

Título: Carga Alostática



Autoras: Dra. Marina Despaigne Martínez. Especialista I grado en Medicina general Integral. Residente de II año en Geriátría y Gerontología. Facultad de Ciencias Médicas “Manuel Fajardo.

Dra. C. Elia Rosa Lemus Lago. Especialista de I grado en Geriátría y Gerontología. Especialista de II grado en Medicina general Integral. Profesor Titular Departamento de Clínicas. Investigador Titular.

Resumen:

La carga alostática involucra las modificaciones, con parámetros témporoespaciales rápidos y a largo plazo, que el organismo efectúa frente a situaciones (estresores) provenientes del medio externo para adaptarlo al cambio, evitando daños en el organismo y en sus diversas estructuras a todos los niveles de procesamiento. Cuando la respuesta adaptativa es insuficiente para alcanzar la homeostasis o resulta excesiva, los eventos que debieran llevar al estado normal se estabilizan en cambios plásticos desfavorables o mal adaptativos, que conforman los diversos estados de la sobrecarga alostática. Los sistemas alostáticos o adaptativos permiten responder a situaciones diversas no necesariamente fisiológicas, como mantenerse despierto, afrontar el hambre o ejercitarse. La alostasis es la capacidad para mantener la estabilidad ante el cambio. No obstante, la adaptación forzada de los parámetros fisiológicos tiene un costo denominado carga alostática.

Palabras clave: carga alostática, alostasis, estrés.

Introducción

Pese al desarrollo de la ciencia, la tecnología y los avances de la medicina actual, no es posible precisar con exactitud la frontera entre salud y enfermedad. Se han hecho esfuerzos teóricos y de investigación para establecer de manera consensuada los conceptos de **medio interno, homeostasis y alostasis**. En ellos aparecen siempre elementos constantes, que son factores determinantes de productos identificados como reserva funcional, la cual es producto de la suma y la conjugación de la reserva funcional de todas y cada una de las unidades biológicas que se integran de manera organizada para formar tejidos, órganos y sistemas.

A mediados del siglo XIX el médico francés Claude Bernard desarrolló el concepto de un medio interno relativamente estable. Como lo describió en su obra *La fixité du milieu intérieur (La constancia del medio interno)*, Bernard notó la estabilidad de varios parámetros fisiológicos, como la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca y la presión arterial durante sus estudios en medicina experimental. Se trata de una idea que aplicó a muchas de las observaciones experimentales de su época y fue tema de debate entre fisiólogos y médicos.¹

En 1929, el fisiólogo estadounidense Walter B. Cannon acuñó el término “homeostasis” para describir la regulación de este medio interno; la homeostasis es un estado en el que se mantiene “una condición similar”, también descrita como “un medio interno relativamente constante”. Según Cannon, la activación rápida de los sistemas homeostáticos, sobre todo de lo que llamó el sistema simpático-adrenal, mantiene el ambiente interno al producir ajustes compensatorios que incrementan la probabilidad de supervivencia.¹

En esta Revisión Bibliográfica se intenta abordar los conceptos de homeostasis, alostasis y carga alostática por diferentes autores; presentando una introducción a los mecanismos que emplea el organismo como defensa y respuesta ante estímulos que generan cambios en el organismo con el fin de mantener el equilibrio interno entre procesos.

Objetivo General

- ❖ Explicar los conceptos de homeostasis, alostasis y carga alostática.
- ❖ Describir los diferentes puntos de vista de varios autores sobre carga alostática.

Metodología

Para la realización de esta Revisión Bibliográfica se utilizaron buscadores on-line y páginas web asociadas a la investigación y el campo de la medicina como es el caso de Pubmed, Intramed, Infomed; revistas de Información Científicas Gador entre otras y libros relacionados con el tema.

Se revisaron 24 bibliografías de las cuales la mayoría data de los últimos 6 años.

Desarrollo

El ser humano como organismo vivo, está permanentemente expuesto a cambios en el medio interno (cuerpo físico) y en el medio externo (medio ambiente). El término homeostasis se aplica a la habilidad de un organismo vivo para mantener la estabilidad a través del cambio permanente. En un sentido estricto del término, la homeostasis se refiere a un limitado número de componentes del medio interno que son esenciales para la vida, y deben mantenerse en un estrecho rango para mantener la supervivencia. Tal es el caso del PH, de la temperatura corporal y la tensión de oxígeno. Para ello el organismo se sirve de la función cardiovascular (presión arterial, la frecuencia cardíaca), del sistema inmunológico (celular y humoral) y de la liberación de mediadores químicos (hormonas y neurotransmisores). El término alostasis se refiere a este segundo grupo de sistemas involucrados en mantener la homeostasis, que si bien pueden operar en un rango más amplio permitiendo la adaptación del organismo, también pueden contribuir a la enfermedad cuando estos sistemas se producen en forma insuficiente o bien en exceso.^{2, 3, 4}

El concepto de alostasis fue introducido por Sterling y Eyer en 1988 para referirse a los cambios en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca, frente a las demandas de la experiencia diaria, y frente a los cambios fisiológicos de los diferentes momentos del día.

Estos cambios se producen en condiciones normales y en condiciones patológicas como por ejemplo en la hipertensión arterial.^{1, 5, 6}

Actualmente, se considera la alostasis como un proceso activo que involucra un complejo sistema autorregulado, mediante el cual el organismo responde a los cambios diarios (por ejemplo despertarse, realizar actividad física, enfrentarse a situaciones de la vida como el ruido, el hambre, los cambios térmicos, las infecciones, etc.).¹

Mediante el mecanismo de alostasis, el sistema nervioso central comanda al sistema nervioso autónomo, al HHA, (eje hipotálamo hipofiso-adrenal), y a su vez al sistema cardio-respiratorio, metabólico e inmunológico, con el objetivo de proteger al cuerpo de los cambios (estrés interno y externo) y mantener la homeostasis.^{1, 5}

El término carga alostática (CA) ha sido ampliamente empleado para cuantificar y medir los diferentes y sucesivos parámetros que el organismo se ve forzado a modificar para adaptarse a las diferentes situaciones, ya sean cambios físicos y/o psicosociales, y del medio ambiente.¹

La carga alostática implica las numerosas serie de modificaciones, con parámetros témporo-espaciales rápidos y a largo plazo, que el organismo implementa frente a situaciones (estresores) provenientes del medio externo para adaptarlo al cambio, evitando daños en el organismo y en sus diversas estructuras a todos los niveles de procesamiento (células, tejidos, órganos y sistemas). Cuando la respuesta adaptativa es insuficiente para alcanzar la homeostasis o resulta excesiva, los eventos que debieran llevar al estado normal se estabilizan en cambios plásticos desfavorables o mal adaptativos, que conforman los diversos estados de la sobrecarga alostática (distrés) y sus manifestaciones en el sistema nervioso central (ansiedad, depresión), el sistema inmune y endócrino y el aparato cardiovascular, que conforman los supersistemas y sus respectivos componentes estructurales y funcionales.^{1, 5}

La carga alostática representa a los diferentes sistemas involucrados en la respuesta alostática y que deben ser activados en tiempo y forma para permitir una adaptación efectiva, pero también deben ser inactivados en adecuado tiempo y forma para evitar daños en el organismo y en los sistemas involucrados en la alostasis.^{1, 5}

Los principales sistemas responsables de desencadenar la respuesta alostática son el sistema nervioso autónomo simpático y el eje hipotálamohipofisario adrenal (HHA), siendo sus principales mediadores las catecolaminas; noradrenalina (liberada por los nervios periféricos), y la adrenalina (médula adrenal), y las hormonas; corticotrofina y cortisol (liberados por la hipófisis y por la corteza adrenal respectivamente). Estos sistemas se activan en forma simultánea, y se inactivan en condiciones normales cuando la situación de cambio y/o peligro se extingue. Sin embargo, si la inactivación es ineficiente, y el organismo continúa expuesto a altos niveles de catecolaminas y corticoides, se genera una situación de sobrecarga alostática, con consecuencias patológicas.^{1, 2}

McEwen describe diferentes tipos de carga y respuesta alostática. En la respuesta alostática normal, el estresor induce una respuesta fisiológica, esta llega a su máximo, se mantiene durante un período, y luego retorna al nivel basal (recuperación).^{1, 2}

En las situaciones de sobrecarga alostática, los estímulos repetitivos con múltiples estresores podrían inducir respuestas no adaptativas. Si el estímulo estresor es prolongado (estrés crónico), los cambios fisiológicos se mantienen en el tiempo, y no retornan a los niveles basales, provocando hiperactividad y/o funcionamiento inadecuado de los sistemas regulatorios (por ejemplo, glucocorticoides, citoquinas, etc.) Las citoquinas producidas en aumento, serían las responsables de generar predisposición a determinadas patologías (por ejemplo, las enfermedades autoinmunes).^{1, 2}

Los corticoides suprarrenales juegan un papel fundamental en la alostasis, carga alostática y resiliencia mediante acciones rápidas que ocurren sin intervención de los genes o por acciones genómicas luego de su unión a receptores altamente sensibles como el receptor de mineralocorticoides (MR) o menos sensibles, como el receptor de glucocorticoides (GR). Los mineralocorticoides y glucocorticoides localizados en la región cerebral conocida como el hipocampo y los glucocorticoides localizados en el hipotálamo e hipófisis actúan en forma coordinada regulando la respuesta temporal al estrés. El exceso de corticoides circulantes o el estrés oxidativo que prima en el sistema nervioso patológico o los cambios degenerativos del hipocampo por envejecimiento, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, hipertensión, entre otras, modifican el sistema de freno que imponen los mismos corticoides sobre los centros nerviosos e hipófisis. La falla del freno

produce la sobre activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA), originando variadas neuropatologías orgánicas y psiquiátricas. Para subsanar estos inconvenientes, la farmacología brinda una respuesta paliativa. Se han desarrollado antagonistas del glucocorticoide que inhiben estos receptores, constituyéndose en potenciales agentes terapéuticos para las patologías relacionadas con la respuesta exagerada al estrés.^{7, 8, 9, 10}

Las consecuencias nocivas de la sobrecarga alostática se manifiestan principalmente en los órganos o sistemas blancos, que a la vez son los responsables de responder a las demandas del organismo para mantener la homeostasis. Estos órganos son el cerebro, el sistema endócrino y metabólico, el sistema cardiovascular y el sistema inmunológico.¹

El cerebro es el órgano central de respuesta al estrés y es vulnerable pero resistente; se comunica recíprocamente con el resto del cuerpo. Este punto de vista explica los conceptos de alostasis y carga alostática, ya que afectan epigenéticamente los procesos neuronales y sistémicos a lo largo del ciclo vital.^{11, 12, 13}

Las experiencias estresantes pueden precipitar trastornos psiquiátricos mayores como la esquizofrenia, enfermedad bipolar, trastornos de ansiedad o depresión mayor. El cerebro percibe y determina qué es amenazante y elabora las respuestas fisiológicas y conductuales para responder al estresor que no solo promueven la adaptación (alostasis) sino que contribuyen a la fisiopatología (carga alostática) cuando esa respuesta genera sobreutilización de recursos y desregulación.^{11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18}

Según V Bruce y McEwen los comportamientos que promueven la salud son un componente esencial de la alostasis exitosa, junto con el sueño adecuado, la función circadiana normal y un metabolismo energético eficiente. Los comportamientos perjudiciales para la salud contribuyen a la carga / sobrecarga alostática.^{11, 13, 14, 15, 16}

La evidencia existente muestra que la alostasis se refiere a los múltiples procesos neuronales y sistémicos adaptativos y que promueven la supervivencia que se activan ante experiencias nuevas y potencialmente amenazadoras.^{11, 12}

La carga y sobrecarga alostática representan los grados de severidad de un efecto acumulativo en el cuerpo y el cerebro, que reconocen los mismos mediadores, cuando se

usan en exceso y se desregulan entre sí (p. Ej., demasiado cortisol o inflamación, insuficiente tono parasimpático o resistencia a la insulina), causan fisiopatología, particularmente si son sostenidos en el tiempo.^{11, 12}

Estos representan "estados alostáticos", estados de actividad desregulada en el cerebro y el cuerpo que pueden ocurrir durante el desarrollo de una enfermedad psiquiátrica y conducir a una sobrecarga alostática.¹¹

Los mecanismos de plasticidad cerebral alostática y las influencias hormonales alostáticas proporcionan a los adultos, así como al cerebro en desarrollo, una capacidad extraordinaria para adaptarse a través de la plasticidad estructural y funcional en respuesta a experiencias estresantes y de otro tipo, incluido el reemplazo neuronal, la remodelación dendrítica y el cambio de sinapsis.¹¹

El concepto de Cannon sobre la homeostasis nos explica que ante perturbaciones externas, cualquier organismo pone en marcha una serie de mecanismos fisiológicos y biológicos para conservar o mantener un medio interno constante y con muy poca variación. En términos metabólicos el concepto requiere que tanto la dirección como el flujo de las reacciones metabólicas sean reguladas de manera adaptativa. La homeostasis se rige por valores de ajuste que permiten la regulación de un rango muy estrecho de variabilidad y describe mecanismos que mantienen constantes una serie de variables controlables de las cuales depende la vida. En un mundo que cambia rápidamente, las respuestas de nuestro organismo al estrés son fisiológicamente las mismas desde hace millones de años. Nuestra supervivencia depende de que el estrés que padecemos, al intentar adaptarnos a una situación específica pueda ser controlado por mecanismos cerebrales, endocrinos, e inmunológicos. Mientras que en la homeóstasis la continuidad e idoneidad del medio se logra mediante la estabilidad, en la alostasis se logra mediante la inestabilidad y el cambio. Los mecanismos alostáticos son capaces de cambiar dentro de una cierta inestabilidad, a modo de amortiguadores biológicos, para que los sistemas homeostáticos permanezcan estables. Siguiendo con los amortiguadores, y para comprender el proceso, podríamos imaginar que conducimos una motocicleta a alta velocidad por una carretera con baches en muy malas condiciones. Para que no seamos

sacudidos, el carácter alostático de los amortiguadores absorberá las irregularidades del terreno y permitirá que permanezcamos estables.¹⁹

Esta metáfora puede servirnos para comprender la naturaleza del proceso donde la carga alostática es la carga adaptativa a los desafíos estresantes tanto físicos como psicológicos. Además, diremos que nuestro cerebro recibe información del cuerpo y del entorno en el que nos encontramos, procesando los datos de origen interno y externo para controlar y coordinar las respuestas fisiológicas y conductuales que nos permitan ajustar los desequilibrios producidos por cambios internos o externos. Estos ajustes promueven la adaptación. Los principales sistemas biológicos que promueven dicha adaptación según investigadores del Centro de Neurociencia Valfer son: el endocrino, el sistema nervioso autónomo, el intestinal, el inmunitario, el renal, etc. Las acciones de estos sistemas se encuentran moduladas por factores genéticos, por la experiencia previa acaecida en periodos críticos del desarrollo, por la historia anterior de la persona y por el estado psicológico y cognitivo actual. Las respuestas alostáticas más comunes comprometen al sistema nervioso simpático (parte del sistema nervioso autónomo) y al sistema neuroendocrino, liberando catecolaminas (adrenalina, noradrenalina, y dopamina), y cortisol respectivamente. La posterior inactivación hace que estos mecanismos adaptativos vuelvan a sus respectivos niveles basales. Por lo tanto, la homeostasis y la carga alostática son una especie de eslabón para la protección y la supervivencia al estrés agudo, y sirven para llamarnos la atención sobre las consecuencias adversas que pueden surgir si persiste el estrés agudo y se convierte en crónico. Así, si la inactivación alostática es ineficiente, se producirá una exposición excesiva a las hormonas del estrés durante un prolongado periodo de tiempo. Si la respuesta alostática al estrés es activada repetidamente, o si no se puede desactivar de forma adecuada al final de un hecho estresante, esta se vuelve casi tan nociva como los propios agentes estresantes, con lo que la respuesta fisiológica mantenida, provocará síntomas físicos como: frecuentes dolores de cabeza, tensión y dolor en los músculos (cuello, espalda y pecho), molestias en el pecho, fatiga frecuente, elevada temperatura corporal, desórdenes estomacales e intestinales, insomnio, pesadillas, sequedad en la boca y garganta. Un amplio porcentaje de las enfermedades asociadas al estrés son trastornos derivados de una excesiva y prolongada respuesta al estrés, sin la posibilidad

de desactivar los procesos alostáticos. Si no se puede desactivar la respuesta al estrés puede llevarnos a problemas de salud ya que se afecta el sistema inmunitario, e incluso llevarnos a problemas de salud más serios. Así, investigadores como Segerstrom Miller (2004) consideran que el Sistema inmunológico es, precisamente, el principal mediador en la relación estrés-enfermedad. Por tanto, estar sometido a situaciones de estrés, de tensión emocional y física durante periodos de tiempo prolongado, puede debilitar de tal forma las defensas del sistema inmunológico que hace que la persona sea más vulnerable a padecer enfermedades físicas y/o psicológicas, que pueden llegar a ser graves.¹⁹

Los agentes estresantes psicológicos y sociales crónicos, son una creación relativamente reciente del ser humano ya que se experimentan emociones intensas. Podemos decir que el cerebro es un órgano clave en la respuesta al estrés (en tanto que la regula); pero esta respuesta de estrés puede modularse por un conjunto de variables cognitivas y personales de los sujetos, por ello, la respuesta alostática de un ser humano ante un factor estresante no es siempre la misma. De esta forma, Kirschbaum sugiere que existen diferentes fuentes que explican esta variabilidad como: la personalidad, el género, la genética, el estilo de vida, los patrones biológicos de respuesta, así como el riesgo social en el adulto mayor.¹⁹ El cual es un constructo que se refiere a las dimensiones sociales que lo pueden hacer vulnerable desde el punto de vista social, al no tener cubiertas las necesidades básicas como ser social dentro del ámbito en que se desenvuelve. Los factores sociales son importantes determinantes de la salud, ya que imponen cambios a nivel fisiológico para tratar de adaptarse (alostasis) a situaciones que causan estrés. Por el contrario, si la adaptación es ineficiente se produce la carga alostática que afecta la salud y el bienestar de los adultos mayores. Esta carga alostática es el “uso y desgaste” del cuerpo, que se debe a la continua activación e inactivación de las respuestas fisiológicas a los estímulos estresores del entorno. La carga alostática está asociada a una muerte temprana en los adultos mayores, ya que afecta el funcionamiento normal de todos los aparatos y sistemas del cuerpo humano. El sistema cardiovascular es el que presenta los primeros cambios, lo cual hace que aparezcan los signos y síntomas iniciales de enfermedad. Con el paso del tiempo, estos signos y síntomas avanzan hasta causar complicaciones cardiovasculares que dejan secuelas en la salud de la persona o terminan

en la muerte. Algunos autores plantean que la carga alostática, es el resultado de los factores sociales de riesgo como las relaciones familiares disarmónicas, las condiciones generales del entorno en función de poca accesibilidad a servicios públicos y privados, inseguridad del vecindario, grandes distancias de los servicios, malas condiciones de la vivienda y falta de apoyo de la red social a los que se encuentra sometido el adulto mayor.^{20, 21, 22, 23, 24}

Conclusiones

Podemos concluir diciendo que:

- La homeostasis es la habilidad de un organismo vivo para mantener la estabilidad a través del cambio permanente.
- La alostasis es un proceso activo que involucra un complejo sistema autorregulado, mediante el cual el organismo responde a los cambios diarios.
- La Carga alostática implica las numerosas serie de modificaciones, con parámetros témporo-espaciales rápidos y a largo plazo, que el organismo implementa frente a estresores provenientes del medio externo para adaptarlo al cambio, evitando daños en el organismo y en sus diversas estructuras a todos los niveles de procesamiento.

De manera general la mayoría de los autores que se revisaron para la realización de esta Revisión Bibliográfica coinciden con la terminología presentada anteriormente sobre los conceptos de homeostasis, alostasis y carga alostática.

Bibliografía

1. Hernandez L, Camargo G, Hernandez A. Homeostasis Alostatica. Farmacología General. San Juan: 2013
2. Luciana D'Alessio, José Bonet, Mariana Suárez-Bagnasco, Pedro Forcada. Carga Alostatica. Se consigue en: https://docplayer.es/57771653-Carga-alostatica-1-carga-alostatica-indd-1-28-06-21-20-p-m.html#show_full_text

3. Domínguez J.C. Carga alostática, estrés y soluciones. National Geographic en español.
4. SOUSA, Maria Bernardete Cordeiro de; SILVA, Hélderes Peregrino A. and GALVAO-COELHO, Nicole Leite. Respuesta al estrés: I. Homeostasis y teoría de la alostasis. *Estud. psicol. (Natal)* [online]. 2015, vol.20, n.1, pp.2-11. ISSN 1678-4669. <https://doi.org/10.5935/1678-4669.20150002>
5. D'Alessio L. Resiliencia, mecanismos neurobiológicos. Información Científica Gador, 2009. Editorial Polemos, Buenos Aires. <http://www.gador.com.ar>
6. Zieher Luis María. De la neurona a la mente: natura-nurtura en la conformación temprana del fenotipo conductual. *Psicofarmacología* 2007; 43; 9-15.
7. Nicola AF. Mecanismos neuroendocrinos de respuesta durante el estrés y la carga alostática. *Ciencia e Investigación* 2015 feb. Se consigue en: <http://hdl.handle.net/11336/3057>
8. Baglietto-Vargas D., Medeiros R.,Martinez-Coria H., LaFerla F.M., Green K.N.(2013) Mifepristone alters amyloid precursor protein processing to preclude amyloid beta and also reduces tau pathology. *Biol Psychiatry*. 74,357-336.
9. Chen J., Gomez-Sanchez C.E., Penman A., May P.J., GomezSanchez E. (2014) Expression of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in preautonomic neurons of the rat paraventricular nucleus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 306, R328-340.
10. Yau J.L., Seckl J.R. (2012) Local amplification of glucocorticoids in the aging brain and impaired spatial memory. *Front Aging Neurosci*. 29,4-24.
11. Estrés y cerebro. Situaciones estresantes y capacidad de adaptación. Homeostasis vs alostasis. Blog Centro de Neurociencias Valfer. 2017 Se encuentra en: <http://centropsicomedicovalfer.com/estres-y-cerebro-situaciones-estresantes-y-capacidad-de-adaptacion-homeostasis-vs-alostasis>
12. Morales A, Salazar B, Alonso K. Factores de riesgo social y carga alostática en el adulto mayor: propuesta de un modelo. *ResearchGate* 2014 Jun.
13. Casanova, Santiago E., García Lourdes M. (2008) "Factores estresores y estado de salud del adulto mayor de una casa hogar". *Desarrollo Científico de Enfermería*, vol. 16, N° 4, 163-167.

14. Corral, Victor, Lhor, Iván, Torres, Lorenia, Acuña, Arturo, Velardes, Sheila, Ayala, Dora, Peña, Carlos E., Milan, Mariana (2011) "La influencia de la habitabilidad de la vivienda en los patrones de convivencia familiar", *Psicumex*, N° 2, 74-87.
15. Herazo, Yaneth, Domínguez, Regina (2010) "Percepción del ambiente y niveles de actividad física en adultos de un barrio de Cartagena", *Revista de Salud Pública*, vol. 12, N° 5, 744-753.
16. O'DONNELL, Christopher, ELOSUA, Roberto (2008). Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study, *Revista Española de Cardiología*, vol. 6, N° 3, 299-310.
17. V Bruce S. McEwen, PhD. El cerebro en el estrés. Allostasis y epigenética de la salud cerebral y corporal a lo largo de la vida *IntraMed* 2019 May.
18. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev.* 2007;87(3):873-904. PubMedGoogle ScholarCrossref
19. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med.* 1998;338(3):171-179. PubMedGoogle ScholarCrossref.
20. McEwen BS, Nasca C, Gray JD. Stress effects on neuronal structure: hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41(1):3-23. PubMedGoogle ScholarCrossref
21. Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology.* 2001;24(2):97-129. PubMedGoogle ScholarCrossref
22. SIIC Neuroscience and Biobehavioral Reviews 32(4):675-692, 2008
23. Kapczinski F, Vieta E, Post RM. Importancia del concepto de carga alostática en el trastorno bipolar. *IntraMed* 2008
24. *Jama/psychiatry.* 2017;74(6):551552. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0270 Allostasis and the Epigenetics of Brain and Body Health Over the Life Course. The Brain on Stress.