

El concepto de alostasis: un paso más allá del estrés y la homeostasis

Susana D. Pilnik

RESUMEN

En el intento de entender los procesos que favorecen el desarrollo de enfermedad y teniendo una mirada holística de la medicina, no podemos hoy entender el estrés solamente como un mecanismo de defensa del organismo frente a una agresión. Numerosas situaciones cotidianas fuerzan los mecanismos de los sistemas fisiológicos y por lo tanto las respuestas son más complejas; aparece aquí el concepto de "alostasis". Ante un agente estresor, los sistemas alostáticos nos permiten responder al estrés psíquico o físico, interno o externo, activando el sistema nervioso autónomo, el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, el sistema cardiovascular, el metabolismo y el sistema inmunitario. Frente a una situación nueva se genera una evaluación cognitiva, condicionada en cada individuo por lo genético, sus experiencias durante el desarrollo y conductas que ha ido aprendiendo a lo largo de la vida, lo que da como resultado una respuesta neuroinmunoendocrina; estas respuestas son fisiológicas y permiten la adaptación frente a situaciones de estrés. Cuando la alostasis es ineficaz o inadecuada o el agente que la motiva se prolonga en el tiempo y no se alcanza la adaptación, se produce una activación desproporcionada o ineficaz, dando lugar a lo que se conoce como "carga alostática", lo cual puede, a largo plazo, ser causa de patología tanto orgánica como psíquica.

Entender los conceptos de alostasis y carga alostática nos permite una mirada más integradora y compleja sobre temas clásicos y a veces simplificados como son el estrés y la homeostasis. La búsqueda de respuestas acerca de por qué nos enfermamos nos fuerza a pensar en la relación entre la genética, el medio ambiente y las vulnerabilidades interindividuales en el proceso de enfermar.

Palabras clave: estrés, alostasis, carga alostática.

ALLOSTASIS. A STEP BEYOND STRESS AND HOMEOSTASIS

ABSTRACT

In an attempt to understand the process of development of disease and taking a holistic view of medicine, we can no longer understand stress only as a defense mechanism of the organism against aggression. Many everyday situations force a number of physiological responses which together result in a more complex answer; here the concept of "allostasis". As a response to psychological or physical stress, internal or external, allostatic systems activate the autonomic nervous system, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, the cardiovascular system, metabolism, and the immune system. Facing a new situation generates a cognitive evaluation, which is conditioned by each individual's genetics, experiences during development, and behavior acquired throughout life, all resulting in a neuro-immune-endocrine response, which is initially physiological and yields to adaptation. When allostasis is ineffective or inappropriate, or the stressor agent extends over time, adaptation is not achieved, producing what is known as "allostatic load". In the long term, this may result in both organic and psychological disease. Understanding the concept of allostasis and allostatic load, allow us to have a more inclusive and complex insight on stress and homeostasis, a classical subject often times oversimplified. The search for answers for why we get sick forces us to think about the relationship between genetics, environment and interindividual vulnerabilities in the process of becoming ill.

Key words: stress, allostasis, allostatic load.

INTRODUCCIÓN

En 1936 Selye introduce el concepto de estrés el cual representaba los mecanismos de defensa del organismo frente a una agresión. En la actualidad, ese concepto tan limitado a mecanismos cuyo objetivo es mantener la homeostasis no resulta suficiente, ya que vivimos en una sociedad en constante cambio, con tales exigencias de adaptación a nuevas situaciones internas y externas, que si los individuos no logramos esa adaptación nos enfermamos. La genética nos brinda parte de la explicación del proceso de enfermar pero no alcanza, ya que sabemos que no funciona como una “plantilla” que reproduce exactamente aquello a lo que estamos predispuestos a padecer, sino que hay circunstancias epigenéticas que favorecen o contrarrestan la aparición de enfermedades, es decir, aquellas circunstancias que prenden los programas que llevamos en nuestros genes.

La intención de esta actualización es brindar una visión holística de la medicina, sabiendo que el estrés hoy no se circunscribe solamente al trauma y que por lo tanto las respuestas a él son más complejas.

ALOSTASIS FRENTE A HOMEOSTASIS

El húngaro Hans Selye describe en 1936 el síndrome de adaptación general, también conocido como síndrome de estrés, que consta de tres etapas en respuesta a un agente nocivo. La primera es la “señal de alarma” a partir de la cual el cuerpo se prepara para la “lucha o fuga”; en la segunda etapa, denominada de resistencia, aparecen reacciones adaptativas con alto consumo de energía. Finalmente, si la duración del estrés se prolonga, el cuerpo entra en una tercera etapa que es de agotamiento debido al deterioro del organismo por mantener esa resistencia.¹

La respuesta de defensa y adaptación, programada por la naturaleza frente a agentes físicos primarios (estrés agudo), es una respuesta corta, limitada en el tiempo, que permite la adaptación del organismo y es compensadora y necesaria frente a una agresión concreta; pero hoy no es adecuada como réplica a los agentes estresantes psíquicos y sociales a los que nos vemos sometidos.

La base del modelo del síndrome de estrés descrita por Selye es la estabilidad de los sistemas fisiológicos para mantener la vida: la homeostasis, que tiene un rango estrecho de variabilidad para mantener ese equilibrio.¹

En la vida moderna el concepto de estrés debe aplicarse a las innumerables circunstancias propias de la actividad cotidiana que constantemente fuerzan los mecanismos de los sistemas fisiológicos.

En 1988 Sterling² y luego en 2002 McEwen desarrollan el concepto de “alostasis”. Con este término intentan reflejar de manera más eficaz las circunstancias medioambientales y los estímulos a los que se expone el individuo todos los días. Dicho en otras palabras, es el nivel de actividad necesario

del organismo para mantener la estabilidad en ambientes en constante cambio, indispensable para la supervivencia.³ Los sistemas alostáticos nos permiten responder al estrés psíquico o físico, interno o externo, activando el sistema nervioso autónomo, el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, el sistema cardiovascular, el metabolismo y el sistema inmunitario con el objetivo de responder a un agente estresor. Ante un desafío se ponen en marcha dichos sistemas alostáticos que inician una respuesta de adaptación hasta lograr un nuevo punto de equilibrio. La alostasis es un concepto dinámico, es la necesidad a la que se ve forzado el organismo de cambiar los puntos de estabilidad con el fin de mantener una adaptación ante demandas constantemente variables. Es un proceso activo, que implica lograr un nuevo equilibrio.³

Lo diferenciamos de la homeostasis, la que involucra los procedimientos imprescindibles para la vida y tiene una variabilidad estrecha, y son sistemas biológicos en equilibrio. Es decir, su estado natural es la estabilidad.

Frente a una situación nueva se genera una evaluación cognitiva, que estará condicionada en cada individuo por lo genético, sus experiencias durante el desarrollo y las conductas que ha ido aprendiendo a lo largo de la vida. Esto nos da la diferencia interindividual de respuesta, el cerebro traduce esa evaluación con activación de los sistemas alostáticos y de diferentes mediadores biológicos, los que ejecutarán una respuesta neuroinmunoendocrina. Los mediadores biológicos son los glucocorticoides, las catecolaminas, los aminoácidos excitatorios, las citoquinas, el GABA, el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), etc.⁴ Estas respuestas son fisiológicas y preparan al organismo para permitir la alostasis a los efectos de conducirnos a la adaptación frente a situaciones de estrés.

CARGA ALOSTÁTICA (EL INICIO DE LA ENFERMEDAD)

Cuando la alostasis es ineficaz o inadecuada o el agente que la motiva se prolonga en el tiempo, no se alcanza la adaptación y se produce una activación desproporcionada o ineficaz, que da lugar a lo que se conoce como “carga alostática”. Esta traduce el desgaste o agotamiento de los sistemas alostáticos y a largo plazo es causa de patología tanto orgánica como psíquica. El desgaste o agotamiento se produce como resultado de la hiperactividad crónica de los sistemas alostáticos.

En la figura 1 se grafica, según Bruce McEwen, el concepto de carga alostática.

Es importante tener en cuenta que a lo largo de nuestra vida vamos acumulando carga alostática, pero existen ciertos factores individuales que favorecen una mayor carga alostática.

La forma en que una persona percibe una determinada situación resultará de la conjunción de varios factores. Por

un lado su historia, que estará marcada por los eventos importantes en su vida, el medio ambiente y los antecedentes de traumas y/o abusos; todo ello permite la evaluación cognitiva frente a una amenaza y dará una respuesta fisiológica que llevará a la alostasis, es decir, a un nuevo punto de equilibrio, con la consiguiente adaptación; pero, si esta no se alcanza, llevará a aumentar la carga alostática. Frente a una situación de estrés la respuesta normal incluye un período de actividad durante el cual se activan todos los sistemas antes mencionados y un período de recuperación en el cual cesa dicha activación.

La carga alostática se produce cuando no existe este período de recuperación, cuando el funcionamiento es deficiente o no cesa el estímulo estresante.

Analicemos cómo puede incrementarse de diferentes maneras la carga alostática.³

Respuesta prolongada: es la respuesta observada en aquellas personas con permanentes situaciones de estrés, que no alcanzan a recuperarse y ya tienen que enfrentar una nueva circunstancia adversa.

Situaciones repetidas: el individuo no logra adaptarse a estresores del mismo tipo que se repiten en el tiempo. El ejemplo típico es el hablar en público, circunstancia que genera temor y ansiedad. Y, aunque la mayoría de las personas terminan adaptándose, hay aproximadamente un 10% que no lo logra nunca y vive cada exposición como una nueva situación de estrés. La respuesta normal está presente, pero al repetirse el evento tienen una nueva descarga de estrés, lo que no les permite adaptarse. Esto lleva a una exposición prolongada a las hormonas del estrés.

Falta de adaptación: se manifiesta en personas incapaces de reprimir las respuestas alostáticas una vez finalizado el estrés.

Respuesta inadecuada: cuando el sistema no responde adecuadamente a un estímulo "estresante", la actividad

de otros sistemas aumenta. Si la secreción de cortisol no aumenta como respuesta al estrés, aumenta la secreción de citoquinas inflamatorias, que están contrarreguladas por el cortisol.

La carga alostática además puede ser incrementada por una dieta pobre, el consumo de alcohol y tabaco o puede ser disminuida por la dieta y el ejercicio.

Aunque se ha demostrado en animales de experimentación que las respuestas alostáticas a distintos agentes estresantes no son uniformes, en muchas ocasiones sin embargo existen elementos comunes tanto físicos como psíquicos.

¿QUÉ SUCEDE EN NUESTRO ORGANISMO? DE LO FISIOLÓGICO A LO PATOLÓGICO

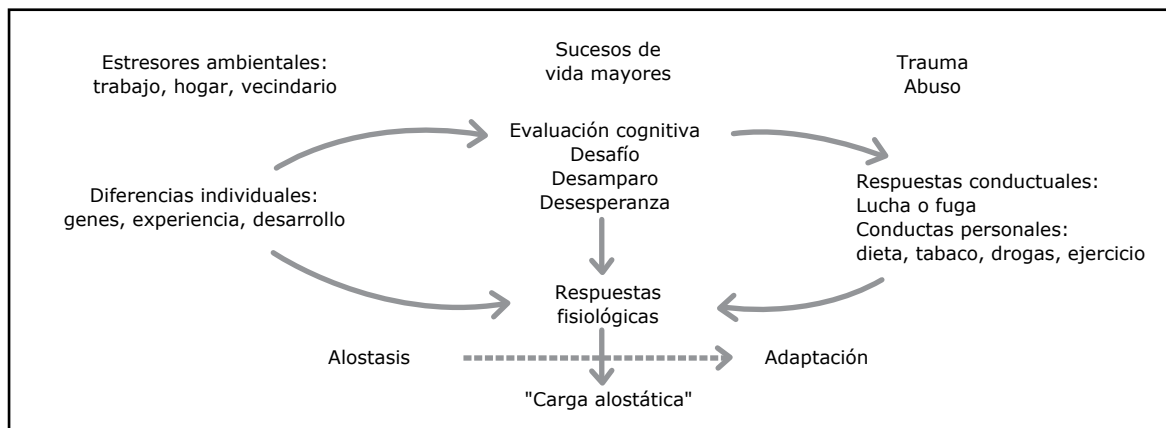
La primera respuesta frente a un agente estresante, estrés agudo, es la activación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA) con el consiguiente aumento del cortisol que a corto plazo da una respuesta metabólica aumentando la neoglucogénesis y la resistencia insulínica, elevación de la presión arterial y la preparación del sistema inmunitario para contrarrestar un posible agente patógeno.⁵

Asimismo, la activación del eje HHA modula respuestas conductuales y de memoria mediante su interacción con otras áreas del sistema nervioso central como son la amígdala y el hipocampo.⁶

Se observa además inhibición de la liberación de gonadotropinas a nivel hipotalámico e hipofisario. Los principales mediadores de la inhibición del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal que caracteriza la respuesta al estrés son las catecolaminas, la serotonina o directamente el CRH (factor de liberación de corticotrofina) a través de receptores CRH-R2, y la vasopresina.⁵ En condiciones de estrés se priorizan los sistemas indispensables para la supervivencia, lo que explica que la reproducción sea inhibida.

Otros ejes como el hipotálamo-hipófiso-tiroideo sufren un

Figura 1. Efecto de los diferentes factores productores de estrés sobre la alostasis. Cuando falla la adaptación se produce un fenómeno conocido como "carga alostática".³



efecto inhibitorio. Se observa también aumento en la secreción de prolactina.

El sistema nervioso autónomo (SNA) también participa, y está representado por el locus coeruleus y un grupo de neuronas noradrenérgicas situadas en la médula y la protuberancia. Estimula además la secreción de adrenalina producida en la médula suprarrenal.

Se observa en el estrés un circuito de estimulación entre el SNA y el eje HHA, de modo que la activación adrenérgica estimula la secreción de CRH, cuyo efecto es estimular la secreción de noradrenalina. Esta a su vez activa la amígdala, principal estructura relacionada con conductas como el miedo y la aversión.⁴

La descarga adrenérgica como sistema de alarma tiene efectos sobre el aparato cardiovascular y también metabólicos produciendo entre otros un aumento de la glucemia, cerrando un círculo vicioso, con alteración en la coagulación, lo que lleva a incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular y de síndrome metabólico (Fig. 2).⁵

Conocemos desde hace mucho tiempo la relación entre estrés e inmunidad. Los glucocorticoides en respuesta al estrés agudo favorecen la translocación de linfocitos, monocitos y células NK a órganos específicos con el fin de contrarrestar la agresión, mientras que el estrés crónico genera una situación de inmunosupresión.⁷

La estimulación del SNA da lugar a un aumento de IL-6 favoreciendo un patrón proinflamatorio, se produce un desvío en la diferenciación de linfocitos Th1 hacia células Th2, promotoras de inmunidad humoral, por lo que se sugiere en el estrés crónico una menor inmunidad celular con una mayor propensión al desarrollo de cáncer.

Las alteraciones en el sueño, en una sociedad que ha perdido varias horas de descanso, llevan a una situación de estrés crónico que refuerza aún más las alteraciones de inmunidad en detrimento de la inmunidad celular. El sueño insuficiente altera el ritmo circadiano y favorece el agotamiento en los sistemas alostáticos.⁸

El sueño insuficiente interfiere el ritmo circadiano normal del hipotálamo, estimulando la actividad de las neuronas orexígenas. Se postula que esto puede afectar a su vez la producción de leptina, grelina y quizás otras hormonas que controlan el apetito. El desequilibrio de dichas hormonas podría favorecer o facilitar la ganancia de peso, con aumento de insulina e insulinoresistencia, lo que constituye otra vía de incremento en el riesgo de desarrollar síndrome metabólico.^{8,9}

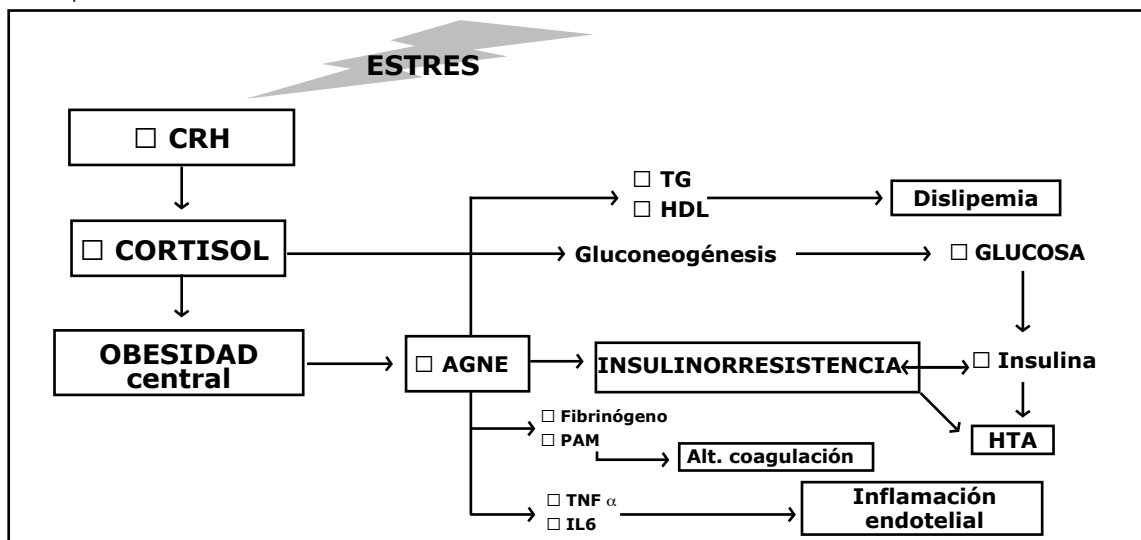
ENFERMEDAD Y CARGA ALOSTÁTICA

La búsqueda de respuestas acerca de por qué nos enfermamos nos fuerza a pensar en la relación entre la genética, el medio ambiente y las vulnerabilidades interindividuales en el proceso de enfermar.

La naturaleza nos ha brindado un sistema de defensa frente a la agresión, pero, sostenidos en el tiempo, esos mismos mecanismos que nos protegen ceden y terminan enfermándonos.

La respuesta al estrés crónico no contrarregulada o frenada produce carga alostática e impacta en diferentes sistemas, probablemente en aquellos en los que tenemos mayor vulnerabilidad. La carga alostática podría plantearse como desencadenante en un organismo susceptible y con cierta vulnerabilidad.

Figura 2. Respuesta metabólica al estrés.



AGNE, ácidos grasos no esterificados; CRH, factor de liberación de corticotrofina; HDL, colesterol HDL; HTA, hipertensión arterial; IL6, interleuquina 6; PAM, presión arterial media; TG, triglicéridos; TNF, factor de necrosis tumoral

¿Cómo impacta la carga alostática?

En el cerebro: el cerebro también es vulnerable al cortisol; la alta secreción de cortisol puede llevar a este órgano a aumentar la actividad celular en dos áreas importantes, el hipocampo y la amígdala.

En el caso del hipocampo, el exceso de cortisol puede causar atrofia de las células e incluso daño permanente. El hipocampo y la amígdala son cruciales, no solo en las situaciones estresantes (el miedo, las emociones, la regulación de inmunidad), sino también por su influencia en funciones superiores del cerebro, tales como el aprendizaje y la memoria. Algunos autores muestran la reversibilidad de la atrofia del hipocampo una vez desaparecido el agente estresor.³

En la conducta: se puede observar ansiedad y depresión debido al aumento del cortisol.¹⁰

En el aparato cardiovascular: en respuesta al estrés hay incremento de adrenalina; el efecto fisiológico o metabólico será producir aumento de la agregación plaquetaria con aumento de fibrinógeno y hemostasis, favoreciendo el riesgo de trombosis e infarto. El aumento de actividad simpática de noradrenalina y cortisol genera una vasoconstricción periférica con aumento de la resistencia vascular que favorece el desarrollo de hipertensión arterial. Esta actividad simpática produce aumento de la frecuencia cardíaca y disminuye el umbral de fibrilación incrementando el riesgo de arritmias y muerte súbita. El aumento de la lipólisis, la obesidad central, la resistencia a la insulina y las dislipemias promueven la aterosclerosis y el infarto de miocardio.⁵

En el metabolismo: en respuesta al estrés hay aumento de la actividad simpática de la adrenalina y el cortisol que facilitarán el aumento de la resistencia a la insulina, de la glucogénesis y la glucogenólisis con riesgo de desarrollar síndrome metabólico y diabetes tipo 2.^{5,11}

En el sistema inmunitario: la clave de la respuesta inmunitaria de nuestro organismo frente a las agresiones es el balance que el organismo hace entre las respuestas Th1 y Th2. Frente al estrés se liberan neurotransmisores glucocorticoides y adrenalina, lo que produce un desequilibrio de la respuesta inmunitaria de Th1 a Th2. En el estrés agudo se prioriza la respuesta Th2 ya que con esta nos preparó la naturaleza para el trauma, las hemorragias, etc. En el estrés crónico esta alteración, incremento de Th2/Th1 con detrimento de la inmunidad celular, podría ser la explicación del incremento de las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, y tal vez podría desempeñar un papel en la aparición de células cancerígenas.

¿CÓMO MEDIMOS LA CARGA ALOSTÁTICA?

¿HAY ALGÚN MARCADOR?

Se ha tratado de identificar algún marcador biológico de carga alostática que permita predecir el riesgo de desarrollar enfermedad.

Numerosos trabajos, fundamentalmente en cardiología,

hacen referencia a la presión arterial, el perímetro de masa grasa abdominal, el colesterol total y el HDL-colesterol, la hemoglobina glicosilada, el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) como un marcador antagonista de carga alostática, el cortisol plasmático nocturno, la adrenalina y la noradrenalina.⁴

En un seguimiento de medición de estado y riesgo de salud en Costa Rica sobre una población de 3000 personas se tomaron, además de la encuesta y medidas antropométricas, indicadores que forman parte del concepto de “carga alostática”. Ellos son: índice de masa corporal y relación cintura-cadera, presión sanguínea sistólica y diastólica, hemoglobina glicosilada, glucosa en ayunas, HDL/LDL y colesterol total, sulfato de dehidroepiandrosterona sérica (DHEA-S), excreción de cortisol en orina, niveles de excreción de norepinefrina y epinefrina, insulina, creatinina y proteína C reactiva.¹²

Otros estudios han evaluado el temperamento del individuo; la ira/hostilidad parecería ser un indicador de riesgo de carga alostática. El temperamento irascible (medible por la Escala de irascibilidad de Spielberger) ha demostrado ser el mayor elemento de riesgo de un evento coronario mayor o menor, aún más que los considerados tradicionales como el tabaquismo, la hipertensión arterial y la dislipemia.¹³

El estudio ARIC¹³ en el cual se evaluó la escala de irascibilidad en pacientes hipertensos, mostró que el mayor riesgo se encontraba entre los fumadores y alcohólicos con *score* alto en dicha escala, mientras que la diferencia de riesgo entre hipertensos, diabéticos y dislipémicos no fue importante, lo que demuestra que la conducta y el carácter deben merecer mayor atención en todo abordaje preventivo.

En relación con el cáncer se midieron serotonina, feniletinamina (niveles por debajo de lo normal se correlacionan con depresión) y el metabolito urinario de adrenalina y noradrenalina (MOPEG), cuya elevación se relaciona con ansiedad. En 63 pacientes con cáncer en diferentes estadios se observó que tanto la serotonina como la feniletinamina estaban muy por debajo de los valores normales. Los autores se preguntan si este hallazgo es previo a la aparición del cáncer o es una consecuencia.¹⁴

CONCLUSIÓN

Entender el concepto de alostasis y carga alostática nos permite una mirada más integradora y compleja sobre temas clásicos y a veces simplificados como es el estrés y la homeostasis.

Los sistemas alostáticos reflejarían un abanico de respuestas, desde aquellas requeridas para mantener variables fijas necesarias para la supervivencia hasta las más complejas que hacen a los cambios activos y permiten la adaptación.

Un concepto importante es que estos sistemas trabajan en

red y no en forma lineal, y se regulan y controlan entre ellos. El concepto de alostasis representa un avance en la integración de recursos neurológicos, psicológicos, endocrinos e inmunitarios, en la necesidad de adaptación a entornos en constante cambio. Podríamos decir que la alostasis se refiere a la calidad de vida y es una concepción dinámica de la salud.

La carga alostática se está utilizando como una medida de la carga fisiológica acumulativa impuesta al cuerpo debido a no poder responder adecuadamente a las exigencias adaptativas de la vida. Podría plantearse como la consecuencia en un organismo susceptible y con cierta vulnerabilidad, que puede agravar un cuadro en remisión o dificultar la recuperación de un sujeto en tratamiento.

Deberíamos considerar el papel de la carga alostática en la génesis de algunas patologías, como la hipertensión ar-

terial, el infarto, los accidentes cerebrovasculares, el síndrome metabólico, las enfermedades inmunológicas y las enfermedades psiquiátricas, como la depresión.

Es tan importante la entrevista clínica como la observación del paciente, la medición de la circunferencia abdominal y los valores de laboratorio, considerar la alostasis y la carga alostática en la práctica clínica y en lo posible detectarla. Debemos considerar la interconsulta con especialistas (cardiólogos, psiquiatras, inmunólogos) ante la duda. Hablar con el paciente, explorar los indicadores de riesgo y proponerle medidas de cuidado y seguimiento, con el objetivo de mejorar la calidad de vida.

Ampliar nuestro horizonte en la consulta aportará un beneficio para el diagnóstico, la prevención y la evolución de los pacientes, jerarquizando la salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Selye H. Syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*. 1936;138:32.
2. Sterling P, Eyer J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. En: Fisher S, Reason J, editors. *Handbook of life stress, cognition and health*. New York: John Wiley; 1988. p. 629-49.
3. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(4):367-81.
4. Bonet J. El estrés como factor de vulnerabilidad: de la molécula al síndrome [Internet]. Buenos Aires: Gador; [2003?]. [Citado: 27/04/2010]. Disponible en: http://www.gador.com.ar/iyd/ansi_est/estres.htm.
5. Patchev VK, Patchev AV. Experimental models of stress. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(4):417-32.
6. McEwen BS. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Res*. 2000;886(1-2):172-89.
7. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull*. 2004;130(4):601-30.
8. Cardinali D. *Manual de neurofisiología*. 9ª ed. Buenos Aires, el autor; 2005. Cap. 15, p. 239-64.
9. Chaput JP, Després JP, Bouchard C, et al. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes or impaired glucose tolerance: analyses of the Quebec Family Study. *Sleep Med*. 2009;10(8):919-24.
10. Burke HM, Davis MC, Otte C, et al. Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(9):846-56.
11. Weiss R, Cali AM, Dziura J, et al. Degree of obesity and glucose allostasis are major effectors of glucose tolerance dynamics in obese youth. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1845-50.
12. Méndez Chacón E; Rosero-Bixby L, Fernández Rojas X, et al. Comparación de los resultados de pruebas de laboratorio seleccionadas de un estudio poblacional de adultos mayores de Costa Rica. *Población y Salud en Mesoamérica* [Internet]. 2007 [Citado: 27/04/2010];5(1). Disponible en: <http://ccp.ucr.ac.cr/revista/volumenes/5/5-1/5-1-4/index.htm>.
13. Williams JE, Paton CC, Siegler IC, et al. Anger proneness predicts coronary heart disease risk: prospective analysis from the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation*. 2000;101(17):2034-9.
14. Queralt F, Zappala S, Oстера D. Neurotransmisores en cáncer: experiencia piloto. *Oncología Clínica* 2004;9(3):1107-9.