

Evaluación del estrés sistémico en pacientes sometidos a cirugía del tercer molar: uso del nivel de cortisol *in situ* como indicador

Assessment of systemic stress in patients undergoing third molar surgery: use of *in situ* cortisol levels as an indicator

Avaliação do estresse sistêmico em pacientes submetidos à cirurgia de terceiros molares: uso do nível de cortisol *in situ* como marcador

 Karina Huamán Mujica^{1,a},
 Vanessa Sofía Bermúdez
García^{2,a}

¹ Universidad Nacional de Trujillo,
Escuela de Posgrado. Trujillo, Perú.

² Universidad Peruana
Cayetano Heredia, Facultad de
Estomatología. Lima, Perú.

^a Doctora en Estomatología.

RESUMEN

Objetivo: Determinar los niveles séricos de cortisol en sangre *in situ* en pacientes sometidos a cirugía del tercer molar. **Materiales y métodos:** La población estuvo conformada por pacientes del Hospital Universitario-Docente de Chimbote, los cuales pasaron por criterios de inclusión y exclusión para su selección. La muestra constó de 30 pacientes, a quienes se les realizaron tomas de muestras de sangre en tres momentos (pre, intra y postoperatorio), para después analizarlas mediante la técnica de ELISA y determinar los niveles séricos de cortisol. Los valores fueron transferidos a una base de datos y procesados mediante análisis estadísticos descriptivos (media y desviación estándar) e inferenciales (Kruskal-Wallis y test de Tukey). **Resultados:** En el preoperatorio, se encontró que el 66,7 % (n = 20) de los pacientes presentaron niveles séricos de cortisol con valores normales (50-230 ng/mL), y el 33,3 % (n = 10) tuvo niveles mayores a 230 ng/mL. En el intraoperatorio, el 60,0 % (n = 18) presentó niveles séricos de cortisol mayores a 230 ng/mL; y en el postoperatorio, el 56,7 % (n = 17) presentó niveles séricos de cortisol mayores a 230 ng/mL. Asimismo, se reportó un incremento estadísticamente significativo de los niveles séricos de cortisol en el momento intraoperatorio ($285,53 \pm 108,00$ ng/mL) respecto al preoperatorio ($198,00 \pm 74,85$ ng/mL), el cual se mantuvo hasta el postoperatorio ($280,67 \pm 113,09$ ng/mL) sin presentar diferencias estadísticamente significativas. **Conclusión:** Se reportaron aumentos significativos en los niveles séricos de cortisol *in situ* debido a la alteración fisiológica asociada al trauma quirúrgico, los cuales se mantuvieron hasta el postoperatorio.

Palabras clave: cirugía bucal; cortisol; sistema endocrino.

Recibido: 15-07-2024

Aceptado: 08-05-2025

En línea: 30-06-2025



Artículo de acceso abierto

© Las autoras

Citar como:

Huamán K, Bermúdez VS. Evaluación del estrés sistémico en pacientes sometidos a cirugía del tercer molar: uso del nivel de cortisol *in situ* como indicador. Rev Estomatol Herediana. 2025; 35(2): 121-127. DOI: 10.20453/reh.v35i2.5647

ABSTRACT

Objective: To determine *in situ* serum cortisol levels in patients undergoing third molar surgery. **Materials and methods:** The study population consisted of patients from the University-Teaching Hospital of Chimbote (Hospital Universitario-Docente de Chimbote), who were selected based on inclusion and exclusion criteria. The sample consisted of 30 patients, from whom blood samples were taken at three different times (pre-, intra-, and post-operative) to determine serum cortisol levels using the ELISA technique. The values were transferred to a database and processed using descriptive statistical analysis (mean and standard deviation) and inferential analysis (Kruskal-Wallis and Tukey's tests). **Results:** Preoperatively, 66.7% (n = 20) of patients had serum cortisol levels within the normal range (50-230 ng/mL), while 33.3% (n = 10) had levels above 230 ng/mL. Intraoperatively, 60% (n = 18) of patients presented cortisol levels higher than 230 ng/mL, and postoperatively, this was observed in 56.7% (n = 17). A statistically significant increase in serum cortisol was found intraoperatively (285.53 ± 108.00 ng/mL) compared to preoperative values (198.00 ± 74.85 ng/mL), and this elevated level was sustained in the postoperative period (280.67 ± 113.09 ng/mL), although no statistically significant difference was observed between intra- and postoperative values. **Conclusion:** The present work reports significant *in situ* increases in serum cortisol levels due to the physiological alteration caused by surgical trauma, maintained until the post-operative period.

Keywords: oral surgery; cortisol; endocrine system.

RESUMO

Objetivo: Determinar os níveis séricos de cortisol no sangue *in situ* em pacientes submetidos à cirurgia de terceiros molares. **Materiais e métodos:** A população consistiu em pacientes do Hospital Universitário de Ensino de Chimbote (Hospital Universitario-Docente de Chimbote), que foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. A amostra consistiu em 30 pacientes, que foram submetidos à coleta de sangue em três momentos (pré, intra e pós-operatório), que foram então analisados usando a técnica ELISA para determinar os níveis de cortisol sérico. Os valores foram transferidos para um banco de dados e processados por análises estatísticas descritivas (média e desvio padrão) e inferenciais (Kruskal-Wallis e teste de Tukey). **Resultados:** No pré-operatório, 66,7% (n = 20) dos pacientes apresentavam níveis normais de cortisol sérico (50-230 ng/mL) e 33,3% (n = 10) tinham níveis superiores a 230 ng/mL. No intraoperatório, 60,0% (n = 18) apresentaram níveis de cortisol sérico superiores a 230 ng/mL; e no pós-operatório, 56,7% (n = 17) apresentaram níveis de cortisol sérico superiores a 230 ng/mL. Foi registrado um aumento estatisticamente significativo nos níveis de cortisol sérico no intraoperatório ($285,53 \pm 108,00$ ng/mL) em comparação com o pré-operatório ($198,00 \pm 74,85$ ng/mL), que foi mantido até o pós-operatório ($280,67 \pm 113,09$ ng/mL) sem diferenças estatisticamente significativas. **Conclusão:** Foram registrados aumentos significativos nos níveis de cortisol sérico *in situ* devido à alteração fisiológica associada ao trauma cirúrgico, que foram mantidos até o período pós-operatório.

Palavras-chave: cirurgia bucal; cortisol; sistema endócrino.

INTRODUCCIÓN

En la práctica clínica, todo proceso quirúrgico general y estomatológico supone una situación de estrés y un desafío generalizado para el organismo del paciente (1). Las cirugías de terceros molares son intervenciones generalmente realizadas en piezas dentales retenidas, impactadas, con enfermedad de caries dental o por motivos ortodónticos. Estas operaciones pueden provocar episodios de estrés que se manifiestan con signos y

síntomas como aumento de la frecuencia cardíaca, respiratoria y de la temperatura corporal, con procesos internos que, independientemente de la complejidad, generan un trauma tisular y una reacción inflamatoria que conduce a las defensas celulares al lugar de la noxa, alterando la homeostasis del sistema y liberando potentes mediadores que intentan recomponerla (2). Dichas respuestas se consideran normales en tanto se activa un conjunto coordinado de sistemas (neuroendocrino, metabólico e inmunológico), que logran un

estado de alerta constante y próxima recomposición de la homeostasis, cuyo éxito dependerá de la rapidez y adecuación de la respuesta (3-5). Así pues, todos los eventos ocurridos y percibidos como estresantes por el organismo, sean exógenos o endógenos, generan una depresión en el sistema inmunológico, incrementando la probabilidad de enfermedades y el riesgo de complicaciones. Este aspecto es sumamente relevante en la búsqueda de mejorar la calidad de vida de los pacientes (1, 5-7).

En este contexto, uno de los indicadores de estrés en pacientes es la hormona cortisol. Los reportes de su uso en saliva, como marcador del estrés en cirugías del tercer molar (tanto en el pre como en el postoperatorio), mencionan las limitaciones evidentes asociadas a la dificultad de lograr un registro óptimo durante la cirugía, debido a la manipulación de la saliva que se contamina con contenido hemático (8). Ante esta problemática, el presente estudio tuvo como objetivo cuantificar el estado de estrés del paciente que se somete a cirugía del tercer molar, a través de los niveles séricos del cortisol en sangre, en los diferentes momentos del procedimiento quirúrgico (pre, intra y postoperatorio), con el fin de evidenciar la respuesta fisiológica del paciente.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio fue de tipo cuasiexperimental. Recibió la aprobación de un Comité de Ética Institucional y se obtuvieron las autorizaciones correspondientes antes de su realización en el Hospital Universitario-Docente de Chimbote (Nuevo Chimbote, Santa, Perú) durante el período 2015-2016. La población incluyó a pacientes que acudieron al servicio de odontología para someterse a cirugía de terceros molares debido a retención, impacto, caries dental avanzada o necesidades ortodónticas. El diseño metodológico consideró como variable independiente los momentos pre, intra y postoperatorio, y como variable dependiente los niveles de cortisol en sangre obtenidos mediante ELISA, que establece un rango de valores normales de 50-230 ng/mL (9).

Se definió una muestra intencional, no probabilística, de 30 pacientes, quienes, tras recibir una sesión informativa detallada, aceptaron participar voluntariamente mediante la firma de un consentimiento informado. Este documento, elaborado conforme a los principios de la Declaración de Helsinki, incluyó: objetivos del estudio, procedimientos detallados (extracción sanguínea y tiempos de muestreo), beneficios esperados, riesgos potenciales y derecho a retirarse del estudio en cualquier momento sin consecuencias adversas.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: personas entre 18 y 40 años, de ambos sexos, con planeación de extracción dental de pieza íntegra, sin tratamientos

hormonales activos y con signos vitales estables. Por otro lado, se establecieron como criterios de exclusión a pacientes con diagnósticos previos de hipertensión arterial, diabetes mellitus, alteraciones hormonales o intervenciones quirúrgicas con duración superior a 90 minutos.

Determinación del nivel sérico de cortisol

Previo a la intervención quirúrgica, se verificó la estabilidad de los signos vitales y se colocó una vía venosa periférica (VVP). Las muestras sanguíneas se recolectaron en tubos con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) en tres tiempos: preoperatorio (basal), intraoperatorio (a los 30 minutos de la anestesia troncular al maxilar inferior), y postoperatorio (tras la sutura). Cada muestra fue etiquetada inmediatamente después de su extracción con un identificador alfanumérico único, basado en el número de historia clínica del paciente y el momento de recolección.

Para preservar la integridad de las muestras, estas se almacenaron temporalmente en contenedores refrigerados a 4 °C hasta su procesamiento, el cual se realizó en lotes diarios. En el laboratorio, se empleó un protocolo de registro electrónico (Excel®) para vincular cada muestra con los datos clínicos correspondientes. Las muestras se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 minutos dentro de la primera hora posterior a la extracción, y el suero obtenido se alícuotó en crioviales debidamente identificados. Las alícuotas se conservaron a -20 °C hasta su análisis por el método de ELISA (10), realizado por personal capacitado y cegado al momento quirúrgico de origen. La lectura se efectuó utilizando un lector de placas de 96 pocillos ELMR-96 (Scitek®, Scitek Global Co., Jinan City, China) y midiendo la absorbancia de las soluciones a 450 nm.

Análisis estadístico

Los resultados de los niveles séricos de cortisol obtenidos en los tres momentos quirúrgicos fueron analizados estadísticamente con el *software* SPSS 26 (IBM Company, New York, EE. UU.), mediante análisis estadísticos descriptivos (media y desviación estándar), frecuencias absolutas (n) y relativas (%) e inferenciales (prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis y test de Tukey).

RESULTADOS

El análisis estadístico reveló las variaciones en las concentraciones séricas de cortisol en las tres etapas quirúrgicas. En el período preoperatorio, el 66,7 % (n = 20) de los pacientes presentaron niveles de cortisol dentro del rango normal (50-230 ng/mL), mientras que el 33,3 % (n = 10) exhibieron concentraciones superiores a 230 ng/mL. Durante la fase intraoperatoria, se obser-

varon fluctuaciones notorias: solo el 40,0 % (n = 12) mantuvo niveles normales, lo que representó una disminución del 26,7 % respecto al preoperatorio. Paralelamente, el 60,0 % (n = 18) registró valores elevados (>230 ng/mL), evidenciando un incremento relativo del 80,0 % en la concentración de cortisol con relación a la etapainicial. En el postoperatorio, el 43,3 % (n=13) mostró niveles normales de cortisol, indicando una recuperación parcial respecto al intraoperatorio; no obstante, el 56,7 % (n = 17) persistió con concentraciones elevadas (>230 ng/mL) (tabla 1 y figura 1).

Tabla 1. Niveles séricos de cortisol en los momentos pre, intra y postoperatorio de pacientes sometidos a cirugía del tercer molar (n = 30).

Momento	Nivel de cortisol (ng/mL)*	n	%
Preoperatorio	50-230	20	66,7
	>230	10	33,3
Intraoperatorio	50-230	12	40,0
	>230	18	60,0
Postoperatorio	50-230	13	43,3
	>230	17	56,7

* Valores normales: 50-230 ng/mL

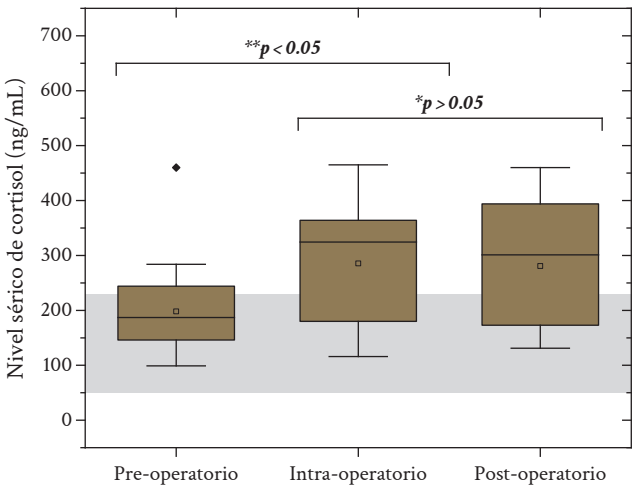


Figura 1. Gráfico de caja de los niveles séricos de cortisol en pacientes sometidos a cirugía del tercer molar (la zona sombreada indica el rango de valores normales).
* No existen diferencias significativas al nivel $p > 0,05$.
** Existen diferencias significativas al nivel $p < 0,05$.

Los análisis descriptivos reflejaron una media preoperatoria de cortisol de $198,00 \pm 74,85$ ng/mL. Durante el intraoperatorio, la concentración promedio aumentó significativamente a $285,53 \pm 108,00$ ng/mL ($p < 0,05$). En el postoperatorio, se detectó un descenso no significativo en la media ($280,67 \pm 113,09$ ng/mL) en comparación con el intraoperatorio ($p > 0,05$). Estos hallazgos

sugieren un estrés fisiológico marcado durante la intervención quirúrgica, con una tendencia a la estabilización posterior, aunque sin retorno completo a la basalidad en el corto plazo (tabla 2).

Tabla 2. Estadísticos descriptivos de los niveles séricos de cortisol (ng/mL) de pacientes sometidos a cirugía del tercer molar (n = 30).

Momento	Media	DE	Mín.	Máx.
Preoperatorio	198,00 ^a	74,85	99	460
Intraoperatorio	285,53 ^b	108,00	116	465
Postoperatorio	280,67 ^b	113,09	131	460

^{a, b} Se asignan letras distintas a los grupos que difieren significativamente entre sí y letras iguales a los que no presentan diferencias significativas al nivel de $p = 0,05$.
DE: desviación estándar; Mín.: mínimo; Máx.: máximo.

DISCUSIÓN

El estudio se enfocó en registrar los niveles séricos de cortisol en sangre, el cual es considerado el marcador más preciso para cuantificar el estrés generado en diversas circunstancias que un paciente pudiera enfrentar (5, 11). Los niveles normales de cortisol se encuentran en el rango de 50-230 ng/mL; si supera este valor, se considera que el paciente entra a un cuadro de estrés. Los participantes, que fueron sometidos a procedimiento quirúrgico de extracción del tercer molar con anestesia local, se encontraron lúcidos en tiempo y espacio durante los tres momentos de evaluación (pre, intra y postoperatorio), y registraron variaciones en los niveles séricos de cortisol en sangre. Estos cambios están asociados a las respuestas endocrinas del cuerpo, las cuales se han registrado en la literatura desde hace casi cien años en cirugías generales (12, 13); sin embargo, en el caso de cirugías odontológicas, no existen registros detallados donde los pacientes son sometidos a intervenciones invasivas estando conscientes.

Las respuestas fisiológicas generadas por estrés pueden presentarse en el paciente desde que acepta realizarse un procedimiento quirúrgico, ya sea por motivos estéticos, rehabilitadores y/o preventivos, desencadenando interrogantes respecto al tiempo de duración, procedimiento, pronóstico, etc.; no obstante, solo el 33,3 % de la población puede llegar a presentar valores elevados de estrés. Esto indica que el factor psicológico afecta a algunos pacientes, reflejándose en la activación del eje hipotálamo hipofisiario adrenal (HHA), que permite conocer el nivel de estrés con que llega el paciente al momento preoperatorio (12, 14).

En el momento intraoperatorio, que inicia al anestesiarse la cavidad bucal, inmediatamente el HHA y el sistema

nervioso simpático reciben la alerta sistémica que origina un incremento en el cortisol en plasma, esto independientemente del factor psicológico (12, 15-17). De acuerdo con los resultados reportados, los valores obtenidos en este momento presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto al momento preoperatorio, y, según la literatura, pueden mantenerse durante solo unos minutos. Dicho aumento puede estar influenciado por la complejidad de la intervención quirúrgica, la falta de control y el grado de asistencia que recibe el paciente (18-20).

Los reportes sobre las causas fisiológicas que generan cambios en los niveles séricos de cortisol en el momento postoperatorio muestran que existe una tendencia al descenso asociada al estrés fisiológico de dichos procesos intrínsecos (dependiendo de las técnicas modernas anestésicas y quirúrgicas), manteniéndose en niveles elevados incluso hasta el segundo día posterior a la intervención (21-23).

La importancia de conocer estos cambios en el nivel sérico de cortisol permite intervenir adecuadamente en el manejo durante el período de recuperación y otorgar beneficios potenciales en el resultado quirúrgico (24, 25). Procedimientos quirúrgicos de mayor envergadura, tanto médicos como maxilofaciales (por ejemplo, fracturas del complejo maxilar, mandibular y cigomático-maxilar, cirugías para tratar tumores y quiste odontogénicos), actualmente prescriben una dosis única de hidrocortisona (1-2 mg/kg de peso corporal, con un máximo de 100 mg por dosis) administrada en el momento intra o postoperatorio inmediato, para modular la respuesta inflamatoria inmediata al trauma quirúrgico (23). Aunque los corticoesteroides son la norma en el postoperatorio en cirugías generales, su uso en cirugías orales y maxilofaciales aún no forma parte del protocolo estándar (26).

El presente estudio presenta como limitación el rango etario restringido (18-40 años), determinado por la necesidad de evaluar sujetos en condiciones basales de salud, libres de comorbilidades sistémicas o desequilibrios hormonales que pudieran interferir en los parámetros fisiológicos. Esta restricción metodológica, aunque necesaria para garantizar la estabilidad de los signos vitales prequirúrgicos, limita la extrapolación de resultados a poblaciones pediátricas, geriátricas o con condiciones médicas subyacentes. Asimismo, cabe destacar que la escasez de literatura previa sobre la cuantificación sérica de cortisol en procedimientos de cirugía oral y maxilofacial representa un desafío comparativo. Además, el tamaño muestral reducido y la falta de estandarización en los horarios de medición del cortisol podrían limitar la generalización de los hallazgos. A esto se suma la exclusión de otros biomarcadores de estrés, lo que restringe el análisis multifactorial de la respuesta fisiológica. Pese a estas limitaciones, la investigación enfatiza la relevancia de documentar *in situ* la respuesta al estrés quirúrgico mediante este biomarcador, estableciendo un marco de referencia para futuros estudios que exploren la correlación entre el estrés fisiológico y las variables clínicas en este contexto, preferentemente con diseños longitudinales y muestras más diversificadas.

CONCLUSIONES

El presente trabajo encontró aumentos significativos en los niveles séricos de cortisol *in situ* en el momento intraoperatorio debido a la alteración fisiológica asociada a la cirugía del tercer molar en relación con el tiempo preoperatorio, el cual se mantuvo hasta el postoperatorio.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento:

Autofinanciado.

Aprobación de ética:

Trabajo aprobado por la Universidad Nacional de Trujillo, con RD-N.° 0651-2016-EPG.

Contribución de autoría:

KHM: conceptualización, investigación, metodología, análisis formal, redacción (revisión y edición).

VSBG: curación de datos, *software*, visualización, redacción de borrador original.

Agradecimientos:

Al químico farmacéutico Freddy Enrique Ventura Nomberto por su constante guía y apoyo.

Correspondencia:

Karina Huamán Mujica

✉ karinahm1590@gmail.com

REFERENCIAS

1. Umeanuka OT, Saheeb BD, Uguru CC, Chukwuneke FN. Evaluation of cortisol concentrations in saliva as a measure of stress in patients having routine dental extractions. *Br J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2015; 53(6): 557-560. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2015.03.011>
2. Cázares de León F, Lozano Laín AJ, Gutiérrez Lizardi P, Salinas Noyola A. Grados de ansiedad en la extracción de un tercer molar impactado. Diferencias de género. *Univ Odontol* [Internet]. 2016; 35(75). Disponible en: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/revUnivOdontologica/article/view/18122>
3. Fogelman N, Canli T. Early life stress and cortisol: a meta-analysis. *Horm Behav* [Internet]. 2018; 98: 63-76. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2017.12.014>
4. Pulopulos MM, Baeken C, De Raedt R. Cortisol response to stress: the role of expectancy and anticipatory stress regulation. *Horm Behav* [Internet]. 2020; 117: 104587. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2019.104587>
5. Hewagalamulage SD, Lee TK, Clarke IJ, Henry BA. Stress, cortisol, and obesity: a role for cortisol responsiveness in identifying individuals prone to obesity. *Domest Anim Endocrinol* [Internet]. 2016; 56(suppl): S112-S120. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2016.03.004>
6. Bairero Aguilar ME. El estrés y su influencia en la calidad de vida. *Multimed* [Internet]. 2017; 21(6): 971-982. Disponible en: <https://revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/688>
7. The AF, Reijmerink I, van der Laan M, Cnossen F. Heart rate variability as a measure of mental stress in surgery: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health* [Internet]. 2020; 93(7): 805-821. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00420-020-01525-6>
8. Opaleye T, Okoturo E, Adesina OA, Oyapero A, Salami Y, Wemambu JC. Salivary cortisol as a stress monitor during third molar surgery. *J Maxillofac Oral Surg* [Internet]. 2022; 21(4): 1112-1118. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12663-020-01480-2>
9. Conchado J, Álvarez R, Cordero G, Gutiérrez F, Terán F. Estrés académico y valores de cortisol en estudiantes de Medicina. *RCTU* [Internet]. 2018; 5(1): 77-82. Disponible en: <https://doi.org/10.26423/rctu.v5i1.322>
10. Russell E, Koren G, Rieder M, van Uum SH. The detection of cortisol in human sweat. *Ther Drug Monit* [Internet]. 2014; 36(1): 30-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/ftd.0b013e31829daa0a>
11. Quade L, Králík M, Bencúrová P, Dunn EC. Cortisol in deciduous tooth tissues: a potential metric for assessing stress exposure in archaeological and living populations. *Int J Paleopathol* [Internet]. 2023; 43: 1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijpp.2023.08.001>
12. Ngueta G, Verner MA, Fiocco AJ, Lupien S, Plusquellec P. Blood lead levels and hypothalamic-pituitary-adrenal function in middle-aged individuals. *Environ Res* [Internet]. 2018 ; 160: 554-561. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.10.032>
13. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* [Internet]. 2000; 85(1): 109-117. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/bja/85.1.109>
14. Gaona DC, Contento BE. Ansiedad preoperatoria en pacientes quirúrgicos en el área de cirugía del Hospital Isidro Ayora. *Enferm Investiga* [Internet]. 2018; 3(1): 38-43. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6538730>
15. Pacák K, Palkovits M, Kvetňanský R, Yadid G, Kopin IJ, Goldstein DS. Effects of various stressors on in vivo norepinephrine release in the hypothalamic paraventricular nucleus and on the pituitary-adrenocortical axis. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 1995; 771(1): 115-130. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb44675.x>
16. Acosta F, Diaz J, Moreno J, Fuente T, Contreras RF, Sansano T, et al. Relationship between beta-endorphin release and surgical stress in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* [Internet]. 1995; 27(4): 2303. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7652816/>
17. Känel R, Kudielka BM, Hanebuth D, Preckel D, Fischer JE. Different contribution of interleukin-6 and cortisol activity to total plasma fibrin concentration and to acute mental stress-induced fibrin formation. *Clin Sci* [Internet]. 2005; 109(1): 61-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1042/cs20040359>
18. Pruessner JC, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Burnout, perceived stress, and cortisol responses to awakening. *Psychosom Med* [Internet]. 1999; 61(2): 197-204. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/00006842-199903000-00012>
19. Kirschbaum C, Prussner JC, Stone AA, Federenko I, Gaab J, Lintz D, et al. Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. *Psychosom Med* [Internet]. 1995; 57(5): 468-474. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/00006842-199509000-00009>
20. Cohen M, Pickard D, Dubois M, Roth YF, Naber D, Bunney WE. Surgical stress and endorphins. *Lancet* [Internet]. 1981; 317(8213): 213-214. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(81\)90081-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(81)90081-7)
21. Le Roux CW, Chapman GA, Kong WM, Dhillon WS, Jones J, Alaghband-Zadeh J. Free cortisol index is better than serum total cortisol in determining hypothalamic-pituitary-adrenal status in patients

- undergoing surgery. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2003; 88(5): 2045-2048. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021532>
22. Roth-Isigkeit AK, Dibbelt L, Schmucker P. Blood levels of corticosteroid-binding globulin, total cortisol and unbound cortisol in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery with cardiopulmonary bypass. *Steroids* [Internet]. 2000; 65(9): 513-520. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0039-128x\(00\)00133-1](https://doi.org/10.1016/s0039-128x(00)00133-1)
23. Khoo B, Boshier PR, Freethy A, Tharakan G, Saeed S, Hill N, et al. Redefining the stress cortisol response to surgery. *Clin Endocrinol* [Internet]. 2017; 87(5): 451-458. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cen.13439>
24. Godbout JP, Glaser R. Stress-induced immune dysregulation: implications for wound healing, infectious disease and cancer. *J Neuroimmune Pharmacol* [Internet]. 2006; 1(4): 421-427. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11481-006-9036-0>
25. Soon K, Acton C. Pain-induced stress: a barrier to wound healing. *Wounds UK* [Internet]. 2006; 2(4): 92-101. Disponible en: https://wounds-uk.com/wp-content/uploads/2023/02/content_9096.pdf
26. Bhandage SG, Kurki MS, Sachdeva G, Shetty N, Kundu M, Yadav AB. Evaluation of efficacy of peri-operative administration of hydrocortisone and dexamethasone in prevention of post-operative complications in oral and maxillofacial surgeries. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac* [Internet]. 2018; 40(4): 163-168. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.maxilo.2018.01.001>