

CAPÍTULO XLV

ESTRÉS, HOMEOSTASIS Y ENFERMEDAD

José Luis González de Rivera y Revuelta*

INTRODUCCIÓN

La palabra "stress" existe desde hace tiempo en el idioma inglés, pero fue empleada por primera vez en un contexto científico en 1911, por Walter Cannon. Este autor, descubrió accidentalmente la influencia de factores emocionales en la secreción de adrenalina. Estudiando más detalladamente este efecto, Cannon desarrolló en el curso de los 20 años siguientes su concepto de la *reacción de lucha o huida*, respuesta básica del organismo a toda situación percibida como peligrosa, y en la que desempeña un cometido esencial la liberación de catecolaminas por la médula suprarrenal y las terminaciones nerviosas simpáticas.

Otro concepto fundamental elaborado por Walter Cannon en esta época es el de *homeostasis*. Anteriormente, Claude Bernard había formulado una ley fisiológica general de extraordinaria importancia, que puede resumirse en su aforismo: "La constancia del medio interno es la condición indispensable de la vida autónoma". Cannon denominó *homeostasis* al conjunto coordinado de procesos fisiológicos encargados de mantener esa constancia, regulando las influencias del medio externo y las respuestas correspondientes del organismo.

Estrés, término que Cannon aplicó en un principio a todo estímulo susceptible de provocar una reacción de lucha o huida, sirvió posteriormente para designar también a aquellos factores del medio cuya influencia exige un esfuerzo inhabitual de los mecanismos homeostáticos. Ocasionalmente, la capacidad adaptativa de estos mecanismos puede verse desbordada, iniciándose entonces una alteración en el equilibrio del medio interno. Cannon denominó *estrés crítico* al nivel máximo de estrés que un organismo puede neutralizar, sentando así las bases para el estudio de los efectos patógenos del estrés (Cannon, 1935).

En 1936, Hans Selye publica sus primeros trabajos sobre el estrés, que posteriormente definió como "la respuesta inespecífica del organismo a toda exigencia hecha sobre él". Es importante notar que, a diferencia de Cannon, Selye utiliza el término estrés para designar a la respuesta, y no al estímulo causante de la misma. Una confusión frecuente en la literatura sobre el estrés radica precisamente en el uso indistinto de la misma palabra para referirse a una influencia ambiental, a la reacción del organismo, e incluso a la relación entre ambas.

Síndrome General de Adaptación

En sus primeros experimentos, Selye administró tóxicos muy diversos a animales de experimentación, observando en ellos una respuesta estereotipada y uniforme, consistente en la tríada: infartos e hiperplasia de la corteza suprarrenal, atrofia del timo y ganglios linfáticos y ulceración de la mucosa gastroduodenal. Estos efectos o estrés biológico, están relacionados con la producción masiva de corticoesteroides.

Si el estímulo estresante persiste, aparece el *Síndrome general de adaptación*, definido por Selye como "la suma de todas las reacciones inespecíficas del organismo consecutivas a la exposición continuada a una reacción sistemática del estrés". Este síndrome se caracteriza en su desarrollo por tres fases consecutivas:

En la primera, o *reacción de alarma*, tras un tiempo de inhibición o "shock", la respuesta del organismo se produce con gran intensidad, depleccionándose la corteza suprarrenal de su contenido de corticoides, y predominando un estado catabólico general, con hemoconcentración e hipocloremia.

En la segunda fase o *estadio de resistencia*, la corteza acumula gran cantidad de gránulos repletos de corticoides, con predominio de los procesos anabólicos generales, recuperación del peso normal, hemodilución e hipercloremia.

Si el estímulo estresante persiste, se llega a la tercera fase, o *fase de agotamiento*, en la que se reproducen, con mayor intensidad, los fenómenos iniciales de la reacción de alarma, acaeciendo finalmente la muerte por agotamiento total de las defensas.

Enfermedades de adaptación

Aunque la reacción de estrés es, en principio, expresión de las funciones adaptativas del organismo, puede, en determinadas circunstancias, causar o favorecer, por sí misma, la instauración de procesos patológicos, para los que Selye ha propuesto el nombre de enfermedades de adaptación. Estas alteraciones se relacionan con la fase de alarma o con la fase de agotamiento del síndrome general de adaptación, y ejemplos típicos de ellas son la úlcera péptica y la cardiopatía isquémica. Las ulceraciones de la mucosa gástrica y duodenal, incluidas por Selye en su tríada original, ya habían sido observadas en situación de estrés por otros médicos, como Curling. Estas lesiones parecen estar relacionadas con una hipersecreción de pepsinógeno, que acompaña a la elevación de ACTH, característica de la situación de estrés. La vasoconstricción de la mucosa gástrica, consecutiva a la estimulación simpática generalizada descrita por Cannon, también contribuye a la formación de úlceras gastro-duodenales.

La cardiopatía isquémica es un buen ejemplo no solamente de enfermedad de adaptación, sino también, del concepto de pluricausalidad de la enfermedad. En estudios experimentales, Selye ha demostrado cómo la necrosis por isquemia del músculo cardíaco se produce por una combinación de hipokalemia, hiperlipidemia y aumento de la demanda cardíaca, fenómenos todos ellos característicos de la reacción del estrés. La modificación de alguno de estos factores puede evitar o paliar los efectos del estrés sobre el miocardio, y así Selye ha conseguido reducir la importancia de lesiones miocárdicas en animales estresados simplemente con administración de cloruro potásico.

El punto central de la teoría de Selye es la inespecificidad de la respuesta, que él postula como uniforme para todos los estímulos estresantes, del orden que sean. Mason (1971) ha puesto en entredicho esta concepción, demostrando experimentalmente que diferentes circunstancias estresantes evocan diferentes respuestas endocrinas. Así, por ejemplo, mientras que el estrés calórico por enfriamiento evoca aumento de los 17-hidrocorticoides urinarios, el calentamiento produce una reacción contraria, con disminución de la excreción de 17-hidrocorticoides, a pesar de que la teoría de Selye predice que los efectos sobre el eje hipofisarioadrenal habrían de ser los mismos.

Quizá la transcripción resumida de un protocolo experimental de Mason ayude a comprender la discrepancia de resultados:

La privación de alimentos puede considerarse como un estímulo estresante, ya que exige un esfuerzo de la capacidad de adaptación del organismo. En un primer estudio sobre la reacción de estrés al ayuno, dos monos fueron privados de comida (pero no de agua) durante tres días, mientras sus compañeros que servían de control eran alimentados normalmente. Conforme cabía predecir según

la teoría del estrés de Selye, los dos monos en ayuno presentaron elevación marcada de los 17-OH-corticoides urinarios. Sin embargo, varios factores, independientes de la privación de alimento en sí, pero relacionados con la situación de ayuno, parecieron contaminar la experiencia. En un segundo estudio se intentó controlar esos factores, apartando a los dos monos estudiados de los demás, y suministrándoles bolas de celulosa coloreadas y edulcoradas, sin valor alimenticio. Se eliminaron así dos posibles fuentes de estrés emocional: Las molestias causadas por los otros monos, no debilitados por el ayuno, y la sensación desagradable de vacío en el tracto digestivo, manteniendo en cambio el estrés original de privación alimenticia. En estas condiciones, no se observó modificación de la excreción de 17-OH-corticoides.

Mason afirma que la activación de la corteza suprarrenal es secundaria a la reacción psicológica del sujeto frente a un estímulo desagradable, y no necesariamente al estímulo en sí. Según él, los fenómenos endocrinos descritos por la Escuela de Montreal se explican por la contaminación sistemática de sus experimentos por el estrés emocional, y no por la existencia de una reacción inespecífica y general a toda injuria o exigencia sobre el organismo.

La crítica de Mason no invalida los resultados de Selye, sino que los sitúa bajo una nueva luz, destacando la importancia de factores emocionales en la respuesta de estrés. Es la interpretación de un estímulo como nocivo lo que determina la activación del eje simpático-meduloadrenal, descrita por Cannon, y la del eje hipofiso-corticoadrenal, descrita por Selye.

Mason introdujo también el estudio de múltiples respuestas hormonales al estrés, diferenciando dos fases integradas y recíprocamente inervadas en la reacción psicoendocrina, caracterizada por una secuencia bifásica catabólicoanabólica en respuesta al estrés psicosocial. En la primera fase, aumenta la secreción de sustancias con actividad catabólica periférica, tales como cortisol, catecolaminas, y hormona tiroidea, suprimiéndose la producción hormonal anabólica (insulina, estrógenos, andrógenos...).

Durante la segunda fase, que normalmente se inicia cuando el estímulo psicológico deja de actuar, el grupo de hormonas catabólicas vuelve a sus niveles basales, mientras se restablece la secreción de las anabólicas, frecuentemente por encima de sus valores habituales.

CATECOLAMINAS Y ESTRÉS

Las catecolaminas desempeñan un papel esencial para la regulación general del organismo. Sus funciones a nivel central derivan de su empleo como neurotransmisor por grupos neuronales especializados en la regulación del comportamiento y de la secreción neuroendocrina. A nivel periférico, sus efectos más conocidos lo son sobre el sistema cardiocirculatorio y el metabolismo. La reacción catecolaminérgica periférica frente al estrés psicosocial consiste en un aumento de catecolaminas circulantes, liberadas por la médula suprarrenal, y en un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático.

Ya hemos visto cómo Cannon descubrió la hiperactividad del sistema simpático-adrenal inducida por el estrés, considerando que la intensidad del estrés podía ser medida por la intensidad de la respuesta adrenérgica. La médula de la glándula suprarrenal deriva de la cresta neural y es de hecho parte integral del sistema nervioso. Las células cromafines de la médula suprarrenal pueden considerarse como neuronas simpáticas especiales, con su correspondiente inervación preganglionar de fibra colinérgica larga, que en vez de emitir prolongaciones axónicas vierten su contenido catecolamínico directamente en la sangre circulante. Wurtman propone denominar a células de este tipo "transductores neuroendocrinos", porque realmente suponen una transición entre los sistemas nervioso y endocrino. Sin embargo, aunque por mucho tiempo se ha creído que el control neurogénico simpático es el único existente sobre las células cromafines de la médula suprarrenal, Wurtman y Axelrod han demostrado la existencia de un control hormonal, mediante la interacción funcional entre corteza y

médula suprarrenales. Así, la actividad del enzima feniletanolamina-n-metiltransferasa (PNMT) es aumentada por los glucocorticoides, elevando de este modo el ritmo de producción de catecolaminas. Kopin (1976) ha demostrado, por otra parte, que el enzima dopamin- β -hidroxilasa (DBH) aumenta en la médula suprarrenal durante el estrés por estímulo tanto de los glucocorticoides como del ACTH. El enzima tirosin-hidroxilasa (TH), en cambio, sólo es influido por el ACTH, no teniendo los glucocorticoides ningún efecto apreciable sobre su actividad. La estimulación neurogénica simpática puede también aumentar la actividad de TH hasta tres veces sobre su nivel de estrés, siendo esta influencia un poco menor sobre el enzima DBH.

La elevación en la actividad de estos enzimas, resultante de una exposición relativamente corta al estrés, puede durar varios días. En animales entrenados a hacer frente a un estrés específico, la repetición del mismo lleva a una rápida y sostenida elevación de la actividad enzimática y del nivel de catecolaminas plasmáticas. De la misma manera que la secreción de la corteza suprarrenal puede cesar tras un estrés prolongado al llegar a la fase de agotamiento descrita por Selye, en el síndrome general de adaptación, la producción de catecolaminas también puede decaer durante la exposición a un estrés intenso y prolongado. Cuando esto sucede, la resistencia al estrés ha llegado al límite, y si se prolonga sobreviene la muerte. La habituación previa a un estrés específico aumenta la capacidad para soportarlo en exposiciones posteriores, siendo más eficaz, a efectos de entrenamiento, la exposición repetida a un estrés intenso pero de corta duración, que la exposición continuada a un estrés de mediana o pequeña intensidad.

LEY GENERAL DEL ESTRÉS

Paradójicamente, la ausencia o disminución brusca de estímulos puede ser, en sí misma, estresante. Sin llegar a los extremos de la privación sensorial absoluta, Tygranyan ha demostrado este principio, manteniendo a un grupo de voluntarios en reposo en cama durante siete semanas. Aunque en la primera semana se produjo una ligera disminución de catecolaminas y corticoides circulantes, los niveles de adrenalina iniciaron un ligero aumento en la segunda semana, y todas las hormonas de estrés se elevaron notablemente a partir de la mitad del estudio. La conclusión de los investigadores fue que, una vez satisfechas las necesidades de descanso de los sujetos (soldados del ejército ruso en período de entrenamiento, en este caso) el reposo absoluto constituye una situación de estrés más importante que el ejercicio moderado.

Como veremos más adelante, parece que el organismo está preparado para encontrar un cierto grado de estimulación ambiental, y que a niveles superiores o inferiores al idóneo es necesario un esfuerzo extra para mantener el funcionamiento adecuado de los procesos fisiológicos.

Combinando las teorías de Cannon y Selye, González de Rivera ha formulado la siguiente *Ley General del Estrés*: "Cuando la influencia del ambiente supera o no alcanza las cotas en las que el organismo responde con máxima eficiencia, éste percibe la situación como peligrosa o desagradable, desencadenándose una reacción de lucha-huida, y/o una reacción de estrés, con hipersecreción de catecolaminas y cortisol". Hans Selye reconoce implícitamente esta interpretación, cuando introduce los conceptos de "eustress" y "distress", correspondiéndose el primero con la respuesta a la estimulación idónea, y el segundo con la respuesta a la estimulación excesiva o insuficiente.

ESTRÉS PSICOLÓGICO

Junto al concepto de estrés biológico, definido por Selye, otros autores se han preocupado de deslindar lo que se ha dado en llamar "estrés psicológico", que Engel (1962) define de la siguiente manera: "Todo proceso, originado tanto en el ambiente exterior como en el interior de la persona, implica un apremio o exigencia sobre el organismo, y cuya resolución o manejo requiere el esfuerzo de los mecanismos psicológicos de defensa, antes de que sea activado ningún otro sistema".

En un intento de englobar ambos enfoques, biológico y psicológico, que son, en definitiva aspectos parciales de un proceso vital único, hemos definido el "*estrés vital*" como "conjunto de modificaciones en el funcionamiento basal del organismo, directamente atribuibles a la eliminación, o adaptación a estímulos nocivos o peligrosos, reales o imaginarios".

Trauma psíquico

El concepto de trauma psíquico, desarrollado desde un campo muy distinto, ha terminado por converger con el del estrés. Utilizado por Breuer y Freud en 1893 para explicar la génesis de la neurosis histérica, fue entonces definido como "toda experiencia evocadora de emociones desagradables, tales como pánico, angustia, vergüenza o dolor físico". Posteriormente, esta definición fue elaborada y expresada en términos más generales: en el sentido de que "Una experiencia es traumática cuando, en un corto lapso de tiempo, produce una sobrecarga de excitación neuronal que no puede ser disipada de la manera habitual, dando como resultado alteraciones permanentes en la distribución de la energía psíquica" (Freud, 1916). Con ligeras variantes y adaptaciones, la concepción freudiana del traumatismo psíquico es todavía válida, aunque es ampliamente reconocido que traumas mínimos, incapaces de desbordar aisladamente los mecanismos psicológicos de defensa, pueden conducir a efectos patógenos si se acumulan o actúan repetida e insistentemente. El paralelismo con el estímulo estresante es tan marcado, que podemos definir el trauma psíquico como todo estímulo que exige un esfuerzo de los mecanismos psicológicos de defensa, o como el estímulo específico desencadenante de la reacción de estrés psicológico.

En ocasiones, una circunstancia traumática puede no ejercer efectos inmediatos, provocando sin embargo una intensa reacción tardía. Este fenómeno, o *trauma retrospectivo*, obedece a dos tipos fundamentales de mecanismos. El primero, y más simple, consiste en la retención en la memoria de un suceso cuyo verdadero significado no es comprendido hasta mucho más tarde, adquiriendo entonces su cualidad traumática. Un ejemplo típico es el del soldado que en situación de completa seguridad, experimenta una reacción de pánico al enterarse de que un terreno que había atravesado estaba minado. Cuando actúa el segundo mecanismo, sería quizá más propio aplicar la expresión "trauma retardado" en lugar de trauma retrospectivo. En realidad, los efectos del trauma en este caso son inmediatos, evocando una intensa acción defensiva del organismo desde el primer momento. Sin embargo, al consistir esta defensa en represión masiva de la calidad traumática del evento, no hay manifestaciones aparentes de estrés, excepto un cierto aire distraído e indiferente, que en su grado extremo es fácilmente reconocible como patológico. Las representaciones mnémicas de la experiencia permanecen encapsuladas fuera de la consciencia, hasta que un fallo en los mecanismos de represión enfrentan al sujeto bruscamente con los aspectos traumáticos reprimidos. Es éste el caso de ciertas reacciones de duelo, que se presentan intensamente muchos años más tarde, cuando la reacción inmediata había sido mínima o ausente. Es también frecuente, en el caso de accidentes o riesgo grave de muerte, que el sujeto no reaccione emocionalmente en el momento sino después de un cierto lapso de tiempo, sirviendo aquí el mecanismo descrito una función protectora.

Trauma negativo. Para el desarrollo normal de la personalidad es precisa la existencia de ciertas circunstancias típicas, que actúen en momentos claves de este desarrollo. La conspicua ausencia de una de tales experiencias constituye un evento traumático que podemos calificar de negativo, consistiendo el trauma, no en la hiperexcitación de los mecanismos propios del aparato psíquico, sino en la ausencia o deficiente formación de canales que orienten la descarga de determinada pulsión.

Estímulo simbólico

En seres dotados de memoria, un estímulo puede ejercer su influencia indirectamente, evocando el recuerdo de otro estímulo anterior.

Un estímulo simbólico no es activo por sí mismo, sino en función de aquello que representa o con lo que se asocia. En el hombre, una inmensa mayoría de reacciones de estrés psicológico son desencadenadas por estímulos de este tipo.

Un estímulo mas o menos indiferente puede adquirir cualidad traumática en virtud de su similitud o asociabilidad con otra circunstancia naturalmente estresante. Esta asociación puede también efectuarse por mera contigüidad temporal o espacial, según un mecanismo bien conocido de reflejos condicionados.

Una gran variedad de circunstancias ambientales, sociales e interpersonales son susceptibles de evocar la reacción de estrés por estímulo simbólico. Lo que ordinariamente se conoce como *responsabilidad* es una de tales circunstancias. Así, el mero requerimiento a la preparación de un informe, eleva el ritmo cardíaco y la secreción de corticoides en ejecutivos, de manera análoga a lo que ha sido observado en pilotos de guerra antes de entrar en combate. En un estudio experimental clásico, Brady sometió a una pareja de monos a descargas eléctricas intermitentes que uno de ellos podía interrumpir, apretando una palanca. Este "mono ejecutivo", responsable único del bienestar de ambos, fue el que desarrolló mayores lesiones gastrointestinales en comparación con su compañero pasivo. Sin embargo, la total ausencia de responsabilidad puede ser, en sí misma, estresante, mientras que un cierto *grado de control* sobre las circunstancias disminuye el grado de estrés inducido por éstas. Weiss repitió el experimento de Brady con ratas, introduciendo una importante modificación: la rata ejecutiva era prevenida por una señal segundos antes de la descarga eléctrica, pudiendo así evitarla a tiempo pulsando la palanca. En estas circunstancias, los efectos nocivos del estrés resultaron ser menores en la "rata ejecutiva", quizás porque su compañera indefensa sufría el estrés adicional de la incertidumbre.

En seres humanos, se observaron resultados similares, con reducción de la reacción de estrés al tener el sujeto acceso a los mecanismos de control del estímulo estresante, incluso cuando su dominio de los mismos no llega a ser total, o es meramente ilusorio. Este efecto se ve influido por la orientación básica del individuo en cuanto al control, siendo tanto más marcado cuanto mayor es su hábito o deseo de controlar sus circunstancias. Sujetos que no se consideran en absoluto capaces de controlar su ambiente pueden incluso mostrar el efecto opuesto: incremento de la reacción de estrés al responsabilizarlos del control de un estímulo estresante.

Las relaciones interpersonales, o mejor, la intensidad de la interacción, puede ejercer un poderoso efecto estresante, siendo la mera presencia de otros con los que relacionarse, suficiente para que aumente la excreción de 17-OH-corticoides. Según Mason, la elevación del nivel de corticoides no está relacionada con un estado afectivo específico, sino que puede considerarse como un índice relativamente inespecífico de activación emocional e interacción con el medio. La secreción de catecolaminas si parece tener mayor especificidad, con tendencia al aumento de noradrenalina cuando una situación estresante contiene elementos conocidos y evitables, predominando en cambio el de adrenalina cuando la situación es impredecible o incontrolable. Esta secreción diferencial de catecolaminas ante el estrés concuerda con los estudios clásicos de Elmajdian, en los que se muestra como afectos agresivos, susceptibles de ser movilizados cuando la situación estresante es atacable, se acompañan de mayor producción de noradrenalina, mientras que la angustia, propia de una situación impredecible, se acompaña de una mayor secreción proporcional de adrenalina.

ESTRÉS Y CAMBIOS VITALES

La introducción de nuevas variables en una actividad habitual se acompaña de aumentos transitorios en la actividad de la corteza suprarrenal, que aparecen más en relación con la novedad de esos elementos que con la dificultad que entraña su manejo. De hecho, una reacción transitoria de estrés puede observarse incluso cuando los elementos añadidos facilitan la tarea. En un estudio de

gran envergadura, controlando variables tales como dieta, edad de los padres, hábito de fumar y beber, etc., Kiritz ha puesto de manifiesto que las personas con tendencia a cambios de residencia y de trabajo tienen una incidencia de insuficiencia coronaria hasta tres veces superior que sujetos más estables (Kiritz, 1974). Esta influencia de los cambios vitales en la salud no se limita a las llamadas "enfermedades de estrés", sino que las exigencias de la adaptación a nuevas condiciones psicosociales parecen de tal manera sobrecargar las defensas generales del organismo, que prácticamente cualquier trastorno de tipo médico o psiquiátrico, tiene mayores posibilidades de presentarse tras un período de intenso estrés psicosocial. Desde hace 15 años, Holmes y Rahe han investigado extensamente sobre la influencia de los cambios y "acontecimientos vitales" en el estado de salud, introduciendo una nueva metodología para la cuantificación del estrés psicosocial. Según Holmes y Rahe, pequeñas situaciones de estrés pueden acumularse, hasta llegar a producir efectos similares a los de un estrés único intenso. Estos autores han elaborado una escala de posibles sucesos que requieren un reajuste vital, asignando un valor relativo a cada uno de ellos, según su importancia. La baremación del valor correspondiente a los acontecimientos sufridos durante cierto período de tiempo determina la carga de estrés psicosocial. Los estudios de adaptación de la escala de Holmes y Rahe en nuestro medio demuestran su aplicabilidad transcultural, poniendo de manifiesto, sin embargo, la influencia de las peculiaridades socioculturales en la valoración de los diferentes acontecimientos estresantes. La mayor predisposición a enfermar que presentan los individuos con mayor acúmulo de estrés psicosocial, medido con los diferentes instrumentos de cuantificación de acontecimientos vitales, se ha denominado "efecto acontecimientos vitales". Junto a estos factores externos de estrés, es preciso considerar también los factores internos de estrés, que se definen como "las variables propias del individuo directamente relacionadas con la respuesta de estrés y con la adaptación, defensa y neutralización de los factores externos de estrés". El Índice de Reactividad al Estrés (IRE), descrito por González de Rivera en 1981, es una variable típica del grupo de factores internos de estrés. El índice de reactividad al estrés se define como "El conjunto de pautas habituales de respuesta vegetativa, emocional, cognitiva y conductual ante situaciones percibidas como potencialmente nocivas, peligrosas y desagradables". Cuanto mayor es el índice de reactividad al estrés mayor es la vulnerabilidad del organismo al "efecto acontecimientos vitales". Inversamente, los sujetos con bajo índice de reactividad al estrés tienen mayor resistencia a la influencia de cambios y acontecimientos vitales y otras circunstancias estresantes.

BIBLIOGRAFÍA

- González de Rivera, J.L.** *Psicosomática*. En: Manual de Psiquiatría. JLG de Rivera, A. Vela, J. Arana, Ed. Karpos, Madrid, 1980.
- González de Rivera, J.L.** *El síndrome de estrés postraumático (SEPT)*. *Psiquis*, 1990, 11:289-298.
- González de Rivera, J.L.** *Factores de estrés y enfermedad médica*. *Actas Luso-Españolas de Neurología y Psiquiatría*, 1991, 19: 290-297.
- González de Rivera, J.L., de las Cuevas, C, Monterrey, A, Rodríguez-Pulido, F. y Gracia, R.** *Stress Reactivity in the General Population*. *European Journal of Psychiatry*, 1993, 7: 5-11.
- Valdés, M. y De Flores, T.** *Psicobiología del estrés*. Martínez Roca, Barcelona, 1990
- Valdés, M.** *Estrés y Psicopatología*. Monografías de Psiquiatría, 3:5, Septiembre-Octubre 1991 (Jarpyo Editores, Madrid).