*, 14(1), 67–83.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & The PRISMA Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Muñoz-Navarro, R., Cano-Vindel, A., Ruiz-Rodríguez, P., Medrano, L. A., González-Blanch, C., Moriana, J. A. y ... Dongil-Collado, E. (2017). Modelo jerárquico de diagnóstico y derivación de los trastornos mentales comunes en centros de atención primaria. Una propuesta a partir del ensayo clínico PsicAP. *Ansiedad y Estrés*, 23, 124–129.
- Nater, U. M., Skoluda, N. y Strahler, J. (2013). Biomarkers of stress in behavioural medicine. *Current Opinion in Psychiatry*, 26(5), 440–445. <http://dx.doi.org/10.1097/YCO.0b013e31828363b4ed>
- Olivera-Figueroa, L. A., Juster, R.-P., Morin-Major, J. K., Marin, M.-F. y Lupien, S. J. (2015). A time to be stressed? Time perspectives and cortisol dynamics among healthy adults. *Biological Psychology*, 111, 90–99. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.09.002>
- Östberg, V., Läftman, S. B., Modin, B. y Lindfors, P. (2018). Bullying as a stressor in mid-adolescent girls and boys—associations with perceived stress, recurrent pain, and salivary cortisol. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(2), 364. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph15020364>
- Piazza, J. R., Almeida, D. M., Dmitrieva, N. O. y Klein, L. C. (2010). Frontiers in the use of biomarkers of health in research on stress and aging. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 65B(5), 513–525. <http://dx.doi.org/10.1093/geronb/gbq049>
- Robles, T. F., Shetty, V., Zigler, C. M., Glover, D. A., Elashoff, D., Murphy, D. y Yamaguchi, M. (2011). The feasibility of ambulatory biosensor measurement of salivary alpha amylase: Relationships with self-reported and naturalistic psychological stress. *Biological Psychology*, 86(1), 50–56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.10.006>
- Rotenberg, S. y McGrath, J. J. (2016). Inter-relation between autonomic and HPA axis activity in children and adolescents. *Biological Psychology*, 117, 16–25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2016.01.015>
- Rusli, B. N., Edimansyah, B. A. y Naing, L. (2008). Working conditions, self-perceived stress, anxiety, depression and quality of life: A structural equation modelling approach. *BMC Public Health*, 8, 48. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-8-48>
- Schreier, H. M. C. y Chen, E. (2017). Low-grade inflammation and ambulatory cortisol in adolescents: Interaction between interviewer-rated versus self-rated acute stress and chronic stress. *Psychosomatic Medicine*, 79(2), 133–142. <http://dx.doi.org/10.1097/PSY.0000000000000377>
- Schmidt, U., Kaltwasser, S. F. y Wotjak, C. T. (2013). Biomarkers in posttraumatic stress disorder: Overview and implications for future research. *Disease Markers*, 35(1), 43–54. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/835876>
- Segerstrom, S. C. y Miller, G. E. (2004). Psychological stress and the human immune system: A meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychological Bulletin*, 130(4), 601–630. <http://dx.doi.org/10.1037/0033-2909.130.4.601>
- Seib, C., Whiteside, E., Humphreys, J., Lee, K., Thomas, P., Chopin, L. y Anderson, D. (2014). A longitudinal study of the impact of chronic psychological stress on health-related quality of life and clinical biomarkers: Protocol for the Australian Healthy Aging of Women Study. *BMC Public Health*, 14(1), 9. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-14-9>
- Sharpley, C. F., McFarlane, J. R. y Slominski, A. (2011). Stress-linked cortisol concentrations in hair: What we know and what we need to know. *Reviews in the Neurosciences*, 23(1), 111–121. <http://dx.doi.org/10.1515/RNS.2011.058>
- Siegrist, J. y Li, J. (2017). Work stress and altered biomarkers: A synthesis of findings based on the Effort-Reward Imbalance Model. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(11), 1373. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph14111373>
- Sin, N. L., Graham-Engeland, J. E., Ong, A. D. y Almeida, D. M. (2015). Affective reactivity to daily stressors is associated with elevated inflammation. *Health Psychology*, 34(12), 1154–1165. <http://dx.doi.org/10.1037/hea0000240>
- Sladek, M. R., Doane, L. D., Luecken, L. J. y Eisenberg, N. (2016). Perceived stress, coping, and cortisol reactivity in daily life: A study of adolescents during the first year of college. *Biological Psychology*, 117, 8–15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2016.02.003>
- Steptoe, A., Hamer, M. y Chida, Y. (2007). The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: A review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21(7), 901–912. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2007.03.011>
- Strimbu, K. y Tavel, J. A. (2010). What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*, 5(6), 463–466. <http://dx.doi.org/10.1097/COH.0b013e3182833ed177>
- Sternberg, E. M. (2006). Neural regulation of innate immunity: A coordinated non-specific host response to pathogens. *Nature Reviews Immunology*, 6(4), 318–328. <http://dx.doi.org/10.1038/nri1810>
- Strawbridge, R., Young, A. H. y Cleare, A. J. (2017). Biomarkers for depression: Recent insights, current challenges and future prospects. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 13, 1245–1262. <http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S114542>
- Sylvia, K. E. y Demas, G. E. (2018). A gut feeling: Microbiome-brain-immune interactions modulate social and affective behaviors. *Hormones and Behavior*, 99, 41–49. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.02.001>
- Taylor, S. F., Liberzon, I. y Koeppe, R. A. (2000). The effect of graded aversive stimuli on limbic and visual activation. *Neuropsychologia*, 38(10), 1415–1425. [http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3932\(00\)00032-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3932(00)00032-4)
- ThyagaRajan, S. y Priyanka, H. P. (2012). Bidirectional communication between the neuroendocrine system and the immune system: Relevance to health and diseases. *Annals of Neurosciences*, 19(1), 40–46. <http://dx.doi.org/10.5214/ans.0972.7531.180410>
- Tomiyama, A. J., O'Donovan, A., Lin, J., Puterman, E., Lazaro, A., Chan, J. y Epel, E. (2012). Does cellular aging relate to patterns of allostatics? An examination of basal and stress reactive HPA axis activity and telomere length. *Physiology and Behavior*, 106(1), 40–45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.11.016>
- Tse, A. C., Rich-Edwards, J. W., Koenen, K. y Wright, R. J. (2012). Cumulative stress and maternal prenatal corticotropin-releasing hormone in an urban U.S. cohort. *Psychoneuroendocrinology*, 37(7), 970–979. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.11.004>
- Ullmann, E., Barthel, A., Petrowski, K., Stalder, T., Kirschbaum, C. y Bornstein, S. R. (2016). Pilot study of adrenal steroid hormones in hair as an indicator of chronic mental and physical stress. *Scientific Reports*, 6, 25842. <http://dx.doi.org/10.1038/srep25842>
- Van Holland, B. J., Frings-Dresen, M. H. W. y Sluiter, J. K. (2012). Measuring short-term and long-term physiological stress effects by cortisol reactivity in saliva and hair. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 85(8), 849–852. <http://dx.doi.org/10.1007/s00420-011-0727-3>

- Wade, S. E. y Haegele, A. D. (1991). Differential measurement of cortisol and cortisone in human saliva by HPLC with UV detection. *Journal of Liquid Chromatography*, 14(9), 1813–1827. <http://dx.doi.org/10.1080/01483919108049655>
- Weaver, I. C. G., Cervoni, N., Champagne, F. A., d'Alessio, A. C., Sharma, S. y Seckl, J. R. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, 7, 847. <http://dx.doi.org/10.1038/nn1276>
- Winblad, N. E., Changaris, M. y Stein, P. K. (2018). Effect of somatic experiencing resiliency-based trauma treatment training on quality of life and psychological health as potential markers of resilience in treating professionals. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 70. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2018.00070>
- Winnik, W. M. y Kitchin, K. T. (2008). Measurement of oxidative stress parameters using liquid chromatography–tandem mass spectroscopy (LC-MS/MS). *Toxicology and Applied Pharmacology*, 233(1), 100–106. <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2008.05.003>