



Simposio Gador

Estrés y depresión en Cardiología

Estrés, condiciones psicosociales desfavorables y enfermedad cardiovascular

Luis Guzmán

Doctor en Medicina

Jefe del Departamento de Cardiología del Hospital Córdoba

Jefe de Servicio de Cardiología del Sanatorio Allende

Docente Director de Posgrado Universitario de

Cardiología en el Hospital Córdoba y en el Sanatorio Allende

Estrés: encrucijada psiconeuroinmunoendocrinológica en hipertensión

Gonzalo Illa

Médico Psiquiatra

Docente en Psiconeuroinmunoendocrinología

Miembro del Instituto de Psiquiatría Biológica Integral (Area de docencia e investigación) (ipbi)

Fisiopatología vascular de la depresión

Fernando Taragano

Médico Psiquiatra

Profesor Titular de Psiquiatría, Instituto Universitario CEMIC.

Jefe de Docencia e Investigación, Depto. de Psiquiatría, Hospital Escuela CEMIC.

Estrés: vulnerabilidad, carga alostática y resiliencia

Delia E. Ostera

Bioquímica

Magíster en Psiconeuroinmunoendocrinología, Universidad de Ciencias Médicas “Dr. René Favaloro”

Directora del Departamento de Psiconeuroinmunoendocrinología del Laboratorio Central del Hospital Ita-

liano de Rosario y del Instituto de Bioquímica Clínica

Ex docente de la Cátedra de Biología I y II, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad

Nacional de Rosario.



“En un mundo que no se detiene, es saludable que usted pueda hacerlo”

Tenemos el agrado de ofrecerle en esta publicación las interesantes exposiciones realizadas por un grupo de autorizados profesionales de diferentes disciplinas médicas en el Simposio Gador : “ESTRES Y DEPRESION EN CARDIOLOGIA” organizado en el marco del último Congreso de la Federación Argentina de Cardiología.

El campo de la denominada Cardiología de la Conducta está emergiendo como un atractivo terreno, constituyendo esta experiencia realizada, un avance concreto en la búsqueda de nuevos interrogantes y respuestas certeras que sólo podrán resolverse con un trabajo médico interdisciplinario.

Tal como plantea el **Dr. Luis Guzmán**: “...el estrés en cardiología... simula síntomas cardíacos y está ligado a factores de riesgo cardiovascular ...no quedan dudas sobre la importancia de los factores psicosociales desfavorables en las enfermedades cardiovasculares y de la necesidad que tenemos los cardiólogos de familiarizarnos con su manejo.”

Por su parte el **Dr. Gonzalo Illa** describe detalladamente:

El fenotipo hipertensivo fundamentalmente puede ser modulado por factores ambientales que alteran la gravedad y el momento de presentación de la HTA *¿Será cuando ese fenotipo vulnerable toma impacto con un nuevo estrés?*

En la ponencia dedicada a la fisiopatología Vasculard de la Depresión y su papel como factor de riesgo, el **Dr. Fernando Taragano** recuerda que: *“En los últimos años los psiquiatras hemos aprendido mucho de los cardiólogos.”*

Finalmente, luego de su magnífica visión de la carga alostática y la resiliencia como especialista en bioquímica, la **Dra. Delia Osters** concluye: *“Permitirnos en un Congreso de Cardiología pensar que el ambiente cotidiano cambiante, que las experiencias tempranas traumáticas, junto a una genética individual predisponente, juegan un papel fundamental en el proceso de estrés y por ende, de enfermedad cardiovascular, es ampliar los límites científicos para abrir nuevas formas de abordaje terapéutico.”*

Queremos expresar muy especialmente nuestro agradecimiento a la generosa contribución intelectual que realizaron los expositores y a la Federación Argentina de Cardiología por su apoyo a la realización de este Simposio.

Gador, Agosto de 2005

Estrés, condiciones psicosociales desfavorables y enfermedad cardiovascular

Luis Guzmán

Doctor en Medicina

Jefe del Departamento de Cardiología del Hospital Córdoba

Jefe de Servicio de Cardiología del Sanatorio Allende

Docente Director de Posgrado Universitario de Cardiología en el Hospital Córdoba y en el Sanatorio Allende

Durante un reciente viaje en avión me entregaron una revista en la que encontré una publicidad de un sistema de salud prepago que advertía: “En un mundo que no se detiene, es saludable que usted pueda hacerlo”. Esa sentencia, que me pareció muy interesante, se acompañaba de una definición dirigida al público lego, de lo que son el **eustrés** y el **distrés**. Como todos sabemos, y hemos experimentado, hay un estrés positivo, que nos brinda cierta euforia, ganas de trabajar, nos gratifica y que necesitamos para nuestra vida diaria; y un estrés dañino, que se califica como **distrés**, del que nos debemos cuidar. Desde 1999, la Federación Argentina de Cardiología, por impulso del Dr. Néstor Vita, fue pionera de la inclusión de los factores psicosociales dentro de los factores de riesgo cardiovascular.

En el siglo XVII Harvey describió el caso de un hombre que murió luego de experimentar mucho odio. El gran cirujano inglés Hunter, quien padecía angina de pecho desencadenada por episodios emotivos, solía decir que su vida estaba a merced “de cualquier idiota que le provocara una gran pasión”. Ambos ejemplos ilustran la relación que hay entre el estrés agudo y crónico con las manifestaciones cardiovasculares.

Más recientemente, se ha descrito en la fisiopatología cómo el aumento de la actividad simpática moviliza

ácidos grasos que se convierten en triglicéridos que desencadenan una cascada de eventos que pueden conducir al proceso aterosclerótico.

Todos esos datos de la bibliografía mundial indican la relación que existe entre la epidemiología, la fisiopatología y el manejo de los factores de riesgo psicosociales en la práctica cardiológica.

En un artículo, publicado en *Circulation* en el 2002, se midió el índice de depresión con la escala de depresión de Beck en pacientes durante el período post-infarto agudo de miocardio. Se observó que se distribuían en cuatro grados que iban desde los que no presentaban alteraciones en el estado de ánimo hasta aquellos con cuadros depresivos muy evidentes. Al cabo de cinco años, la supervivencia libre de eventos fue cada vez menor en función del grado de depresión que se había registrado en el período postinfarto.

En otro trabajo, muy reciente, se comunicó que uno de cada cinco pacientes hospitalizados por ataque cardíaco sufre de depresión mayor, y que, además, es mucho más probable que los deprimidos, comparados con otros pacientes no depresivos que hayan sufrido un ataque cardíaco, pueden necesitar hasta tres veces más re-internaciones, y las mismas ser mucho más frecuentes. Esto se ha ligado con otro factor psicoso-



cial desfavorable: la falta de soporte social. Está acabadamente probado que aquel individuo que sale de alta y carece de un adecuado soporte en su entorno social, familiar o económico, tiene muchas más probabilidades de deprimirse y tener recidivas de su patología vascular.

"Al cabo de cinco años la sobrevida libre de eventos fue cada vez menor en función del grado de depresión que se había registrado en el período postinfarto."

Yusuf demostró que los factores de riesgo para infarto de miocardio -incluidos los factores psicosociales desfavorables, como el estrés y la depresión- son los mismos en todas las nacionalidades.

Otro tipo de factor psicosocial desfavorable se refiere a la carga laboral. En Europa se utiliza un test que posee cuatro cuadrantes que están determinados por el nivel de decisión que tiene el individuo relacionado con la demanda de trabajo. Si tiene una alta demanda de trabajo y un bajo nivel de decisión, se ubica en el cuadrante de riesgo porque la carga de trabajo es demasiado estresante. Lo mismo sucede respecto de la recompensa obtenida por sus esfuerzos, ya sean ellos espontáneos o requeridos por la empresa, lo cual es capaz de inducir la aparición de enfermedad aterosclerótica tanto coronaria como carotídea.

Muy recientemente se publicó en Suecia un estudio epidemiológico realizado con más de 13.000 sujetos de ambos sexos que fueron seguidos a lo largo de veintidós años. Los que habían sufrido bajo estrés fueron mucho menos vulnerables a sufrir enfermedad cardiovascular o cerebrovascular.

Pero ¿cuál es la fisiopatología que, a nosotros los cardiólogos que necesitamos ver y palpar para poder convencernos de las cosas, lleva a desencadenar enfermedad vascular?: el estrés prolongado y los desórdenes

afectivos producen una elevada activación crónica del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, por ende un aumento crónico del tono simpático y, en consecuencia, un estado de conductas alteradas que a su vez pueden entrar en un círculo vicioso porque favorecen que el individuo tenga una reactividad aumentada a los estresores agudos y esto potencie todo el fenómeno.

La activación de la secreción de cortisol puede llevar en mujeres, sobre todo después del estado posmenopáusico, a la aparición de osteoporosis. Otro efecto derivado de esta hipersecreción crónica de cortisol es el aumento de la producción de citoquinas, moléculas marcadoras de estados inflamatorios.

Esto se debe al hecho de que el elevado nivel sanguíneo de cortisol, presente en forma continuada como respuesta a la hiperactividad del CRF, finaliza deprimiendo a gran parte del sistema inmunitario, luego de haber producido una fase inicial de estimulación.

Sin embargo, esto no ocurre de manera uniforme en todo el sistema inmunológico y ciertos sectores del mismo logran “liberarse” de esta inhibición y continúan produciendo citoquinas, predominantemente proinflamatorias.

De esta manera, se conjugan dos situaciones francamente desfavorables: en primer lugar, la depresión selectiva del sistema inmunitario provocada por la estimulación crónica hace que dejen de producirse elementos naturales de defensa, haciendo más vulnerable al individuo que sufre distrés o depresión; por otra parte, el balance a favor de la producción de citoquinas pro-inflamatorias es netamente perjudicial para el endotelio arterial y otras estructuras lo que facilita la aparición de eventos cardiovasculares.

¿Pero cuáles son los mecanismos entonces de acción cerebral? Dentro del cerebro hay una suerte de sistema inmunitario propio que está formado por los astrocitos y la macroglía, que actúan de la misma manera que los macrófagos en el torrente circulatorio. Las citoqui-

"...el estrés prolongado y los desórdenes afectivos producen una elevada activación crónica del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, por ende un aumento crónico del tono simpático y, en consecuencia, un estado de conductas alteradas que a su vez pueden entrar en un círculo vicioso porque favorecen que el individuo tenga una reactividad aumentada a los estresores agudos y esto potencie todo el fenómeno."

nas pueden entrar en el cerebro vía la barrera hematoencefálica -que no es tan filtrante como parece- y/o a través de transporte retrógrado por el nervio vago. Las citoquinas pro-inflamatorias activan el eje HPA -hipotálamo-hipófiso-adrenal- liberando CRF -Factor liberador de cortisol- (*Cortisol Release Factor*) de las neuronas centrales.

En un estudio, publicado en el 2004 en el *New England Journal of Medicine*, realizado en mujeres japonesas con coronarias absolutamente normales, se vio que ante un estímulo emocional agudo, ya sea de alegría, de tristeza o de temor, desencadenaban un síndrome similar a un infarto agudo de miocardio, que se recuperaba espontáneamente sin tratamiento. En el momento del evento se observó en el electrocardiograma una corriente de lesión, un infarto Q o un infarto no Q. Sin haberles practicado ninguna medida terapéutica la fracción de eyección en esas mujeres, se normalizó en veinte o treinta días y el ventrículo recuperó la geometría que tenía antes del episodio agudo. El electrocardiograma demoró un poco más para volver a la normalidad. Los autores del trabajo encontraron que la liberación de adrenalina y de noradrenalina en la sangre de esas mujeres era muchísimo más elevada que el normal medio que padecen aquellos individuos afectados de un infarto agudo de miocardio. Por lo

tanto, la estimulación simpática exagerada es, probablemente, central como causa de ese síndrome. Hace pocos días nosotros tuvimos una paciente con un cuadro exactamente igual al de las mujeres japonesas descritas en ese trabajo.

Los cardiólogos tenemos que hacer el *screen* de los factores que provocan distrés psicológico, es decir, tenemos que hablar con nuestros pacientes y trabajar en equipo con los psiquiatras para promover una competencia emocional favorable en nuestros pacientes.

¿Cuáles son, entonces, los argumentos para que el cardiólogo considere necesaria la evaluación del estrés?:

- 1) ¿Es un nuevo factor de riesgo significativo para enfermedad coronaria? **Sí.**
- 2) ¿Tiene alta prevalencia en la práctica cardiológica? **Sí.**
- 3) ¿Puede gatillar eventos cardiovasculares agudos? **Sí.**
- 4) ¿Es una barrera para la intervención médica? **Sí.**
- 5) ¿Simula síntomas cardíacos y está ligado a factores de riesgo cardiovascular como la obesidad, el síndrome de insulino-resistencia, el sedentarismo, etc.? **Sí.**

"Los cardiólogos tenemos que hacer el screen de los factores que provocan distrés psicológico, es decir, tenemos que hablar con nuestros pacientes y trabajar en equipo con los psiquiatras para promover una competencia emocional favorable en nuestros pacientes."

Por lo tanto, no quedan dudas sobre la importancia de los factores psicosociales desfavorables en las enfermedades cardiovasculares y de la necesidad que tenemos los cardiólogos de familiarizarnos con su manejo.



■ ■ **Estrés: encrucijada** ■ ■ **psiconeuroinmunoendocrinológica** ■ ■ **en hipertensión**

Gonzalo Illa

Médico Psiquiatra

Docente en Psiconeuroinmunoendocrinología

Miembro del Instituto de Psiquiatría Biológica Integral (Area de docencia e investigación) (ipbi)

Los tradicionales conocimientos del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal nos han enseñado que el mismo participa en el mecanismo del estrés, siendo este un mecanismo fisiológico de homeostasis. En dicho mecanismo se producen diferentes niveles de respuestas, que presentan imbricadas interconexiones, permitiendo la acomodación biológica ante un estímulo. Pero, en los últimos años, a partir de investigaciones en el campo de la psiconeuroendocrinología, se observó que, en realidad, las cosas eran más complejas y que debía involucrarse en el fenómeno del estrés a otras estructuras superiores de regulación como el sistema límbico y la corteza cerebral, entre otras. De tal manera que, actualmente, debemos hablar de un eje córtico-límbico-hipotálamo-hipófiso-adrenal (CLHHA). Los hallazgos muestran que este eje no constituye sólo un sistema de respuesta al estrés, sino que es, también, un sistema de respuesta al afrontamiento, una zona sensible a los aprendizajes que vamos realizando a lo largo de la vida y un elemento participante en la conducta emocional íntimamente implicada en el fenómeno de la hipertensión arterial.

lógico al desequilibrio. Ese paso del estrés al distrés es lo que genera esa serie de procesos disfuncionales psiconeuroinmunoendocrinos que revisaremos a continuación; desvinculando en esta oportunidad los mecanismos inmunológicos, que conformarían otro aspecto de este tema.

"Los hallazgos muestran que este eje no constituye sólo un sistema de respuesta al estrés, sino que es, también, un sistema de respuesta al afrontamiento, una zona sensible a los aprendizajes que vamos realizando a lo largo de la vida y un elemento participante en la conducta emocional íntimamente implicada en el fenómeno de la hipertensión arterial."

Sabemos que el estrés es uno de los principales factores que gatilla la activación del eje adrenal, mediante la previa estimulación hipotalámica. La modalidad y las estructuras involucradas en el procesamiento de dicha activación dependerán del tipo de estrés al que nos referimos (físico, psíquico, traumático, inmuno-

lógico, etc.). Por ejemplo, un estrés físico sortea el procesamiento de la corteza cerebral, mientras que un estrés psicosocial involucrará a la corteza límbica, al cerebro interno, para finalizar en una cascada de eventos sobre la cadena neuroendócrina.

Entonces, ¿cómo se procesa neurobiológicamente una amenaza?

Cada vez que percibimos una situación amenazante, se desarrollan respuestas conductuales y fisiológicas a distintos niveles que podemos dividir pedagógicamente en diferentes efectores de procesamiento:

- 1) Inicialmente, el estímulo externo genera una *recepción cortical* de miedo, amenaza o no familiaridad.
- 2) La información pasa al *tálamo*, donde esta estructura, verdadero "secretario del cerebro", gestionará una dimensión cuali-cuantitativa del estímulo en cuestión, e inmediatamente emitirá eferencias hacia las cortezas superiores, solicitando de alguna manera, una explicación de qué es lo que está ocurriendo.
- 3) Estas cortezas van a activar a estructuras del cerebro interno, como la *amígdala*, la cual redistribuye la información del estímulo estresor, mediante eferencias y aferencias con otras estructuras cerebrales.
- 4) Simultáneamente, el *hipocampo* hará un procesamiento instintivo mnésico para chequear si la vivencia posee o no familiaridad en la historia de esa persona, y proseguir emitiendo eferencias hacia la amígdala.
- 5) Con tal información, la *amígdala* estimula al locus *coeruleus*, que activa núcleos específicos del sistema nervioso autónomo y se movilizarán las concentraciones de catecolaminas, dando por ejemplo, respuestas sistémicas que involucran a la hipertensión arterial.

Resumiendo, a nivel de la corteza cerebral se realiza la recepción del estímulo aversivo, por eso decimos que este eje tiene un inicio cortical; un filtro cuali-cuantitativo talámico y una respuesta instintivo-conductual predominantemente amigdalina. Por otro lado, el procesamiento instintivo mnésico en el hipocampo y el correlato autovivencial y cultural, dado fundamentalmente por las cortezas orbitarias, complementan la generación de una respuesta primaria al estrés. El resultado será cómo voy a actuar ante el estrés instintivamente: **con ataque, con huida, con parálisis o con desmayo.**

De esta manera, el procesamiento neurobiológico determinará distintas magnitudes en la activación del SNA, generando el abanico signo-sintomatológico que reconocemos en los pacientes estresados en nuestra práctica clínica.

Las estructuras superiores anteriormente mencionadas se interrelacionan en redes neuronales donde se produce un interjuego de neurotransmisores y neuromoduladores (Ach, 5-HT, NA, GABA, IL-1, CRH, entre otros), con la consecuente estimulación del CRH hipotalámico, el cual aumentará las concentraciones de ACTH hipofisiaria y los glucocorticoides (Gc) periféricamente por la acción sobre la corteza suprarrenal. Los Gc son, entonces, los responsables a través de la retroalimentación negativa, quienes inhibirán el eje tanto a nivel hipofisario como hipotalámico modulándolo.

Algunos de los efectos fisiológicos de la corticotrofina (CRH), tales como el aumento de la utilización de catecolaminas, la disminución del tiempo de sueño, el aumento de la agresión y su poder ansiogénico, están vinculados, en la mayoría de los casos, con el estrés y la patología hipertensiva. Por otra parte los Gc, a nivel central poseen importantes acciones, que también tendrán impacto a la hora de abordar el campo



"Algunos de los efectos fisiológicos de la corticotrofina (CRH), tales como el aumento de la utilización de catecolaminas, la disminución del tiempo de sueño, el aumento de la agresión y su poder ansiogénico, están vinculados, en la mayoría de los casos, con el estrés y la patología hipertensiva."

de la hipertensión arterial, entre éstas se destacan: la regulación del flujo sanguíneo y del equilibrio hidroelectrolítico, precisamente sobre el sistema nervioso central (cabe mencionar que en la actualidad se están desarrollando una serie de corticostatinas destinadas a modular negativamente la hipersecreción de CRH, como nuevas herramientas terapéuticas del estrés).

Hemos afirmado que estructuras como las cortezas cerebrales, la amígdala, el tálamo y el hipocampo tienen radical importancia en el procesamiento de la amenaza y/o estrés. Haremos a continuación hincapié en el papel del sistema límbico, fundamentalmente sobre el hipocampo.

Hoy sabemos que la regulación del CRH se ejerce, principalmente, a nivel hipocámpico, a través de receptores esteroides hipocámpicos de *Tipo I* o *Mineralocorticoides* (McR) y de *Tipo II* o *Glucocorticoides* (GcR).

- **Receptores tipo I o (McR):** Ubicación en hipocampo. Reconocen a la aldosterona y al cortisol con mucha mayor afinidad que los de tipo II. Son activados por bajas concentraciones de cortisol, produciéndose así la inhibición del eje. Son los responsables de mantener el tono cortisolémico basal según el ritmo circadiano y la adaptación homeostática de glucocorticoides. Estarían invo-

lucrados en respuestas de equilibrio ante estados de ansiedad, euforia o somnolencia.

- **Receptores tipo II o (GcR):** Tienen una distribución más heterogénea en el SNC. Poseen mayor afinidad por la dexametasona que por el cortisol. Su activación se produce con concentraciones altas de cortisol. Serían los responsables de una inhibición máxima del eje ante situaciones que excedan el balance homeostático (estrés o situaciones de alarma). Son activados también en estados de disforia, de alerta y en el sueño REM.

En relación a lo mencionado, la investigación ha demostrado las diferencias en la estimulación de receptores hipocámpicos según la respuesta al estrés que se lleve a cabo, sea con un afrontamiento normal al estresor (*coping*) o con un confrontamiento (distrés), obviamente modificándose los umbrales de activación hipotalámica.

Surge preguntarse: ¿Qué sucede con estos receptores ante las variaciones de concentración de Gc que pueden producirse en las respuestas al estrés?

Los estudios nos muestran que con niveles muy bajos de Gc, no se produce una activación de receptores, dificultándose las respuestas de afrontamiento y las regulaciones circadianas necesarias (ej: enfermedad de Addison, síndrome de fatiga crónica). En contraste, ante niveles basales o normales, la activación de los receptores se produce fundamentalmente a expensas de los de tipo McR, y esto se traduce en adecuados procesos de modulación en el metabolismo basal, en el ritmo cotidiano y en la regulación óptima de todos nuestros sistemas funcionales, o sea permiten correctos procesos de homeostasis y afrontamiento al estrés. Sin embargo, frente a niveles más elevados de Gc (ej: ante una situación se nos torna alarmante, aversiva

o amenazante), cambia la activación de los receptores y predomina la ocupación de los GcR, tramitándose de esta forma la respuesta aguda al estrés. Tal proceso gatillará la activación del eje suprarrenal, en forma transitoria y reversible. A diferencia de lo que sucede cuando se presentan niveles muy altos, (ej: casos donde el estresor se torna continuo), y se evidencia una sobreactivación de GcR. En dichas oportunidades las respuestas comienzan a tornarse rígidas, no plásticas, desadaptativas, como podemos evaluarlo en el estrés crónico o la depresión, situaciones que responden a este patrón biológico. Aprovechamos para aclarar que desde los aspectos neurobiológicos de procesamiento hasta los estudios complementarios (determinaciones bioquímicas, neuroimágenes, etc.) que podemos practicar en la práctica clínica, tanto el estrés crónico como la depresión muestran correlatos biológicos absolutamente similares, a diferencia del estrés agudo.

"En dichas oportunidades las respuestas comienzan a tornarse rígidas, no plásticas, desadaptativas, como podemos evaluarlo en el estrés crónico o la depresión, situaciones que responden a este patrón biológico."

El estrés agudo provoca una activación de catecolaminas transitoria; y a nivel neuroendócrino será la prolactina su representante principal, incrementando sus concentraciones plasmáticas cuando este estrés se plantea y retomando sus valores basales cuando este estímulo desaparezca. Pero cuando el estrés se hace permanente (crónico) se produce la mencionada hiperactividad sostenida del eje adrenal, con la consecuente hipercortisolemia.

"...el estrés crónico como la depresión muestran correlatos biológicos absolutamente similares"

Nos debería llamar la atención que en nuestro paciente estresado la hipercortisolemia no genere una inhibición por retroalimentación negativa sobre el eje, como debería suceder en condiciones normales. Esta paradoja nos conduce a revisar el rol de los receptores hipocámpicos antes mencionados donde obviamente, la retroalimentación negativa no se da, se incrementa el CRH, la ACTH y la activación del eje está absolutamente exacerbada. Esta alteración se produce a nivel de los receptores esteroides (McR y GcR) los cuales muestran una subsensibilización y una *down regulation*, siendo este evento determinante en el desarreglo adrenal. En situación donde se sostiene la hiperestimulación del eje en el tiempo y ante la ausencia de un adecuado tratamiento psicofarmacológico se presentarán procesos de atrofia dendritar en neuronas hipocámpicas (áreas CA3 y gyrus dentado). Recientemente descrito, puede además llegar a generarse atrofia de células piramidales en la corteza (ej: corteza entorrinal), por el desajuste en mecanismos de neurotoxicidad, fallas de neuroplasticidad y alteración en la disponibilidad de factores tróficos neuronales.

Estos conocimientos nos conducen a preguntarnos: ¿Qué sucede ante el estrés temprano y durante el neurodesarrollo?

Existen datos contundentes sobre el papel del estrés en los primeros años de vida y cómo determinan biológicamente las experiencias tempranas vividas como estresantes, ya sean de carácter orgánico (afecciones sistémicas, malnutrición, enfermedades genéticas) o psíquico (miedos, fantasías, etc.). Sin importar significativamente el tipo de experiencia traumática, cuando



éstas se tornan duraderas temporalmente y con severa intensidad van a plantear una persistencia en nuestro organismo. Se transformarán como una **traza biológica de por vida**, en otras palabras como un umbral, un **patrón biológico individual de respuesta al estrés**. Ya hace unos años Charles Nemeroff planteó que una predisposición genética, en íntima interacción con eventos adversos tempranos (podrían ubicarse aquí las series complementarias freudianas), generan un desarrollo particular de ese sujeto originando un **fenotipo vulnerable**. El mismo será el sitio detonante frente a futuros eventos adversos o estrés produciendo tanto cambios a nivel neurobiológico (hiperactividad adrenal y autonómica - HTA) como cambios a nivel conductual (estrés, ansiedad, depresión).

De esta forma, con una hiperactividad del eje, una hiperactividad del sistema CRH, una hiperactividad noradrenérgica, afección de estructuras hipocámpicas y la neurotoxicidad a expensas de factores de tróficos neuronales, tendremos incrementada la vulnerabilidad al estrés y a los eventos vitales. Este sujeto está definitivamente propenso a generar crisis hipertensivas agudas o exacerbar su hipertensión crónica. Para finalizar, recordemos algunos datos que caracterizan a la hipertensión arterial vinculados con lo que hemos comentado:

- En el 90% de los casos se considera de características esenciales ¿Fenotipo vulnerable?
- Forma parte de patologías de origen genético ¿Existen además eventos adversos tempranos?
- El **fenotipo hipertensivo** fundamentalmente puede ser modulado por factores ambientales, que alteran la gravedad y el momento de presentación de la HTA ¿Será cuando ese fenotipo vulnerable toma impacto con un nuevo estrés?

Estos interrogantes y sus respuestas certeras sólo podrán resolverse con un trabajo interdisciplinario.

La falta de freno del eje CLHHA cuando el estrés actúa; es un elemento crucial de desequilibrio biológico en la interrelación estrés-hipertensión arterial. Es entonces, que los pacientes quienes con un **fenotipo vulnerable** tendrán respuestas desadaptativas frente al estrés, requerirán tratamientos asertivos y este es nuestro deber como médicos. Para esto hay diferentes tipos de herramientas específicas desde el punto de vista psicofarmacológico, que colaboran a través de mecanismos centrales, no solamente a restablecer el equilibrio receptorial hipocámpico (modulando el eje adrenal) sino también a producir la estimulación de factores neurotróficos.

"La falta de freno del eje CLHHA cuando el estrés actúa; es un elemento crucial de desequilibrio biológico en la interrelación estrés-hipertensión arterial."

Podremos de esta manera establecer terapéuticamente la restauración del **equilibrio psiconeuroinmunoendocrínológico**, y por qué no adquirir procesos de resiliencia ante futuros eventos estresantes de nuestro tránsito vital.

Fisiopatología vascular de la depresión

Fernando Taragano

Médico Psiquiatra

Profesor Titular de Psiquiatría, Instituto Universitario CEMIC.

Jefe de Docencia e Investigación, Depto. de Psiquiatría, Hospital Escuela CEMIC.

En los últimos años los psiquiatras hemos aprendido mucho de los cardiólogos. Yo trabajo en un hospital general: el CEMIC, y en el consultorio contiguo al mío trabaja un cardiólogo; tal vez sea por eso que hace unos cuantos años que comencé a internarme en estos temas.

En la década de los '90 se produjo un importante incremento de los conocimientos médicos acerca de la fisiología vascular en los trastornos depresivos y se aislaron los factores psicosociales implicados en su génesis. Si bien es cierto que esto ocurrió fundamentalmente en los últimos diez o quince años, no es menos cierto que esto ya viene desde lejos, pues los factores psicosociales se empezaron a mencionar en 1961. Fuimos aprendiendo así, paulatinamente, cómo estos factores aumentan el riesgo de la patología vascular coronaria y cerebral. Pero no fue sino en 1999 que el *National Institute of Health* de los EE. UU., publicó en la revista *Circulation* una pormenorizada descripción de los mismos. Entre ellos, los de mayor riesgo son la depresión y el estrés crónico, en grado menor la irascibilidad y el aislamiento social. La ansiedad ocupa un lugar todavía no bien determinado, pero se sabe que está dentro de los factores psicosociales que aumentan el riesgo de la patología cardiovascular.

Cabe mencionar tres estudios paradigmáticos en los cuales se demostró el impacto que tiene la depresión como factor pronóstico negativo sobre un enfermo cardiovascular. En 1993 se comparó la evolución de pacientes que habían sufrido un infarto agudo del miocardio (IAM) con pacientes con IAM y depresión, y se analizó la tasa de mortalidad a los seis meses. Se demostró que los pacientes presentaron cuatro veces más riesgo de muerte por patología cardíaca cuando estaban deprimidos que cuando no lo estaban.

En otro estudio mucho más reciente, que data del 2002, se demostró que la tasa de supervivencia, a un año, es menor en aquellos pacientes con angina inestable que tuvieron una depresión. Por fin, en un tercer trabajo, efectuado en 2003 y publicado en JAMA, se comparó la tasa de supervivencia a los tres años de seguimiento de sujetos infartados versus sujetos infartados con depresión. Se verificó una menor tasa de supervivencia en aquellos pacientes infartados que además estaban complicados con una depresión.

Todo esto es bastante conocido, pero ahora también contamos con evidencias respecto a la depresión como factor de riesgo en individuos que no habían presentado eventos cardiovasculares con anteriori-



dad a ella, o sea, personas sanas que se deprimen y, como consecuencia, aumentan su riesgo de padecer eventos coronarios agudos. La información es mucha. Tal vez la más importante fue el estudio Hawkins, publicado en 1998, luego de 42 años de seguimiento, el cual mostró que:

- 1) Las personas sanas -sin evidencia de patología cardíaca al inicio- por el hecho de haber padecido una depresión, duplicaban el riesgo de tener un IAM.
- 2) Dicho riesgo aumentado persiste durante más de diez años. Por lo tanto, por el sólo hecho de haber padecido un episodio depresivo, una persona duplica su riesgo de padecer un infarto agudo de miocardio, independientemente de la cantidad de episodios depresivos. Por eso, se considera que es independiente del paso del tiempo.

"...ahora también contamos con evidencias respecto a la depresión como factor de riesgo en individuos que no habían presentado eventos cardiovasculares con anterioridad a ella, o sea, personas sanas que se deprimen y, como consecuencia, aumentan su riesgo de padecer eventos coronarios agudos."

¿Cuáles son los mecanismos que se han postulado, para que la depresión pudiera actuar? Se han postulado: el estrés oxidativo, la activación plaquetaria y la disfunción endotelial (vasoconstricción, crecimiento, adhesión, proliferación); los cuales, a través de diversos mecanismos etiopatogénicos, van a favo-

recer la enfermedad coronaria, la enfermedad cardiovascular, la depresión de origen cardiovascular o la demencia.

En 1999, se publicó en *Circulation* un reporte que presentaba una lista de los eventos asociados a la patología mental aguda. En la depresión, se producen respuestas fisiológicas normales, pero a medida que ésta va avanzando pueden comenzar a producirse una serie de efectos cardíacos patológicos (taquicardia, fibrilación ventricular, isquemia, ruptura de placa vulnerable, trombosis coronaria), y finalmente, IAM o muerte súbita.

Ha habido varios estudios doble ciego, entre ellos uno donde se mostraba que por el solo hecho de darle un antidepresivo a un paciente con patología cardíaca, disminuían los factores betatiroglobulínicos.

De la misma manera, nosotros publicamos en el año 2000, un trabajo con el uso de fluoxetina asociada a un bloqueante cálcico como coadyuvante, con lo cual obtuvimos una menor tasa de recurrencia en los pacientes con depresión de origen vascular. En el 2005 replicamos el trabajo con un tamaño muestral calculado y obtuvimos nuevamente un resultado significativamente favorable a nuestra hipótesis.

Para terminar, quiero señalar que cuando un ser humano tiene depresión, cualquiera sea el origen de la misma (vascular, por un cáncer de páncreas, reactiva a un traumatismo psíquico o por cualquier otra causa) hay varios sistemas afectados: el cerebro, el corazón, la glándula adrenal, las plaquetas y el sistema inmunitario.

En suma, ¿Cuál es la explicación fisiopatológica conocida hasta el día de hoy?: los eventos mentales, especialmente la depresión, actúan por distintos mecanismos, algunos de ellos asociados directamente con un factor de riesgo, otros porque interviene estrés oxidativo, otros porque aumenta la

"...cuando un ser humano tiene depresión, cualquiera sea el origen de la misma (vascular, por un cáncer de páncreas, reactiva a un traumatismo psíquico o por cualquier otra causa) hay varios sistemas afectados: el cerebro, el corazón, la glándula adrenal, las plaquetas y el sistema inmunitario."

activación plaquetaria. Por eso es que se supone que aumenta la patología coronaria, aún diez años más tarde de haber padecido un evento depresivo.

Cada año, 95.000 argentinos mueren por eventos cardíacos o cerebrovasculares ¿Cuál es el peso atribuido a los factores psicosociales en la génesis de ese fenómeno? Concretamente, ¿Cuál es el peso de los factores de depresión persistente o de estrés crónico en el futuro de la salud de un individuo? Tomemos un caso social concreto: ¿Cuál es el riesgo de una persona que tenía sus ahorros en el "corralito" en los próximos diez años? Obviamente, mucha gente va a padecer eventos cardíacos o cerebrales por factores psicosociales. Se entiende entonces porque organizamos esta mesa redonda en un Congreso de Cardiología. Pues, evidentemente, de la misma

"...los eventos mentales, especialmente la depresión, actúan por distintos mecanismos, algunos de ellos asociados directamente con un factor de riesgo, otros porque interviene estrés oxidativo, otros porque aumenta la activación plaquetaria. Por eso es que se supone que aumenta la patología coronaria, aún diez años más tarde de haber padecido un evento depresivo."

manera que los psiquiatras pudimos colaborar con un mejor manejo de la hipertensión, hoy en día la depresión ha pasado a ser un tema de gran importancia para los cardiólogos.



Estrés: vulnerabilidad, carga alostática y resiliencia

Delia E. Ostera

Bioquímica

*Magíster en Psiconeuroinmunoendocrinología, Universidad de Ciencias Médicas "Dr. René Favaloro"
Directora del Departamento de Psiconeuroinmunoendocrinología del Laboratorio Central del Hospital Italiano de Rosario y del Instituto de Bioquímica Clínica
Ex docente de la Cátedra de Biología I y II, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario.*

El concepto de carga alostática es el tema central de mi exposición.

Para mantener la homeostasis, existe un conjunto de mecanismos o procesos fisiológicos que operan para mantener constantes la mayoría de las funciones del organismo.

Esta homeostasis es constantemente puesta a prueba, amenazada por situaciones externas y/o internas, y de la capacidad de adaptación que posea un individuo dependerá la posibilidad de sortear con el menor costo posible dichas situaciones.

Entonces podemos definir al estrés: como un estado de homeostasis amenazado, que nuestro organismo tratará de contrarregular con un conjunto de respuestas fisiológicas que resultarán predominantemente hormonales, y que intentarán restaurar ese estado de homeostasis perdido.

"Esta homeostasis es constantemente puesta a prueba, amenazada por situaciones externas y/o internas, y de la capacidad de adaptación que posea un individuo dependerá la posibilidad de sortear con el menor costo posible dichas situaciones."

Esta serie de ajustes permitirán al organismo alcanzar los niveles de adaptación necesarios para sortear esa situación amenazante y restaurar el equilibrio. Es decir, la adaptación va a tender a volver a todos los sistemas a su *set point*.

Cuando la respuesta adaptativa es patológica, la llamamos *distrés*.

La resiliencia es la capacidad de una persona para enfrentar situaciones hostiles y adversas, y salir fortalecida. Decimos que la resiliencia es innata, es verdad, pero cuando no está presente, puede ser adquirida.

El Dr. Illa nos mostró un *fenotipo vulnerable*; un individuo que presente: genética desfavorable, experiencias traumáticas tempranas, hiperactividad noradrenérgica, hiperactividad límbico-adrenal, con disminución de la neurogénesis y aumento de neurotoxicidad, tendrá una respuesta alterada, esa persona verdaderamente cuenta con un fenotipo vulnerable, pero puede aprender *resiliencia*, que es, justamente, una vulnerabilidad positiva.

La comprensión del proceso de enfermar es cada vez más compleja. Los conceptos de alostasis, carga alostática, vulnerabilidad y resiliencia, se complementan y nos permiten una mirada más integral del proceso de enfermar. El estrés es un factor de vulnerabilidad car-

diovascular y la carga alostática una medida de ello.

"El estrés es un factor de vulnerabilidad cardiovascular y la carga alostática una medida de ello."

En el año 2002, un grupo de profesionales pertenecientes al Instituto de Oncología, el Laboratorio Central del Hospital Italiano y el Instituto de Bioquímica, todos de la ciudad de Rosario, observamos que aquellos pacientes que llegaban al Instituto, para realizar algún tipo de tratamiento oncológico sufrían una fuerte carga de estrés y depresión. Este fenómeno puede parecer obvio, ya que es esperable encontrar un paciente deprimido si está realizando una quimioterapia- pero, evidentemente, había que prestarle atención porque si al cardiólogo le cuesta percibir la depresión, mucho más le cuesta al oncólogo. Y, en la búsqueda de una terapéutica eficaz e integral se hacía necesario diagnosticar el grado de estrés y depresión de los pacientes y, por supuesto, tratarlos.

Nuestra observación indicaba que encontrábamos a

"...observamos que aquellos pacientes que llegaban al Instituto, para realizar algún tipo de tratamiento oncológico sufrían una fuerte carga de estrés y depresión."

los pacientes post-diagnóstico de enfermedad oncológica con francos síntomas de depresión y ansiedad pero, indagando en su historia, encontrábamos claros indicios de una fuerte carga alostática previa a ese diagnóstico actual.

Sin embargo, nos resultaba imposible probar hoy esa evidencia anterior, debíamos darla por hecha y solo

podíamos trabajar en el aquí y ahora para revertir el estado actual y disminuir el costo que esa historia tenía para el paciente.

Entonces se nos ocurrió monitorear alguna especie química que constituyera un marcador de depresión. Elegimos la Serotonina plaquetaria (SERp), ya que ella se encuentra disminuida en pacientes deprimidos. Entonces la medimos y encontramos que el 77% de los pacientes tenían serotonina plaquetaria baja.

Otro parámetro químico estudiado fue la feniletilamina (FEA) urinaria, que es una amfetamina natural del organismo, es decir, endógena. Existen muchos trabajos publicados en la Argentina por el grupo de la doctora Andrea M. López Mato que informan sobre la disminución de la FEA urinaria en pacientes deprimidos.

Encontramos que el 70% de los pacientes oncológicos presentaban una disminución de la FEA urinaria. Monitoreamos, también, los niveles urinarios de MOPEG, que es el metabolito de la noradrenalina y un buen marcador de estados de ansiedad ¿Y qué vimos? La mayoría de los pacientes presentaron valores normales, pero el 30% presentaba también estados de ansiedad.

Correlacionamos esto con la escala de depresión y ansiedad de Hamilton, y obtuvimos amplia coincidencia entre marcadores de depresión y ansiedad y la escala empleada.

Entonces, decidimos presentar estas conclusiones en el Congreso Argentino de Oncología en 2005. Dijimos allí: "Si correlacionamos los tres parámetros medidos casi el 99% de los pacientes presentaban al menos uno de ellos alterado, situación que dejaba en claro que era necesario abordar estos aspectos en la población de pacientes oncológicos a fin de mejorar su calidad de vida".

Pero, en realidad, nuestra intención era más ambiciosa: queríamos trabajar antes del disparo de la enfer-



medad, queríamos medir la carga alostática previa, en un intento por prevenir la aparición de la misma.

Entonces unimos nuestro trabajo al del grupo del Dr. Néstor Vita y pensamos como hipótesis, a partir de lo que habíamos visto en los pacientes oncológicos, que la carga alostática que el paciente trae va a favorecer el disparo de la enfermedad cardiovascular, o disparará una enfermedad inmune, o disparará una enfermedad metabólica.

Entonces, con el Dr. Vita planteamos el siguiente modelo experimental: medir cortisol y noradrenalina urinaria, para marcar carga alostática, y marcadores de depresión como SER y FEA (y si fuera posible algunos marcadores inmunológicos como las interleukinas 2 y 6 que también son marcadores de depresión) en pacientes con angina inestable porque creemos que podemos evidenciar con estos estudios que pacientes con angina inestable, depresión y carga alostática fuerte están más propensos a sufrir un IAM que aquellos pacientes que no porten carga alostática positiva. Con la misma hipótesis estamos realizando la segunda parte del trabajo en pacientes oncológicos con lesiones pre-neoplásicas y les medimos los mismos parámetros.

Esperemos obtener resultados interesantes, ya que se puede trabajar en prevención sobre la disminución de la carga alostática y sobre la resiliencia de estos pacientes.

"...creemos que podemos evidenciar con estos estudios que pacientes con angina inestable, depresión y carga alostática fuerte están más propensos a sufrir un IAM que aquellos pacientes que no porten carga alostática positiva."

Permitirnos en un Congreso de Cardiología pensar que el ambiente cotidiano cambiante, que las experiencias tempranas traumáticas, junto a una genética individual predisponente, juegan un papel fundamental en el proceso de estrés y por ende, de enfermedad cardiovascular, es ampliar los límites científicos para abrir nuevas formas de abordaje terapéutico.

"Permitirnos en un Congreso de Cardiología pensar que el ambiente cotidiano cambiante, que las experiencias tempranas traumáticas, junto a una genética individual predisponente, juegan un papel fundamental en el proceso de estrés y por ende, de enfermedad cardiovascular, es ampliar los límites científicos para abrir nuevas formas de abordaje terapéutico."



() A los fines de esta publicación se ha seleccionado un pasaje de la conferencia dictada por la Dra. Delia Ostera en ocasión del Simposio Gador "Estrés y Depresión en Cardiología". Quien desee consultar el texto completo de la exposición de la Dra. Ostera puede hacerlo por Internet en: <http://www.gador.com.ar/iyd/index.html>*

*Agradecemos a los editores de la Revista PSICOFARMACOLOGÍA
www.science.com.ar la gentileza de permitirnos reproducir el contenido.*