

Estrés. Aspectos médicos

César Alfredo Martínez Plaza

El estrés es una experiencia habitual en la vida de todas las personas que ante un estímulo ambiental responden con una reacción normal de adaptación. Esta respuesta adaptativa es un proceso dinámico que incluye la percepción de un evento, su procesamiento y evaluación, la atribución de un cierto tono emocional, la activación de sistemas neuroendocrinos y la planificación e implementación de una respuesta rápida y eficaz, ya sea para sostener la “lucha” o emprender la “fuga”, como parte de una posible estrategia de afrontamiento. Hay que señalar que no siempre es necesaria la presencia de un evento externo, sino que la simple evocación de un recuerdo asociado a una determinada situación de estrés, es suficiente para generar una respuesta similar a la obtenida en presencia del mismo.

Son numerosas las situaciones que, pertenecientes generalmente a los ámbitos laboral y

familiar, pueden generar estrés. Pero no suele ser rara la confluencia de situaciones que, además de las anteriormente indicadas, abarquen la esfera personal o social. La expresión “ha sido la gota que ha colmado el vaso” la escuchamos con cierta frecuencia, siendo utilizada cuando viene a sumarse, en una persona que atraviesa determinadas dificultades, situaciones imprevistas, a veces de carácter poco significativo, que, si se presentan de forma aislada, no tienen especiales repercusiones pero que cuando se presentan en el contexto indicado, pueden ser suficientes para provocar el desequilibrio de la persona. Algunos datos pueden resultar de utilidad para clarificar lo expuesto. En un estudio llevado a cabo con 151 trabajadores de la función pública, de ambos sexos y edades comprendidas entre 30-50 años, el 65,3% de 96 trabajadores reconocían estar padeciendo cuando menos dos situaciones de carácter

estresante estando presente el factor laboral en la mayoría de los mismos. Otro aspecto que hay que resaltar es que, muchas veces, los efectos de una situación estresante repercuten en un ámbito distinto del origen de aquélla; así, circunstancias extralaborales pueden repercutir negativamente en el desarrollo de las tareas profesionales, y viceversa. Esto hace precisa la colaboración entre los profesionales de la salud que, en el ámbito de la Atención Primaria (médicos de familia, médicos del trabajo, especialistas, psicólogos, etc.), atienden a diario a personas que muestran síntomas o afecciones, a menudo relacionadas con el estrés. Es conocida, en este sentido, la colaboración existente entre clínicos y psicólogos en el tratamiento y seguimiento de pacientes oncológicos en los que el control del estrés parece aportar resultados positivos, no sólo en el bienestar del enfermo sino en la evolución de la enfermedad.

Desde una perspectiva médica podemos definir el estrés como *“un proceso en el que las demandas ambientales comprometen o superan la capacidad adaptativa de un organismo, dando lugar a cambios biológicos y psicológicos que pueden situar a las personas en riesgo de enfermedad”* (Cohen, S et al., 1995). De acuerdo con esta definición, el estrés puede ser considerado como un **factor de riesgo** de enfermedad psíquica y somática (recordemos que factor de riesgo es toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer alguna enfermedad). Es más, el estrés puede ser considerado como un “factor de riesgo” de otros factores de riesgo, valga la redundancia: su implicación en el desarrollo de la aterosclerosis, de la hipertensión, en el desarrollo o mantenimiento de conductas de riesgo de riesgo cardiovascular, etc., así lo acreditan. Esta característica, junto al hecho de que el estrés resultante de los factores psicosociales en el trabajo constituye el **único**

factor de riesgo laboral que puede afectar a todos los trabajadores, sin distinción de categoría profesional, y que puede solaparse con otros factores de riesgo laboral (químicos, físicos o biológicos), es lo que le confiere al estrés una identidad propia.

Todos los acontecimientos y situaciones de la vida de carácter personal, familiar, social y laboral, tanto de índole ordinaria como extraordinaria (acontecimientos vitales de Holmes y Rahe) pueden actuar como agentes estresores. Probablemente sea el entorno laboral el factor estresante más ampliamente estudiado.

ANATOMÍA DEL ESTRÉS

Podemos utilizar la expresión “anatomía del estrés” como el conjunto de estructuras neurológicas y endocrinológicas que básicamente intervienen en el proceso de estrés. Aunque el estrés percibido procede, muchas veces, de la información transmitida por los órganos de los sentidos como, por ejemplo, los de la visión o de la audición, no incluiremos los mismos en este contexto. Por ello, las estructuras básicas que intervienen en el proceso de estrés son las siguientes: 1) Neocórtex, que es fundamental para lo que se vive de forma consciente y para elegir las respuestas que resulten más apropiadas según las demandas del medio ambiente. 2) Sistema límbico, que influye en la regulación de la alerta y la atención, forma parte de las estructuras que determinan las emociones y motivaciones e interviene en la afectividad y la memoria, dando contenido afectivo a la información sensorial recibida, etc. 3) Formación reticular, que es fundamental para la activación del SNC. 4) Eje Hipófiso-pituitario-adrenal (HPA) y Sistema Nervioso Simpático (SNS), que son el origen de las respuestas neuroendocrina y simpatovegetativa. 5) Y, partiendo de los

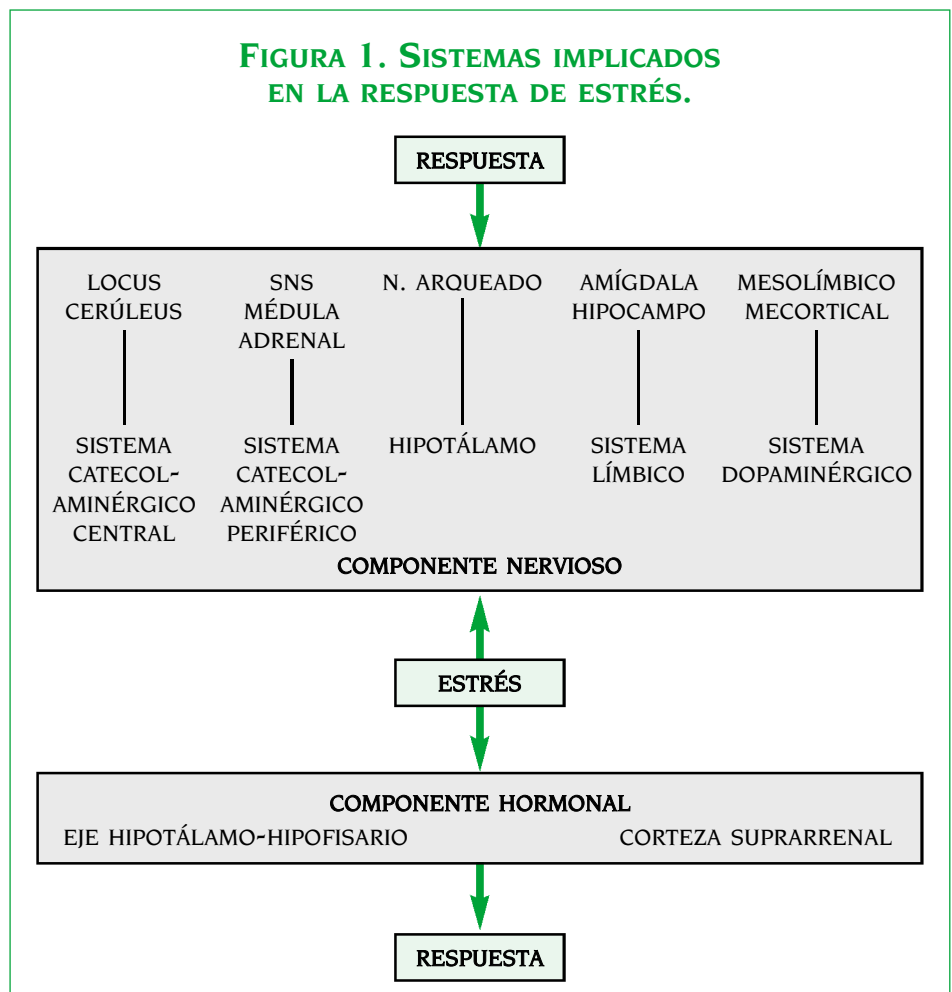
conocimientos actuales acerca de la interrelación bidireccional entre los sistemas nervioso e inmune, la “anatomía” del estrés quedaría incompleta si no incluimos los datos básicos sobre este último sistema. Finalmente, si partimos de la base de que el sistema nervioso funciona a través de estímulos químicos, es necesario el conocimiento de los sistemas de neurotransmisión (neurotransmisores) y de los neurorreceptores específicos que intervienen en la comunicación de las estructuras nerviosas entre sí, con los sistemas endocrino e inmune y con los órganos periféricos, así como de las sustancias (citocinas) que participan en la comunicación entre los sistemas inmune y nervioso.

respuesta participan, fundamentalmente, neurotransmisores centrales y periféricos, como la noradrenalina y la adrenalina, y el cortisol. Pero también intervienen otras hormonas como: a) la prolactina, que inhibe la función del sistema reproductor; b) el glucagón, encargado del catabolismo del glucógeno; c) la arginina-vasopresina, que tiene importantes cometidos en la respuesta al estrés como son el incremento de la presión arterial (que aumenta el flujo sanguíneo y energético a los músculos), la regulación del balance hídrico y de electrolitos, la potenciación de los efectos de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) en la liberación de la corticotropina (ACTH) y la reducción de la inhibición del ACTH inducida por el sistema de retroali-

RESPUESTAS AL ESTRÉS

Dos tipos de respuesta pueden ser diferenciadas como consecuencia del estrés: la respuesta biológica y la respuesta psicológica. I) Respuesta biológica. El proceso de estrés supone, en definitiva, un estado de activación que depende de la evaluación que el propio organismo realiza de su entorno. La respuesta al estrés está determinada por el sistema nervioso central y la coordinación que éste ejerce sobre los tres sistemas que intervienen en el mantenimiento de la homeostasis: sistema nervioso autónomo, endocrino e inmune. Y en dicha

FIGURA 1. SISTEMAS IMPLICADOS EN LA RESPUESTA DE ESTRÉS.



mentación de los glucocorticoides; d) la somatostatina, que inhibe la hormona del crecimiento; e) las endorfinas y encefalinas, que suprimen la percepción de dolor; f) la oxitocina, que incrementa los efectos del CRH sobre la síntesis y liberación de ACTH; g) y otros, como la colecistocinina (CCK), la galanina, el péptido vasoactivo intestinal (VIP), la angiotensina II (AII) y la neurotensina (NT), que facilitan la liberación de ACTH. La respuesta inmediata al estrés incluye diversos componentes fisiológicos como son: el aumento en la disponibilidad inmediata de energía mediante la transformación del glucógeno hepático en glucosa y salida de proteínas y lípidos de los adipocitos; el aumento de la frecuencia cardíaca y de la frecuencia respiratoria que facilitan el aporte de oxígeno; el incremento de la temperatura corporal por la acción del CRH sobre el núcleo anterior hipotalámico y el área preóptica; la inhibición de los sistemas que no participan activamente en la respuesta de estrés como son el aparato digestivo, el reproductor y el inmune, además de la supresión del crecimiento.

ESTRÉS LABORAL

El estrés laboral es considerado en la Unión Europea como el segundo problema de salud más frecuente, después de los trastornos musculoesqueléticos. El coste económico anual del estrés laboral en Europa se ha llegado a cifrar en torno a los 20.000 millones de euros y en EE.UU hasta 150.000 millones de dólares. Según la V Encuesta Nacional de Condiciones de Trabajo (INSHT) llevada a cabo en 2003, un 5,3% de los trabajadores presentó síntomas compatibles con el estrés, porcentaje prácticamente similar, por otra parte, al 5% consignado en la anterior Encuesta. Los sectores de actividad más afectados fueron los de Servicios, de

Industria y de Construcción; y las ramas de actividad más afectadas resultaron ser la Administración/Banca, Servicios Sociales y Otros Servicios.

Según la Encuesta de Calidad de Vida en el Trabajo del MTAS (2006) las ocupaciones con niveles muy altos de estrés son: 1. Dirección de empresas y de la Administración Pública (28,7%). 2. Técnicos y profesionales científicos e intelectuales (23,6%). 3. Trabajadores servicios restauración, personales, protección y vendedores de comercio (22,4%). 4. Técnicos y profesionales de apoyo (19,6%). 5. Trabajadores cualificados en agricultura y pesca (19,0%). 6. Operadores de instalaciones y maquinaria y montadores (17,3%). 7. Empleados de tipo administrativo (13,9%). 8. Artesanos y trabajadores cualificados industria manufacturera, construcción y minería (13,3%). 9. Trabajadores no cualificados (11,7%).

MODELOS DE ESTRÉS LABORAL

Teniendo en cuenta 4 características fundamentales que, en líneas generales, se pueden encontrar en todas las actividades laborales, como son: 1) exigencias de la tarea; 2) grado de control que el trabajador puede ejercer sobre su tarea; 3) esfuerzo que es preciso realizar; y 4) recompensa recibida, diversos investigadores han propuesto dos modelos fundamentales de estrés laboral: **A. Modelo de Karasek** (demandas/control): según este modelo los trabajos con mucha exigencia pero que permiten poco control sobre la tarea llevan aparejado mucha tensión y estrés negativo con riesgos para la salud. Por el contrario, los trabajos con poca exigencia pero que permiten mucho control generan poca tensión. Este modelo ha sido completado con una tercera dimensión que es el apoyo social en el trabajo; de esta manera los trabajos

caracterizados por grandes exigencias, escaso control y muy poco apoyo social son los que mayor riesgo de enfermedad presentan. El modelo de Karasek se ha asociado: 1º) Con un mayor riesgo de enfermedad coronaria, en efecto mediado por el sistema nervioso autónomo o vegetativo (SNA) y por alteraciones bioquímicas constitutivas del síndrome metabólico. 2º) Con trastornos psicológicos. 3º) Con trastornos musculoesqueléticos, sobre todo de las extremidades superiores. **B. Modelo de Siegrist (esfuerzo/recompensa):** este modelo se basa en el desequilibrio entre esfuerzo realizado/recompensa recibida de forma que un esfuerzo alto y una recompensa baja resultan particularmente estresantes y constituyen un riesgo de enfermedad cardiovascular y de deterioro de la salud mental.

TIPOS DE ESTRÉS LABORAL. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Varios tipos de estrés pueden ser diferenciados en el entorno laboral: 1. Estrés propiamente dicho. 2. Síndrome de *burnout*. 3. *Mobbing*. 4. Síndrome agudo de estrés y de estrés posttraumático. 5. Karoshi. Desde el punto de vista médico cada tipo de estrés laboral tiene unas características clínicas que permiten su diferenciación. 1. El estrés propiamente dicho es el que puede darse en cualquier actividad laboral, pudiendo tener un carácter agudo o crónico. Existe hiperactividad emocional con predominio del daño fisiológico si bien puede tener efectos positivos cuando es de carácter moderado. La patología resultante, especialmente en la forma crónica, es amplia y variada, afectando a todos los órganos y sistemas. 2. El síndrome de *burnout* o síndrome de “estar quemado” se origina predominantemente en profesiones que implican ayuda y/o atención de la salud (médicos, personal de enfermería, docentes, asistentes sociales, etc.). En este síndrome pre-

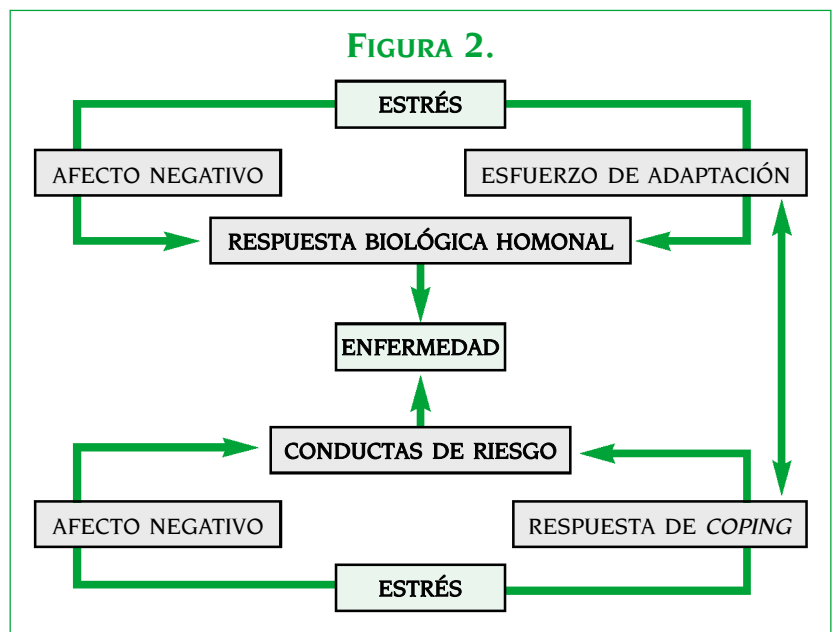
domina el daño emocional con efectos únicamente negativos; existe embotamiento emocional con ausencia de implicación en los problemas. Sus manifestaciones clínicas pasan por alteración del estado de ánimo, síntomas de tipo neurastiforme, síntomas somáticos y alteraciones biológicas de tipo metabólico e inmunológico. Las repercusiones médicas del *burnout* incluyen trastornos digestivos, psíquicos e incluso abuso de alcohol y/o medicamentos. Datos recientes ponen de manifiesto una relación entre *burnout* y riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular (Melamed, S et al., 2006). Mecanismos implicados en la relación B/ECV son: a) el síndrome metabólico; b) desregulación del eje HPA; c) trastornos del sueño; d) inflamación; e) cambios hemostáticos procoagulantes y f) conductas de riesgo. 3. El *mobbing* o acoso psicológico en el trabajo constituye una forma específica y peculiar de estrés laboral. Tiene unas connotaciones específicas que derivan del hecho de que se basa en una falta de respeto y de consideración respecto del derecho a la dignidad del trabajador. Se consideran especialmente expuestos a esta forma de estrés laboral los trabajadores de las Administraciones Públicas (14%) y del sector servicios en general (25%). Como cualquier otra situación de estrés puede tener efectos negativos sobre la salud física y/o psíquica que se traducen en trastornos psicofisiológicos y psiquiátricos, alteraciones cognitivas, conductas de riesgo y, lo que es más importante a conductas autolesivas que pueden implicar ruptura familiar y/o suicidio. En líneas generales los trastornos que se pueden encontrar en situaciones de acoso psicológico son: A) *Trastornos psicofisiológicos*: hipertensión, trastornos digestivos, trastornos cardiovasculares y dermatológicos. B) *Alteraciones cognitivas*: pérdida de memoria y alteración de la concentración; C) *Trastornos psiquiátricos*: ansiedad, depresión, trastornos paranoides, síntomas de *burnout*,

síntomas de estrés postraumático y posibilidad de suicidio; D) *Conductas de riesgo*: alcohol, tabaco, drogas; psicofármacos; E) *Conductas autolesivas*: ruptura familiar, suicidio. 4. El *karoshi* es un término acuñado en Japón hace más de veinticinco años para designar la muerte por exceso de trabajo en entornos laborales muy exigentes por razones de producción y productividad que al mismo tiempo presentan escasa o nula preocupación por la salud integral de los trabajadores. Los puestos de trabajo de los casos de *karoshi* se caracterizan por: a) un alto grado de demanda laboral; b) un bajo grado de apoyo social; y c) niveles variables en el grado de control del trabajo. Los trabajadores que desarrollan gran entusiasmo y dedicación al trabajo, proclives a olvidar la necesidad de descanso periódico e incluso la atención médica, podrían constituir un grupo de riesgo para el *karoshi*. La muerte en el *karoshi* sería ocasionada por un accidente cerebrovascular (hemorragia cerebral o subaracnoidea, infarto cerebral) o enfermedad isquémica cardíaca (angina de pecho e infarto de miocardio). 5. El síndrome agudo de estrés y de estrés postraumático puede afectar, fundamentalmente, a los integrantes de los cuerpos de seguridad del estado, a bomberos, a equipos de rescate, al personal de agencias bancarias o comercios expuestos a acciones delictivas (robo a mano armada), o a trabajadores que sufren un accidente laboral grave o con riesgo de muerte o son testigos del accidente de un compañero que resulta en lesiones graves o en su muerte. El síndrome agudo de estrés es un trastorno transitorio. Puede durar desde horas hasta tres días. Aparece como consecuencia de una experiencia estresante muy traumática que implica una amenaza seria a la seguridad o integridad física de la propia

persona o de otras. El síndrome de estrés postraumático es un trastorno de ansiedad que se caracteriza por pesadillas recurrentes y rumiaciones mentales sobre el suceso, esfuerzo por evitar pensar o hablar del suceso o evitar lugares o actividades que recuerden el suceso y por síntomas de hiperactivación.

¿CÓMO PUEDE PRODUCIR ENFERMEDAD EL ESTRÉS?

En líneas generales, el estrés puede influir en la patogénesis de la enfermedad de dos maneras: 1) A través de estados afectivos negativos (ansiedad, depresión), consecuencia del estrés mismo, que actúan mediante procesos biológicos hormonales o conductas de riesgo. 2) A través de respuestas de *coping*: hacer frente, de forma activa, al agente estresor implica un esfuerzo de adaptación. Esto puede conllevar, en el primer caso, conductas de riesgo (como fumar, ingerir alcohol, etc.) y, en el segundo, a respuestas biológicas hormonales. De esta forma podría incidir, de forma unilateral, en el desarrollo de enfermedad (Figura 2).



¿CÓMO PUEDE EL ESTRÉS INDUCIR CAMBIOS CELULARES QUE CONSTITUYAN LA BASE DE FUTURAS ENFERMEDADES?

Los correlatos endocrinos del estrés son conocidos, pero el mecanismo a través del cual el estrés puede inducir enfermedad, mediante los correspondientes cambios celulares, no se conoce todavía. Sin embargo, un estudio reciente llevado a cabo por Bierhaus, A et al. (2003) con humanos, animales y cultivos celulares implican a un factor de transcripción, el factor nuclear kappa-B (NF-kappa B), como un posible candidato en la relación estrés/cambios celulares/enfermedad.

Los autores llegaron a la conclusión de que la activación del NF-kappa B representa un efector para las respuestas neuroendocrinas a eventos estresantes de tipo psicosocial y el lazo de unión entre los cambios de actividad del eje neuroendocrino y la respuesta celular, la cual puede mediar los efectos del estrés psicosocial en enfermedades como los trastornos inmunes o cardiovasculares (NF-kappa B activo se ha localizado en placas ateroscleróticas humanas). *(El NF-kappa B es un complejo multiproteico localizado en el citoplasma de casi todos los tipos celulares, donde se encuentra en el citoplasma en su forma inactiva, formando un complejo con la subunidad inhibidora IK-B. La activación del NF-kappa B por diversos factores (virus, citocinas, estrés químico, estrés mecánico y estrés psicológico, entre otros) favorece la disociación del IK-B y su traslocación al núcleo donde, tras unirse a su secuencia específica del DNA, favorece la síntesis de diversos factores proinflamatorios. El NF-kappa B regula gran variedad de genes relacionados con la inmunidad, la inflamación y el cáncer y tiene un papel fundamental y clave en la regulación del crecimiento y la muerte celular).*

PATOLOGÍA POR ESTRÉS

El estrés puede inducir el desencadenamiento y/o exarcebación de numerosas enfermedades que afectan a todos los órganos y sistemas de nuestro organismo. Las afecciones y alteraciones bioquímicas que están relacionadas con el estrés quedan resumidas a continuación.

I. Afecciones cardiovasculares.

1. Promueve el desarrollo y contribuye al desarrollo de aterosclerosis.
2. Constituye un factor de riesgo de enfermedad coronaria (estrés crónico) y puede desencadenar eventos coronarios agudos en pacientes con aterosclerosis coronaria (estrés agudo).
3. Es un factor desencadenante de fibrilación auricular, flutter auricular o fibrilo-flutter, taquicardias de la unión, taquicardias ventriculares tipo torsades des pointes, taquicardia ventricular monomórfica que puede degenerar en fibrilación ventricular y ser origen de muerte súbita.
4. Influye en el inicio, desarrollo y progresión de la hipertensión arterial y en el desencadenamiento de complicaciones cardiovasculares asociadas.
5. Origina disfunción cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca latente.
6. Produce una disminución de la función sistólica en la miocardiopatía crónica y puede dar lugar al síndrome de discinesia apical transitoria (miocardiopatía de Tako-Tsubo) por estrés agudo.
7. Puede actuar como desencadenante de los síntomas de la enfermedad de Raynaud y de acrocianosis.
8. Finalmente, síntomas como palpitations, dolor torácico y síncope vaso-vagal pueden ser producidos por estrés.

II. Patología respiratoria.

1. El estrés puede influir en el desarrollo y la recaída del asma bronquial.
2. Puede originar un cuadro conocido como jadeo laríngeo que hay que diferenciar del broncospasmo.
3. Puede estar implicado en el desarrollo, en las

manifestaciones sintomáticas y en la alteración de la función pulmonar de la sarcoidosis. 4. Está implicado en la rinitis alérgica probablemente por un mecanismo de inflamación neurogénica. Puede desencadenar cuadros de rinitis vasomotora. 5. Puede influir en el desarrollo y recurrencias de infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior. 6. Puede exacerbar los síntomas de la EPOC. 7. Está implicado en el síndrome de hiperventilación y en cuadros de tos repetitiva.

III. Afecciones digestivas.

1. Contribuye al desencadenamiento y/o agravamiento de diversas afecciones de localización bucal que afectan a: a) los dientes, como son las caries, la enfermedad periodontal y afecciones dentales producidas por bruxismo; b) la mucosa, como la estomatitis aftosa; y c) la articulación temporomandibular, como el trastorno temporomandibular. 2. Induce diversos síntomas de localización esofágica: globo hístico, alteración de la motilidad esofágica y aumento de la pirosis. 3. Puede desencadenar úlcera gastroduodenal, recurrencias de la misma y causar hemorragia gastroduodenal. 4. Puede aumentar la liberación de mucina y alterar la microflora del tracto gastrointestinal. 5. Acelera el tránsito intestinal. 6. Estimula la motilidad del colon por lo que puede actuar como desencadenante y agravamiento del síndrome de intestino irritable (SII). Puede inducir recaídas de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). 7. Puede alterar el funcionamiento del tracto biliar. 8. Posible implicación del estrés como cofactor en la severidad y progresión de la enfermedad inflamatoria hepática. 9. Puede ser origen de síntomas diversos: náuseas, arcadas y vómitos y causar estreñimiento.

IV. Enfermedades autoinmunes.

Enfermedades atópicas.

El estrés puede influir en la susceptibilidad a

enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso, artritis reumatoide, diabetes tipo 1, tiroiditis autoinmune, etc.) y aumenta el riesgo de atopia (rinitis alérgica, asma bronquial alérgico, dermatitis atópica, anafilaxia).

V. Trastornos neurológicos.

1. El estrés está involucrado en la cefalea de tensión, siendo asimismo un factor desencadenante de migrañas y de exacerbación de algias faciales atípicas. 2. En relación a la epilepsia, en general se admite que el estrés induce ataques epilépticos. 3. La relación entre el estrés y exacerbación de la esclerosis múltiple sigue siendo controvertida. No obstante, en un metaanálisis sobre un total de 14 estudios seleccionados, trece mostraron una relación estrés aumentado/riesgo de exacerbación y solo uno mostró una relación negativa. Este estudio pone en evidencia una asociación consistente entre los eventos de vida estresantes y la subsecuente exacerbación de la EM. Se ha sugerido que los eventos estresantes agudos, pero no las dificultades crónicas, son factores de predicción de recaídas y que el número de eventos agudos, más que la severidad de los mismos, tiene mayor importancia como factor de riesgo de recaída. En lo que no parece existir dudas es que el estrés produce un empeoramiento transitorio de los síntomas de la enfermedad. 4. Aunque empieza a ser admitido que el estrés psicológico puede constituir un factor de riesgo de patología cerebrovascular, pocos son los estudios que han investigado su posible influencia en el desencadenamiento de un accidente vasculocerebral o ictus. Diversos estudios realizados con animales y humanos sugieren que el estrés puede influir en el pronóstico de los accidentes vasculares isquémicos. 5. El estrés puede contribuir al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas tipo Alzheimer si bien para ello resulta decisiva su combinación

con la presencia de ApoE4 e invasión del herpes virus. Algunos autores consideran que la tendencia a experimentar distrés psicológico es un factor de riesgo para EA, efecto independiente de marcadores histopatológicos de EA tales como las placas y ovillos corticales.

6. Estudios recientes sugieren que el estrés severo puede tener un papel relevante en la enfermedad de Parkinson (EP) en efecto mediado por un mecanismo de estrés oxidativo. Los síntomas de la enfermedad pueden empeorar los síntomas de la enfermedad. Y se ha sugerido que la terapia con L-DOPA no es eficaz cuando los síntomas de los pacientes con EP empeoran por estrés.
7. El estrés puede inducir amnesia global transitoria.
8. Existen algunas evidencias de la posible relación entre estrés emocional y desencadenamiento de la miastenia gravis.
8. Algunos estudios sugieren una relación estrés-desencadenamiento de la esclerosis lateral amiotrófica.
9. Las disquinesias (distonías, corea, temblor, tics - síndrome de Tourette, y mioclonias) pueden empeorar por estrés.
10. La tartamudez se ve influida negativamente por el estrés.
11. Se ha sugerido que los eventos estresantes en los seis meses previos pueden influir en el comienzo de la enfermedad y modificar el curso de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob.
12. Finalmente, diversas manifestaciones como vértigos, disfonías, y parestesias pueden ser inducidos por estrés.

VI. Trastornos reumáticos.

1. El estrés crónico repercute negativamente en el dolor.
2. Puede desencadenar y contribuir al mantenimiento de síntomas musculoesqueléticos en el cuello, la espalda y la zona de los hombros (cervicalgia crónica simple, síndrome cervicocéfálico, dorsalgia y lumbalgia). Puede, asimismo, contribuir a cronificar las molestias en los casos de discopatía lumbar y ciática.
3. Aunque no está claro el papel

- del estrés en el desencadenamiento o inicio de la artritis reumatoide (AR) sí lo está en la exacerbación de los síntomas (inflamación articular, dolor e incapacidad funcional). En la artritis reumatoide juvenil (ARJ) sí parece existir una relación entre eventos estresantes e inicio de los síntomas. En cualquier caso el estrés agrava ambos cuadros.
4. El estrés empeora la sintomatología del lupus eritematoso (especialmente en los que experimentan mayor estrés y en los que padecen una enfermedad más activa y menos controlada).
5. El estrés puede contribuir al desarrollo de espondilitis anquilosante.
6. El estrés físico y/o psicológico puede desencadenar y/o exacerbar la fibromialgia y el síndrome de fatiga crónico.
7. Algunos informes sugieren una relación positiva entre estrés y los niveles de ácido úrico.
8. Finalmente, la costocondralgia y la xifodinia se han asociado al estrés.

VII. Repercusiones hematológicas del estrés.

1. El estrés puede inducir alteraciones en todas las líneas celulares de la sangre (policitemia, leucocitosis con aumento de neutrófilos, monocitos, células T y B; disminución de la proporción de linfocitos CD4+/CD8+).
2. Las proteínas totales, la IgG, la IgM y la IgE pueden aumentar en el estrés. La IgA, por el contrario, disminuye en saliva si bien las características de personalidad pueden regular la relación estrés-IgA.
3. El componente C3 del complemento puede incrementar por estrés.
4. Algunos estudios sugieren una respuesta de las proteínas de fase aguda en el estrés psicológico.
5. La coagulación y la fibrinólisis pueden verse afectados por el estrés. Los resultados de un metaanálisis de Von Känel, R et al. (2001) sobre sesenta y ocho estudios publicados desde 1966 resume los efectos: 1) En sujetos sanos, el estrés mental agudo activa simultáneamente la coagula-

ción (vWF y fibrinógeno) y la fibrinólisis (t-PA) dentro de un rango fisiológico. 2) En los pacientes con aterosclerosis y lesión endotelial, la respuesta procoagulante a los estresores agudos puede sobrepasar la respuesta anticoagulante y promover, de esa manera, un estado de hipercoagulabilidad. 3) El estrés crónico (estrés laboral o estado socioeconómico bajo) se relaciona con un estado de hipercoagulabilidad, como queda reflejado por un aumento de moléculas procoagulantes, como el fibrinógeno y el factor VII, y una disminución de la fibrinólisis.

VIII. Afecciones cutáneas.

1. La piel constituye un órgano donde repercuten muy particularmente las situaciones estresantes. 2. El estrés psicológico es considerado actualmente como un factor etiológico importante en el inicio de la psoriasis, de la dermatitis atópica, del prurito, de la urticaria y el angioedema y de la alopecia (difusa y areata). También parece claro el papel de los eventos estresantes en las afecciones citadas mientras que resultan controvertidos, o han sido insuficientemente evaluados, en afecciones como el vitíligo, el liquen plano, el acné, el pénfigo y la dermatitis seborreica. 3. El estrés puede propiciar: recurrencias del virus herpes simple (VSH) y del herpes genital, reactivación del virus varicela-zoster y mayor riesgo de desarrollar neuralgia post-herpética y activación de virus latentes como el Epstein-Barr. 4. La pustulosis palmoplantar (PPP) puede exacerbar la enfermedad.

IX. Trastornos urinarios.

1. Dos cuadros funcionales de tipo urológico en relación con situaciones de tensión emocional son la prostatosis, en el varón, y la cervicotriginitis, en la mujer. 2. El estrés psicológico puede inducir incontinencia transitoria, debida a la hiperactividad del músculo detrusor de

la vejiga. 3. La enuresis nocturna funcional está relacionada con el estrés. 4. El estrés empeora los síntomas de la cistitis intersticial. 4. Estudios experimentales sugieren que el estrés puede ser considerado como un factor involucrado en la génesis de la urolitiasis. También se ha informado de una asociación entre acontecimientos estresantes de la vida y litiasis renal sintomática. 5. Se ha informado de una mejoría significativa de algunos casos de prostatitis crónica no bacteriana con técnicas de manejo de estrés. La prostatodinia ha sido relacionada con el estrés.

X. Afecciones endocrino-metabólicas.

1. La mayoría de los estudios caso-control llevados a cabo en los últimos quince años apoyan la influencia del estrés sobre todo en el desencadenamiento de la enfermedad de Graves-Basedow aunque también en el curso clínico de la enfermedad (el estrés influye en los resultados del tratamiento médico del hipertiroidismo). Se ha sugerido que los eventos estresantes mayores, determinados rasgos de personalidad y los problemas diarios agravan el pronóstico de hipertiroidismo tratado con drogas antitiroideas. El estrés puede estar implicado también en el desencadenamiento de crisis tirotóxicas. 2. El estrés podría jugar algún papel en la exacerbación de la tiroiditis de Hashimoto. 3. Algunas observaciones clínicas sugieren que los acontecimientos estresantes pueden desempeñar un papel etiológico en la enfermedad de Cushing. 4. El estrés emocional puede jugar un papel en la patogénesis de la hiperprolactinemia tumoral o idiopática. 5. El estrés puede modificar diversos parámetros lipídicos: aumento de colesterol y aumento/reducción de los triglicéridos. 6. Influye en el metabolismo hidrocárbónico induciendo: intolerancia a la glucosa, desencadenamiento de diabetes tipo 1 y 2, desajustes en los niveles de glucemia, cetoacidosis diabética. En la dia-

betes tipo 1 inestable, el estrés psicosocial puede jugar un papel en la inestabilidad glucémica. Se ha sugerido que en la retinopatía diabética el estrés puede jugar un papel patogénico. El estrés puede inducir hipoglucemia (hipoglucemia reactiva funcional). 7. El estrés es un factor de riesgo de síndrome metabólico.

XI. Estrés e infecciones.

1. El estrés psicológico es considerado como un cofactor patogénico potencial de enfermedad infecciosa bacteriana, vírica y micótica (la candidiasis vulvovaginal se ha relacionado con situaciones estresantes). 2. Se ha sugerido que el estrés podría ser un factor favorecedor del desarrollo de la tuberculosis. 3. La lepra, la sífilis, la leishmaniosis y la toxoplasmosis presentan similares características inmunológicas que inducen a sospechar que el estrés puede tener gran importancia en la evolución o resistencia a dichas enfermedades (estas enfermedades están asociadas con la pobreza y con conflictos sociales que son factores de gran estrés). 4. El estrés puede, en primer lugar, incrementar el riesgo de infección en caso de exposición al VIH; en segundo lugar, puede influir en el curso de la infección ya instaurada, potenciando la replicación del VIH y agravando el curso de la enfermedad; finalmente, el estrés puede acelerar la progresión de la enfermedad por VIH induciendo conductas perjudiciales para la salud. (por ejemplo, disminuyendo la adhesión al tratamiento). 5. Experiencias traumáticas psicológicas que preceden el inicio de síntomas de la enfermedad de Lyme pueden jugar un papel etiológico importante en la cronicidad de los síntomas. 6. Diversas evidencias apoyan una relación entre estrés psicológico y supresión de la respuesta inmune humoral a la inmunización. A) Vacunación contra el virus de la influenza: las personas mayores que sobrellevan un estrés severo y duradero desarrollan menos anticuer-

pos y en una proporción más lenta que los controles sanos no estresados. B) Vacunación anti-hepatitis B: los resultados de diversos estudios de correlación entre respuesta secundaria a la vacunación y estrés son inconstantes y no conclusivos. C) Inmunización a neumococos: se ha informado de menores niveles de anticuerpos a los tres y seis meses de la vacunación en personas con estrés crónico. D) Vacunación contra la meningitis: un alto nivel de estrés percibido se ha asociado con menores niveles de anticuerpos.

XII. Estrés y cáncer.

A pesar de la gran cantidad de trabajos existentes, estimulados por la atractiva posibilidad de encontrar una asociación entre factores psicosociales y enfermedad tumoral maligna, siguen sin estar claros estos vínculos, aun cuando desde el punto de vista clínico y biológico existan diversas pruebas que la apoyan. La cancerogénesis es un proceso enormemente complejo en el que entran en juego numerosas variables internas (genéticas, hormonales, inmunes, etc.) y externas (medioambientales). No obstante, a la luz de los estudios realizados en los últimos años, que han aportado nuevos datos y mecanismos que sugieren que el estrés puede ser un factor de riesgo de la tumorogénesis, podemos decir que la relación estrés-cáncer resulta más convincente cuando nos circunscribimos al proceso de progresión del tumor o metástasis.

XIII. Estrés, trastornos ginecológicos y función reproductora femenina.

1. Trastornos menstruales relacionados con el estrés son: amenorrea, trastornos por sangrado (hemorragia uterina disfuncional, metrorragia), alteración en la frecuencia de la menstruación (oligomenorrea y polimenorrea), dismenorrea y síndrome premenstrual. 2. El estrés puede jugar algún papel en la disfun-

ción sexual (trastorno del deseo sexual, trastorno de la excitación sexual, trastorno del orgasmo –anorgasmia, y trastorno por dolor–dispareunia). 3. Se ha sugerido que el estrés puede ser un factor causal de fertilidad de las mujeres. Asimismo, el estrés psicológico puede afectar a los resultados del tratamiento de fertilización in vitro. 4. Estrés y embarazo: desde hace tiempo se ha considerado que el estado emocional de la madre puede afectar a la descendencia. Diversos estudios apoyan la hipótesis de que el estrés durante el embarazo puede ser un factor de riesgo de: A) Malformaciones congénitas de la cresta neural (paladar hendido, labio leporino y diversos defectos cardíacos, como CIV, Tetralogía de Fallot, transposición de las grandes arterias) y del tubo neural (espina bífida y anencefalia, entre otros). B) Aborto espontáneo, parto prematuro o bajo peso en relación con la edad gestacional, circunferencia de la cabeza significativamente menor y peores puntuaciones en el examen neurológico neonatal. 5. El estrés prenatal puede tener consecuencias a largo plazo: A) la vulnerabilidad del adulto a las enfermedades cardiovasculares; B) alteración del desarrollo de la inmunocompetencia humoral de la descendencia, así como las respuestas hormonales e inmunológicas al estrés postnatal; C) alteración de la conducta sexual: estudios con animales sometidos a estrés prenatal desarrollan una conducta heterotípica en la edad adulta (homo- o bisexual); D) predisposición al incremento de trastornos psicopatológicos (depresión, trastornos de ansiedad y déficit de memoria y cognitivos). 6. El estrés puede influir en la sex ratio. 7. El estrés puede alterar la lactación materna, originando una insuficiente y transitoria secreción de leche. 8. Otras situaciones influidas por el estrés: leucomea psicógena, prurito vulvar, menopausia (el estrés desencadenaría la menopausia a edad más temprana e incrementaría la severi-

dad de los síntomas climatéricos), preeclampsia (mayor riesgo por estrés), mastopatía cíclica (el estrés podría constituir un factor etiológico), síndrome del ovario poliquístico (se ha sugerido un vínculo entre el estrés y el desarrollo de quistes ováricos en efecto mediado por el sistema simpático), vaginosis bacteriana (el estrés constituye un factor de riesgo independiente).

XIV. Estrés y trastornos sexuales en el varón.

Las consecuencias del estrés en la esfera sexual masculina son: a) alteración del comportamiento reproductor en la etapa de adulto por haber padecido un estrés prenatal. b) retraso de la pubertad; y c) impotencia y eyaculación precoz o tardía, alteraciones de la reproducción e infertilidad en la etapa adulta.

XV. Otros trastornos relacionados con el estrés.

1. Edema cíclico idiomático: los síntomas pueden ser desencadenados o empeorados por situaciones de estrés.
2. Distrofia simpática refleja: se considera al estrés como un factor de riesgo de esta enfermedad.
3. Enfermedad de Ménière: el estrés emocional o la ansiedad severa pueden precipitar las recaídas o agravar los síntomas de esta enfermedad.
4. Vértigo paroxístico posicional benigno (VPPB): los factores psicológicos parecen jugar un importante papel en el VPPB.
5. Pérdida súbita de la audición: algunos estudios sugieren una relación entre pérdida súbita de la audición y el estrés.
6. Uveítis: algunos autores han puesto de manifiesto mayor índice de recurrencia de la enfermedad en relación con eventos estresantes mayores.
7. Coriorretinopatía serosa central (CSC): el estrés, a través del aumento de catecolaminas, puede jugar un importante papel en el desarrollo de la CSC.
8. Hipertensión intraocular.

Glaucoma: la presión intraocular puede verse afectada por el estado emocional del paciente, por lo que el estrés puede jugar un papel en la precipitación del glaucoma agudo de ángulo cerrado. 9. Estrés y cicatrización de heridas: el estrés retrasa notablemente la cicatrización de las heridas

XVI. Estrés y alteraciones del sueño.

En situaciones de estrés, las alteraciones del sueño que pueden tener lugar son las siguientes: 1. Disomnias: A. Insomnio: transitorio, de corta duración, de larga duración: insomnio psicofisiológico, insomnio asociado a: trastornos psiquiátricos, consumo abusivo de determinadas sustancias y trastornos médicos. B. Hipersomnia. II. Parasomnias: A. Pesadillas. B. Sonambulismo y terrores nocturnos. C. Bruxismo. D. Enuresis.

XVII. Estrés y conductas de riesgo de enfermedad.

El estrés puede constituirse en agente causante de enfermedad a través de determinadas conductas de adaptación o afrontamiento que conllevan riesgo de enfermedad. Entre éstas hay que señalar, fundamentalmente: fumar, ingerir alcohol, conducta alimentaria inadecuada (aumento del consumo de alimentos, especialmente hidratos de carbono, y pulsiones alimentarias), consumo de tranquilizantes y consumo de drogas. Se conoce el papel del estrés en el inicio y mantenimiento del hábito tabáquico y del consumo de alcohol y drogas. Asimismo, puede ser un elemento determinante de recaídas en el hábito tabáquico, en el consumo de alcohol o en la administración de drogas. Respecto al comportamiento alimentario hay que señalar una relación entre estrés y anorexia, bulimia (los acontecimientos vitales de índole familiar, escolar, laboral, etc. pueden actuar como factores desencadenantes o precipitantes de estas

dos enfermedades), síndrome del comedor nocturno y trastorno por atracón.

XVIII. Trastornos psíquicos y estrés.

Una situación de estrés muy intensa, repetida o prolongada, puede sobrepasar la capacidad adaptativa y la respuesta al estrés se vuelve patológica, apareciendo trastornos de adaptación, transitorios o duraderos, que evolucionan por su propia cuenta aunque haya desaparecido la situación de estrés. Desde el punto de vista psíquico, dichos trastornos de adaptación entrañan 1) reacciones emocionales, inmediatas (crisis de angustia, reacción delirante aguda) o diferidas y breves (reacción de ansiedad aguda) o duraderas (crisis de angustia recurrente, trastornos de tipo fóbico, estados depresivos y, muy especialmente, los trastornos de estrés agudo y de estrés posttraumático). El trastorno de estrés posttraumático (PTSD), además de los síntomas específicos, se caracteriza por otros problemas de salud como son los trastornos cardiovasculares, musculoesqueléticos y las afecciones gastrointestinales. 2. Trastorno adaptativo (o de ajuste), muy frecuente y que, por definición, se presenta durante los tres meses siguientes al comienzo del estrés. 3. Trastornos disociativos: A) Amnesia disociativa. B) Fuga disociativa. C) Trastornos disociativos de identidad. D) Trastorno de despersonalización. E) Trastornos disociativos no específicos. 4. Además, el estrés puede influir en el desencadenamiento y/o recaída de diversas afecciones psíquicas como depresión, trastorno bipolar, trastorno de ansiedad, esquizofrenia y trastornos somatoformes (trastorno por somatización, trastorno de conversión, trastorno por dolor e hipocondría).

Dadas las lógicas limitaciones de espacio, se hará una mención específica a algunos temas de especial interés como son las repercusiones

del estrés en el sistema inmune, en el aparato cardiovascular, en el órgano cutáneo, así como la relación entre estrés y cáncer, los efectos del estrés prenatal y la influencia de los genes como moduladores de la respuesta de estrés.

ESTRÉS Y SISTEMA INMUNE

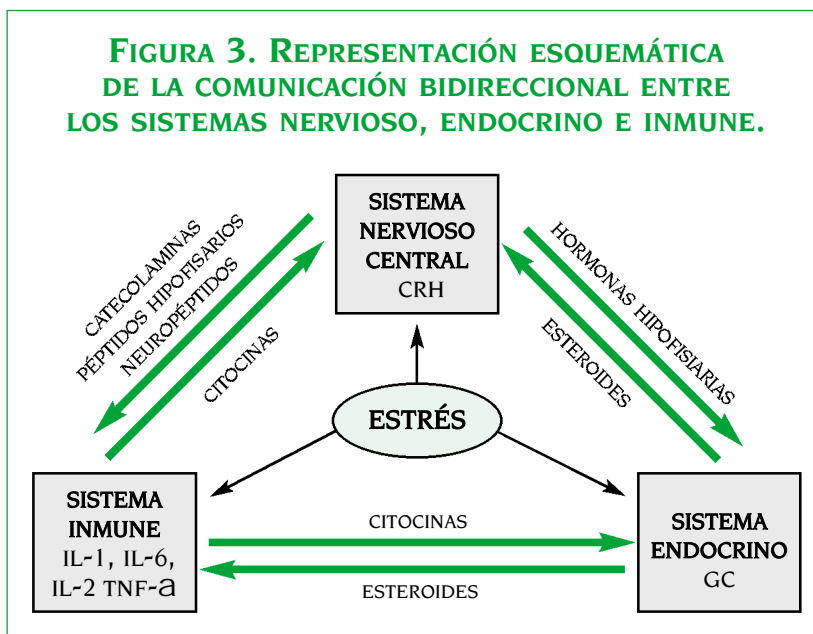
En los últimos años se han acumulado evidencias que ponen de manifiesto que los sistemas nervioso central e inmune mantienen una comunicación bidireccional a través de sustancias propias de cada uno de ellos, de forma que, a través de las mismas, un sistema puede influir en el otro. Es más, se ha propuesto que esta comunicación puede ser esencial para el correcto funcionamiento del sistema inmune y del propio sistema nervioso y que es vital no sólo para el adecuado funcionamiento del organismo en situaciones normales, sino para aquellas otras en las que la homeostasis se ve perturbada, como en casos de estrés, consumo de drogas (terapéuticas o de abuso), enfermedades infecciosas y cáncer. La Psiconeuroinmunología (PNI), ciencia

que estudia los mecanismos de la comunicación bidireccional entre los sistemas neuroendocrino e inmune, ha sido utilizada por muchos investigadores para establecer posibles relaciones entre los factores de comportamiento y la progresión de enfermedades inmunológicas y para evaluar el papel de elementos inmunes en enfermedades del SNC. El sistema nervioso ejerce su influencia sobre el sistema inmune a través de diversos sistemas, neuropéptidos y neurotransmisores: CRH, catecolaminas, serotonina, acetilcolina, neuropéptidos (sustancia P, endorfinas, neurotensinas, VIP, somatostatina), hormona de crecimiento (GH), prolactina y glucocorticoides. Por parte del sistema inmune, las citocinas, en particular IL-1, IL-6 y TNF- α , liberadas por las células inmunes durante el proceso de activación inmune, son los elementos participantes en la relación sistema inmune-sistema nervioso que pueden actuar sobre, y afectar a, la función del sistema nervioso. La alteración de la función del sistema inmune afecta a aquellos sistemas del SNC relacionados con la respuesta al estrés.

EFFECTOS DEL ESTRÉS EN EL SISTEMA INMUNE

Durante mucho tiempo se ha mantenido un modelo de relación entre estrés y sistema inmune basado en un efecto supresor del sistema inmune. Apoyan este modelo estudios humanos que muestran que el estrés crónico se acompaña de: a) disminución de la citotoxicidad de las células NK; b) supresión de la respuesta proliferativa de los linfocitos; c) atenuación de la respuesta humoral a la inmunización. Otro modelo se apoya en

FIGURA 3. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA COMUNICACIÓN BIDIRECCIONAL ENTRE LOS SISTEMAS NERVIOSO, ENDOCRINO E INMUNE.



estudios con ratones, según el cual el estrés agudo origina una redistribución de las células T en la piel lo que se traduce por un incremento de la respuesta inmune, mientras que el estrés crónico origina su desviación del órgano cutáneo con la consecuente disminución de la función inmune. Surge así un modelo dual según el cual el estrés agudo refuerza la respuesta inmune y el estrés crónico la suprime.

Sin embargo, diversos hallazgos relacionan el estrés crónico con enfermedades asociadas a: 1. Inmunidad inadecuada: infecciones y neoplasias. 2. Excesiva actividad inmune: enfermedades autoinmunes y alérgicas. Esto ha conducido a un nuevo modelo según el cual el estrés crónico puede facilitar o suprimir la

función inmune lo que permitiría explicar los distintos efectos sobre patologías relacionadas con el sistema inmune (Figura 5, en la página siguiente).

MECANISMOS DE ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN INMUNE INDUCIDA POR ESTRÉS

El estrés psicológico puede alterar la función inmune por varios mecanismos:

- 1) A través de la inervación directa del tejido linfático por el SNC.
- 2) A través de la liberación de hormonas como adrenalina, noradrenalina, cortisol, prolactina, hormona del crecimiento y péptidos cerebrales como melatonina, endorfinas y encefalinas, que se unen a células

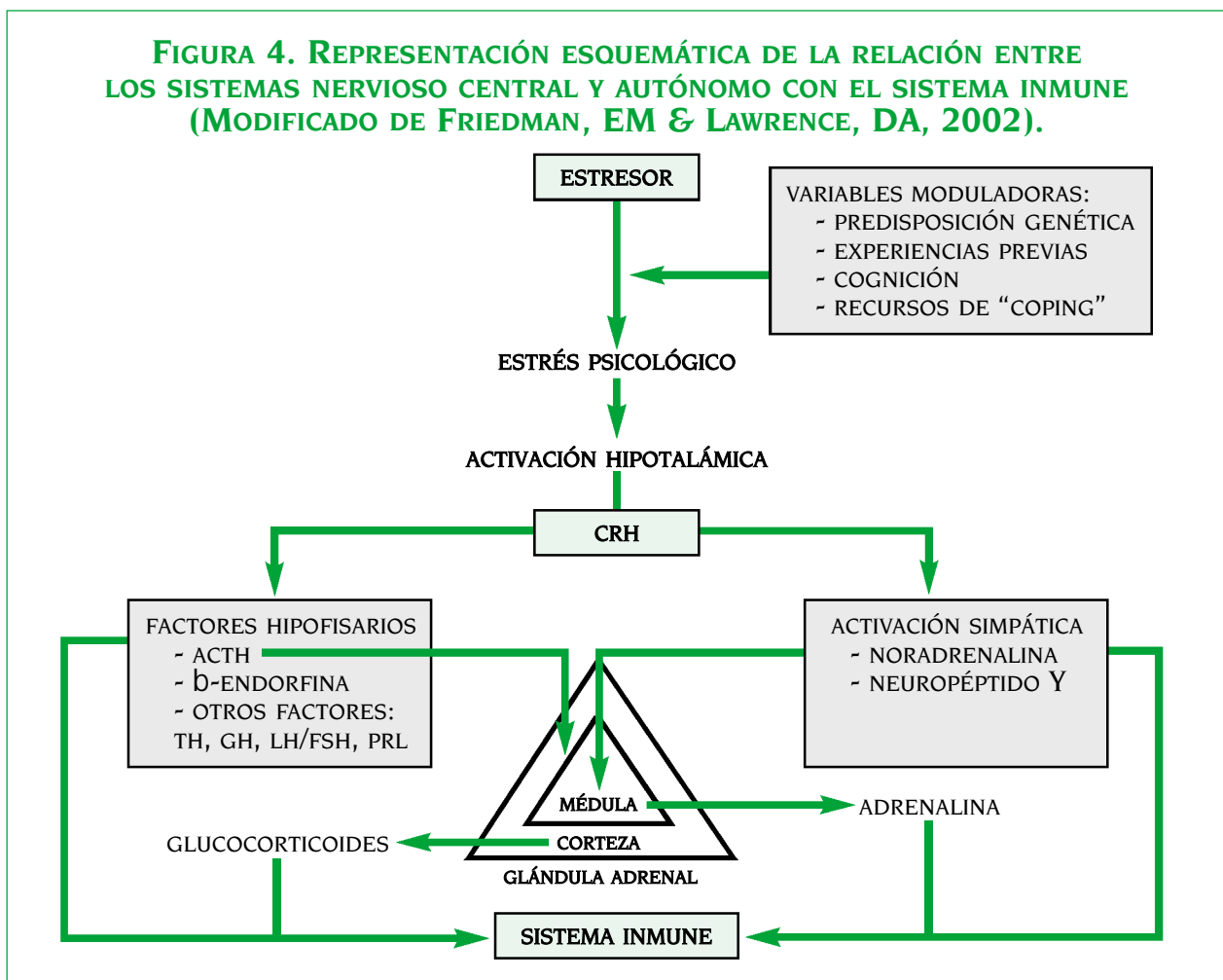
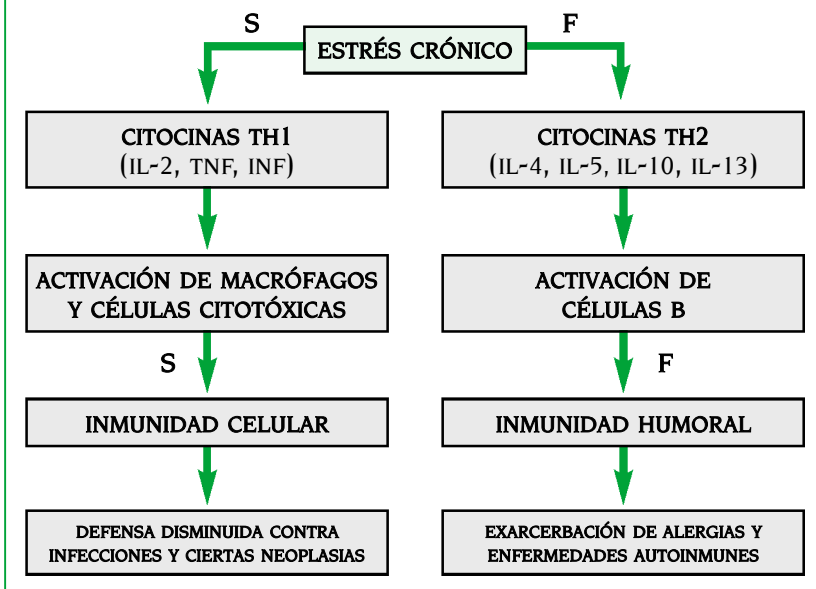


FIGURA 5. EFECTOS DEL ESTRÉS SOBRE PATOLOGÍAS RELACIONADAS EN EL SISTEMA INMUNE



inmunológicamente activas y alteran sus funciones. 3) A través de cambios conductuales que a menudo tienen lugar como respuesta al estrés [el esfuerzo requerido para manejar las demandas de las experiencias estresantes puede llevar a las personas a adoptar conductas de riesgo como la ingesta de alcohol y el consumo de cigarrillos, cambios en el patrón de sueño, menor ejercicio físico, deterioro de la dieta y disminución de la adhesión a los tratamientos médicos. (Cohen, S; Rabin, BS. 1998)].

El efecto inmunosupresor del estrés puede ser atribuido a la acción de los glucocorticoides y catecolaminas. El mecanismo íntimo de inmunosupresión no es conocido si bien un estudio de Nagabhusan, M et al. (2001) con mujeres sometidas a biopsia de mama en que se analizó la expresión de los factores de transcripción AP-1 y NF-kappa B en los linfocitos, muestra una relación entre ansiedad/estado de ánimo y niveles de dichos factores: A) Mayor ansiedad/alteración del estado de ánimo: menor expresión de AP-1 y NF-kappa B. B) Menor ansiedad/alteración del estado de ánimo: mayor expresión de AP-1 y NF-kappa B. De acuerdo

con estos datos, los autores sugieren que el estrés psicológico puede mediar la inmunosupresión alterando la expresión de los citados factores de transcripción. Por otra parte, el efecto inmunoactivador, puesto de manifiesto por el incremento de los procesos inflamatorios o de los niveles de citoquinas pro-inflamatorias asociadas al estrés, ha sido atribuido a la sustancia P (SP). Respecto al incremento de la inmunidad celular en situaciones de estrés agudo obedecería a la redistribución de los leucocitos sanguíneos hacia otros compartimentos del organismo en efecto mediado por las hormonas suprarrenales de estrés.

ESTRÉS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El estrés representa un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. Numerosos estudios avalan su relación con la aterosclerosis, con la patogénesis y expresión de la enfermedad de la arteria coronaria (el estrés agudo puede desencadenar eventos coronarios mayores como isquemia coronaria, infarto de miocardio y muerte súbita cardíaca; el estrés crónico es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad arterial coronaria), con el desencadenamiento de arritmias cardíacas, con el desarrollo de hipertensión y con el desarrollo de miocardiopatías. Por su interés haremos algunas consideraciones de la *relación entre el estrés y la aterosclerosis*. Como es conocido, la aterosclerosis se considera un proceso inflamatorio crónico de origen multifactorial, de lenta evolución, con complicaciones de carácter agudo y con un elemento estructural característico como es la placa de ateroma.

Factores mecánicos, químicos, tóxicos, inmunológicos o de tipo vírico, a través de la lesión del endotelio, estarían implicados en el inicio de la lesión aterosclerótica. El endotelio, las células musculares lisas, los monocitos, las plaquetas y las lipoproteínas oxidadas, elementos intervinientes, entre otros, en el proceso de aterosclerosis pueden experimentar alteraciones inducidas por las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina). Así pues, el estrés, a través de: a) la activación del SNS, del HPA y del sistema renina-angiotensina; b) de la liberación de catecolaminas, de corticoides, de glucagón, de la hormona del crecimiento y de la renina; y c) del incremento de homocisteína, originaría una elevación de la actividad cardiovascular, una alteración del endotelio, la inducción de moléculas de adhesión en las células endoteliales que reclutarían células inflamatorias y facilitarían su adhesión al endotelio y una respuesta de fase aguda, con activación de macrófagos, producción de citocinas, activación de células plasmáticas que, en conjunto, promoverían el proceso inflamatorio. La asociación de las alteraciones descritas y un perfil lipídico de tipo aterosclerótico, inducido por estrés, originarían aterosclerosis. El factor NF-kappa B parece jugar un papel clave en la patogenia de la aterosclerosis, habiéndose demostrado la presencia de NF-kappa B en lesiones ateroscleróticas experimentales y humanas y una correlación entre el nivel de activación de este factor y el grado de progresión de la aterosclerosis.

ESTRÉS LABORAL Y ATEROSCLEROSIS CORONARIA

Algunos estudios muestran una relación entre el estrés laboral y el desarrollo de aterosclerosis: 1) Everson (1997). Con trabajadores del sexo masculino. Edad: 42-60 años. Resultados: relación entre mayores demandas en el trabajo

y mayor grosor de la íntima-media de la carótida y la altura de la placa de ateroma. 2) Lynch (1997). Con trabajadores del sexo masculino. Edad: 42-60 años. Resultados: relación entre una alta exigencia y baja remuneración y mayor grosor de la íntima-media y la altura de la placa de ateroma. 3) Muntaner (1998). Con trabajadoras. Edad: 45-64 años. Resultados: relación entre inseguridad laboral/demandas físicas en el trabajo y espesor de la íntima-media. 4) Nordstrom (2001). Con trabajadores de ambos sexos. Relación entre un mayor estrés laboral y una mayor prevalencia de lesiones ateroscleróticas en hombres pero no en mujeres. 5) Rosvall (2002). Estudio con hombres y mujeres (46-56 años). Relación entre demandas altas/bajo control y grosor de la íntima-media y altura de la placa sólo en mujeres. Relación entre demandas altas/alta capacidad de decisión y signos de aterosclerosis en hombres y mujeres. 6) Gallo (2003). Con trabajadoras. Edad: 42-50 años. El trabajo de oficina (bajo control) relacionó con mayor grosor de la íntima-media. 7) Hintsanen (2005). Con trabajadores de ambos sexos. Media de edad: 32,3 años. Relación entre estrés en el trabajo, valorado según el modelo de demandas/control, y aterosclerosis en sus estadios iniciales solo en hombres. 8) Wang, (2007). En un estudio reciente con mujeres realizado en Suecia muestra una relación entre estrés laboral (modelo demandas/control) y estrés familiar con la progresión de la aterosclerosis coronaria evaluada por angiografía.

Sin embargo, sabemos que un nivel dado de estrés no implica similar grado de riesgo de enfermedad isquémica cardíaca para todos los trabajadores. Esta cuestión ha sido abordada por Hintsanen, M et al. (2007) que en un estudio reciente con hombres jóvenes ponen de manifiesto que el efecto del estrés laboral en el desarrollo de aterosclerosis es modulado por el genotipo T/T del gen de la neureguli-

na 1 (NR-1, péptido preciso para la formación del sistema nervioso simpático).

Finalmente, en el contexto de lo tratado anteriormente, hay que reseñar los efectos del estrés sobre la coagulación sanguínea. Un metaanálisis de Von Känel, R et al. (2001) sobre sesenta y ocho estudios publicados desde 1966 resume perfectamente la relación existente entre estrés e hipercoagulabilidad. Según el referido estudio, 1) El estrés mental agudo activa simultáneamente la coagulación (vWF y fibrinógeno) y la fibrinólisis (t-PA) dentro de un rango fisiológico en sujetos sanos. 2) En pacientes con aterosclerosis y con lesión endotelial, la respuesta procoagulante a los estresores agudos puede sobrepasar la respuesta anticoagulante y promover, de esa manera, un estado de hipercoagulabilidad. 3) El estrés crónico (estrés laboral o estado socioeconómico bajo) se relaciona con un estado de hipercoagulabilidad: aumento de moléculas procoagulantes, como el fibrinógeno y el factor VII, y una disminución de la fibrinólisis.

ESTRÉS Y AFECCIONES CUTÁNEAS

La piel constituye un órgano donde repercuten muy particularmente las situaciones estresantes. Diversas evidencias sugieren que las respuestas sistémica y local a los estresores pueden tener un papel en el inicio o exacerbación de una variedad de enfermedades cutáneas; es decir, el estrés puede ejercer un papel en la aparición, mantenimiento o cronicidad de las dermatosis, actuando en conjunción con los factores genéticos y medioambientales implicados en la etiopatogenia de la enfermedad. El estrés psicológico es considerado actualmente como un factor etiológico importante en el inicio de la psoriasis, de la *dermatitis atópica*, del *prurito*, de la *urticaria* y de la *alopecia areata*.

También parece claro el papel de los eventos estresantes en las afecciones citadas mientras que resultan controvertidos, o han sido insuficientemente evaluados, en afecciones como el vitíligo, el liquen plano, el acné, el pénfigo y la dermatitis seborreica. En relación con los sucesos estresantes, Picardi, A y Abeni, D (2001) han señalado que son pocos los estudios que utilizan una metodología estándar aceptable en la medida del estrés, que hayan considerado el papel de factores que puedan introducir un elemento de sesgo (edad, duración de la enfermedad, factores familiares) o que hayan considerado adecuadamente la influencia de factores cruciales como la influencia estacional o la interrupción del tratamiento. A esto habría que añadir la necesidad de introducir factores de personalidad en el estudio de la relación estrés-afección cutánea (Consoli, S; 1996).

En los efectos del estrés sobre la piel participan diversas células del órgano cutáneo (queratinocitos, melanocitos, células dendríticas, células cebadas), fibras nerviosas sensoriales, simpáticas y parasimpáticas, así como diversas sustancias: neuropéptidos (NPs), CRH, péptidos POMC, neurotransmisores y citocinas que son expresados en la piel normal.

Los neuropéptidos cutáneos proceden de las fibras nerviosas sensoriales o de las células cutáneas como los queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales. Asimismo, las células inmunes residentes en la piel como las células cebadas o las que infiltran la piel durante la inflamación producen NPs. Las fibras nerviosas cutáneas pueden modular reacciones inflamatorias a través de la liberación local de NPs que pueden regular diversos aspectos del proceso inflamatorio como la motilidad vascular, el tráfico celular, la activación y el tropismo. Evidencias clínicas que apoyan la conexión entre la secreción de NPs y el desarrollo de inflamación las encontramos en la dermatitis atópica, la psoriasis y la

alopecia areata que normalmente resultan exacerbadas en períodos de estrés emocional. Entre estos NPs hay que hacer especial mención a la SP ya que se ha demostrado que el estrés induce su liberación. La SP se asocia con múltiples respuestas que incluyen vasodilatación, aumento del flujo sanguíneo, extravasación plasmática, degranulación de las células cebadas, aparición de ronchas y enrojecimiento vía reflejo axónico, activación de neutrófilos y macrófagos, modulación de la liberación de citocinas proinflamatorias y quimiocinas y regulación al alza de la expresión de moléculas de adhesión.

Neuropéptidos sensoriales y neurotransmisores liberados por fibras nerviosas sensoriales y autonómicas, respectivamente, que inervan la piel, pueden modular directamente la función de los queratinocitos, melanocitos, células de Langherans, células cebadas, células endoteliales y células inmunes. Entre estas moléculas, la SP, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), el VIP, la somatostatina, la noradrenalina (N) y la acetilcolina (ACh) parecen modular eficazmente funciones de la piel y de las células inmunes como son la proliferación celular, la producción de citocinas o la presentación de antígenos bajo situaciones normales o patológicas. Es decir, la piel es un importante blanco de las respuestas de estrés sistémicas y locales.

Estudios llevados a cabo durante la última década sugieren que los principales componentes moleculares que median las respuestas sistémicas a estresores medioambientales, como son el CRH y péptidos de POMC, así como neurotransmisores y citocinas, son expresados también en la piel. Más específicamente, se ha mostrado que los queratinocitos, fibroblastos, células cebadas y células inmunes expresan CRH-R1 (receptor de CRH), mientras que el CRH se expresa en los queratinocitos y fibras nerviosas dérmicas. Kono, M et al.

(2001) han demostrado la co-expresión de CRH y mRNA de POMC en la epidermis y unidad pilosebácea de la piel humana normal, así como en lesiones inflamatorias y en la superficie de tumores cutáneos benignos, como el nevus melanocítico y la queratosis seborreica. ACTH, α -MSH, β -endorfina (péptidos POMC) también se han detectado en queratinocitos, melanocitos y células de Langherans. Neurohormonas, citocinas y neurotransmisores secretados por los elementos estructurales mayores (queratinocitos, melanocitos, fibroblastos, células inmunes, células endoteliales y fibras nerviosas) forman una red molecular de señales que son activadas durante la respuesta cutánea a los diferentes estímulos medioambientales. Es decir, la piel puede ser considerada: primero, como blanco de señales neuroendocrinas, en donde las células estructurales y circulantes expresan receptores para neuropéptidos y neurotransmisores idénticos a los encontrados en el SNC; y segundo, como fuente de hormonas y neurotransmisores. Además, su capacidad para generar respuestas inmunes específicas permite hablar de una comunicación multidireccional entre los sistemas nervioso central, inmune, endocrino y el órgano cutáneo.

Otros mecanismos implicados en la relación estrés/órgano cutáneo incluyen la alteración de la función barrera de la piel y los efectos sobre las células dendríticas cutáneas. I) La alteración de la función barrera de la piel puede relacionarse con dos tipos de efectos fisiopatológicos: 1º) un incremento de la producción de queratinocitos, que puede conducir a una hiperplasia epidérmica y 2º) un aumento de producción y secreción de citocinas que puede conducir a inflamación cutánea. Un estudio de Choi, EH et al. (2005) nos aproxima al mecanismo de alteración de la función barrera de la piel inducido por estrés. Estos autores evaluaron los efectos del estrés

psicológico del insomnio, poniendo de manifiesto una alteración tanto de la homeostasis de la barrera cutánea como de la integridad del estrato córneo. Entre las alteraciones encontradas figuran la disminución de la proliferación de las células epidérmicas, el deterioro de la diferenciación epidérmica y la disminución de la densidad y tamaño de los corneodesmosomas (CD) junto a la degradación de la desmogleína, proteína del CD (*Los desmosomas son las zonas de unión existentes entre las células que confieren rigidez a los tejidos. Su función básica es unir el citoesqueleto de queratina de una célula a la de la célula adyacente. Para ello son precisas proteínas que establezcan esta unión ya que las queratinas no atraviesan la membrana celular. Estas proteínas son las plaquinas y las desmogleínas*). La alteración de la homeostasis de la barrera relacionó con la disminución de la producción y de la secreción de los cuerpos lamelares por una posible disminución de la síntesis de novo de los lípidos de la epidermis. De esta forma, la disminución de la síntesis de lípidos por el estrés psicológico tiene como resultado una disminución de la formación y secreción de cuerpos lamelares así como una disminución de corneodesmosomas, que compromete la permeabilidad de la barrera y la integridad del estrato córneo. La aplicación tópica de lípidos fisiológicos de la epidermis (colesterol, ceramidas y ácidos grasos libres), a ratones sometidos al estrés psicológico de la privación de sueño, normalizó dichas alteraciones.

ESTRÉS Y CÁNCER

Son numerosas las investigaciones desarrolladas, especialmente a lo largo de las últimas décadas, para tratar de relacionar estrés psicológico, tumorigénesis y progresión de los tumores. Diversos estudios apoyan esta rela-

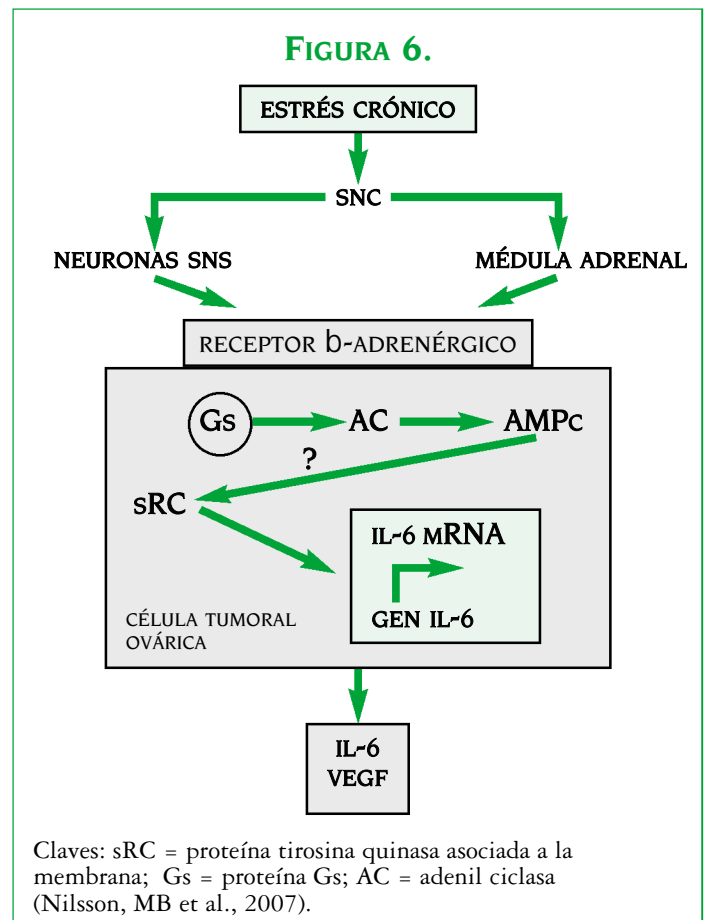
ción y otros, por el contrario, la cuestionan claramente. Entre los mecanismos implicados en esta posible relación figuran un mecanismo inmune, un mecanismo hormonal y un mecanismo conductual. A esto hay que añadir nuevas orientaciones en el estudio de la relación factores psicológicos y desarrollo de tumores que hacen intervenir a una deficiente reparación del ADN celular dañado, la modulación de la apoptosis, el acortamiento del telómero y la telomerasa, los efectos de la IL-6 (en determinadas afecciones tumorales) y los efectos de los activadores de la angiogénesis, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en relación con el proceso metastático.

El VEGF ha sido objeto de estudios en los últimos años en la relación estrés/progresión tumoral. En este sentido, un estudio de Chang, J et al., (2002) sugiere que el VEGF puede jugar algún papel en el desarrollo del cáncer de ovario epitelial y que niveles elevados de gonadotropinas, como se encuentra en la menopausia y después de la cirugía de la mayor parte de las pacientes con cáncer de ovario, podría acelerar el crecimiento del tumor y la recurrencia del tumor al inducir la expresión de VEGF. Partiendo de hallazgos previos de Lutgendorf, SK et al. (2002) que ponen de manifiesto que un fuerte apoyo social se relaciona con menores niveles de VEGF en pacientes con cáncer de ovario y que, por el contrario, altos niveles de VEGF relacionan con mayor estrés, los mismos autores llevaron a cabo un estudio experimental para determinar los efectos de los mediadores de estrés [adrenalina (ADR), noradrenalina (NA) y cortisol] en la producción de VEGF por células de carcinoma ovárico de la línea celular SKOV3 y células germinales embrionarias (EG). 1) La ADR y la NA reforzaron significativamente la producción de VEGF en las dos líneas celulares. Estos efectos resulta-

ron bloqueados por el propranolol, lo que sugiere la intervención de receptores β -adrenérgicos en esta acción. (Lutgendorf, SK et al., 2003). Más recientemente, estudios experimentales usando, asimismo, células de cáncer de ovario muestran que el estrés pueden influir en la progresión del cáncer realzando la expresión de metaloproteinasas de matriz (MMP-2 y MMP-9) y del factor VEGF, en efecto mediado por las catecolaminas (Sood, AK et al., 2006; Thaker, PH et al., 2006). Otro estudio de Yang, EC et al., (2006) diseñado para determinar si las catecolaminas pueden influir en la expresión de MMP-2, MMP-9 y VEGF en el carcinoma nasofaríngeo, utilizando tres variedades de células tumorales de dicho carcinoma, muestra que las catecolaminas producidas por el eje simpato-meduloadrenal pueden afectar a la progresión del tumor, en parte por modulación de las citadas metaloproteinasas y del factor angiogénico. Finalmente, un estudio de Nilsson, MB et al. (2007) con un cultivo de células de cáncer de ovario muestra un incremento de la producción de mRNA IL-6 inducido por adrenalina y noradrenalina y proporciona evidencia directa de que el estrés crónico afecta a la expresión de IL-6, citosina proangiogénica. El mecanismo implicado queda expresado en la figura 6 (*Niveles elevados de IL-6 son frecuentemente detectados en el suero de pacientes con cáncer de ovario, asociándose con un peor pronóstico; además, esta citosina es secretada por las células tumorales ováricas para facilitar la proliferación de células tumorales, la migración y la resistencia a la quimioterapia. Sabemos, por otra parte, que los individuos que sufren estrés crónico muestran niveles elevados circulantes de IL-6*).

Como resumen podemos decir que a pesar de la gran cantidad de trabajos existentes, estimulados por la atractiva posibilidad de encontrar una asociación entre factores psicosociales y enfermedad tumoral maligna, siguen sin

estar claros estos vínculos, aun cuando, desde el punto de vista clínico y biológico, existan diversas pruebas que la apoyan. La cancerogénesis es un proceso enormemente complejo en el que entran en juego numerosas variables internas (genéticas, hormonales, inmunes, etc.) y externas (medioambientales). El trabajo de psiquiatras y psicólogos parece haber generado nuevas expectativas, dándole un nuevo impulso, propiciando pautas que mejoran la calidad de vida de los enfermos y, por qué no, de los familiares del mismo, reduciendo el sufrimiento y en muchos casos facilitando la reintegración social y laboral de numerosas personas. De cualquier forma, a la luz de los estudios de estos últimos años, que han aportado nuevos mecanismos que sugieren que el estrés puede ser un factor de riesgo de la tumorigénesis, podemos decir que la relación



estrés-cáncer resulta más convincente cuando nos circunscribimos al proceso de progresión del tumor o metástasis

ESTRÉS Y EMBARAZO. CONSECUENCIAS DEL ESTRÉS PRENATAL

Desde hace bastante tiempo se ha considerado que el estado emocional de la madre puede afectar al hijo. Estudios prospectivos han informado de que el estrés o la ansiedad materna durante el embarazo se asocian con un resultado obstétrico adverso. Esto queda reflejado por el riesgo incrementado de parto prematuro o bajo peso en relación con la edad gestacional (Pagel, MD et al., 1990; Hedegaard, M et al., 1993; Koper, RL et al., 1996; HC, HC et al., 1994); por una circunferencia de la cabeza significativamente más pequeña (Lou, HC et al., 1994); y peores puntuaciones en el examen neurológico neonatal. En definitiva, estos estudios indican que el estrés prenatal puede afectar directamente al desarrollo del cerebro fetal humano. Otras investigaciones indican que las variaciones en el ambiente prenatal pueden influir en la respuesta fisiológica de la descendencia; por ejemplo, una inadecuada nutrición puede cambiar la estructura, la fisiología y el metabolismo del organismo y predecir la susceptibilidad a la hipertensión, enfermedad coronaria e ictus en la etapa adulta (DP, Barker et al., 1995).

Estudios con animales muestran que el estrés prenatal afecta a la conducta y capacidad de aprendizaje de las crías. Tanto en roedores como en primates no humanos el estrés prenatal causa un retraso en el desarrollo motor. En roedores, el estrés prenatal se asocia con disminución de la conducta exploratoria, aumento de la conducta emocional y una alteración de la adaptación en situaciones de

conflicto o aversión; la conducta exploratoria en respuesta al estrés o a la novedad no parece afectarse en primates no humanos si bien en este contexto muestran una conducta más temerosa. La conducta sexual se altera en ratas y la conducta social en roedores y primates no humanos. Finalmente puede encontrarse un déficit del aprendizaje en la descendencia de ratas estresadas prenatalmente. Un estudio reciente con ratas de Fujioka, A et al. (2006) pone de manifiesto que el estrés prenatal tiene efectos diferenciales en el desarrollo de las neuronas del hipocampo que dependen de la intensidad del estrés: un estrés prenatal moderado de corta duración realzó la neurogénesis y la diferenciación de las neuronas del hipocampo, mientras que un estrés prenatal severo tuvo efectos contrarios. El estrés prenatal moderado y de corta duración puede, pues, reforzar el aprendizaje en la etapa adulta de las crías y facilitar la neurogénesis y la potenciación a largo plazo en el hipocampo adulto.

En humanos, diversos estudios apoyan la hipótesis de que el estrés durante el embarazo puede ser un factor de riesgo de: 1. Malformaciones congénitas de la cresta neural (paladar hendido, labio leporino y diversos defectos cardíacos, como CIV, Tetralogía de Fallot, transposición de las grandes arterias) y del tubo neural (espina bífida y anencefalia, entre otros). 2. Aborto espontáneo, parto prematuro o bajo peso en relación con la edad gestacional, circunferencia de la cabeza significativamente menor y peores puntuaciones en el examen neurológico neonatal.

Otras consecuencias a largo plazo del estrés prenatal pueden ser:

A) Mayor vulnerabilidad a las enfermedades cardiovasculares en la etapa de adulto (Autores como Barrer, DJ, 1995 consideran que la vulnerabilidad del adulto a las enfermedades cardiovasculares puede programarse

durante el período fetal). En este sentido hay que destacar un estudio reciente de Igosheva, N et al. (2004) realizado con ratas en el que se constata que el estrés prenatal puede inducir en los descendientes adultos cambios en la sensibilidad del sistema cardiovascular cuando son sometidas a estrés, que se manifiestan por mayor incremento de la frecuencia cardíaca y de la presión sistólica, así como un retraso en la recuperación y mayor duración de las cifras elevadas, respectivamente, que los animales de control.

B) Alteraciones del sistema inmune. Un estudio de Sobrian, SK et al. (1997) ha mostrado que el estrés maternal prenatal puede alterar el desarrollo de la inmunocompetencia humoral de la descendencia, así como las respuestas hormonales e inmunológicas al estrés postnatal. Cuando ratas preñadas fueron expuestas entre los días 15° y 21° de la gestación a un estresor físico ineludible (ruido de 85-90 db) durante una hora. En la descendencia en vías de desarrollo, el fuerte ruido en la etapa prenatal produjo diversas alteraciones inmunológicas, dependientes de la edad y mitógeno-específicas, en la actividad linfoproliferativa y disminución de IgG en el 22° día post-natal; así mismo, se observó una disminución del título de anticuerpos al virus herpes simple tipo 1 y reducción de la reacción cutánea de Arthus a la tuberculina. En conclusión, estos datos sugieren que la exposición del útero grávido a estresores físicos, como el ruido fuerte (como pudiera suceder en el lugar de trabajo) tiene efectos deletéreos para el sistema inmune en vías de formación.

C) Repercusión en la conducta sexual. La alteración de los niveles de las hormonas sexuales sexo-específicas durante los períodos críticos del desarrollo cerebral induce la aparición de cambios estructurales y/o bioquímicos permanentes en determinadas zonas del cerebro que irán asociados a variaciones en la

orientación sexual y/o en la homosexualidad. En ratas estresadas prenatalmente se han encontrado diferencias dependientes del sexo en el tamaño del núcleo dimórfico sexual del área preóptica (SDN-POA): en los machos el tamaño de dicha área era hasta un 50% menor que en los machos control; en las hembras el estrés prenatal no alteró significativamente el tamaño de dicho núcleo (Anderson, DK et al., 1985). Otros estudios han puesto de manifiesto en machos adultos descendientes de ratas estresadas prenatalmente una disminución en el número de células del núcleo dorsolateral de la médula espinal y en el núcleo espinal bulbocavernoso (Grisham, W et al., 1991). Si animales machos son sometidos a un déficit de andrógenos y animales hembra a un exceso de andrógenos o incluso de estrógenos durante el período crítico de organización del cerebro sexual, se produce un comportamiento sexual heterotípico (bi- u homosexualidad). En el ser humano algunos autores han encontrado en varones homosexuales estructuras típicas femeninas en algunas regiones específicas del cerebro. En estudios postmortem del hipotálamo anterior de mujeres y varones homo- y heterosexuales se han encontrado diferencias morfológicas en dicha región entre los varones heterosexuales, por un lado, y las mujeres y varones homosexuales, por otro (LeVay, S et al., 1991). El hipotálamo anterior participa en la regulación de la conducta sexual típica del varón. Otros autores que investigaron en varones bi-homo- y heterosexuales la existencia de sucesos estresantes en su vida prenatal han encontrado un mayor número de dichos sucesos en bisexuales y homosexuales de ambos sexos en comparación con sujetos heterosexuales. El análisis de 865 varones homosexuales procedentes de los registros de venereólogos de seis distritos de la República Democrática Alemana ha puesto de mani-

fiesto un número significativamente mayor de homosexuales entre los nacidos durante la Segunda Guerra Mundial y en el período inmediato de la post-guerra, con una máxima frecuencia relativa entre 1944 y 1945, que en los nacidos en los años anteriores o posteriores a este período crítico (Dörner, G. et al., 1980). Estos datos apuntan al estrés sufrido durante el embarazo como un factor o cofactor en la patogenia de los posibles cambios en el comportamiento sexual de los hijos. *En resumen:* numerosos estudios llevados a cabo con ratas y primates no humanos muestran que la exposición de hembras preñadas a diversos estresores se asocia con retrasos del desarrollo neuromotor, alteraciones emocionales, disminución de la conducta de exploración y alteración de la adaptación en situaciones conflictivas. Además, se han descrito alteraciones sexuales y déficit de aprendizaje. Los cambios fisiológicos inducidos por el estrés prenatal incluyen la hiperactivación del eje HPA con alteración del sistema de *feedback*, reducción de la actividad de los sistemas opioidérgico, GABA/BZD, serotoninérgico y aumento de actividad del sistema simpático-adrenal. Los mecanismos de transmisión del estrés de la madre al feto es probable que incluyan el transporte directo de GC y beta-endorfina por la placenta, la producción aumentada de CRH y ACTH por la placenta bajo la influencia del estrés maternal y cambios en el flujo sanguíneo útero-placentario.

D) Alteraciones conductuales en la niñez. Algunos autores (Ottinger, DR & Simmons, JE., 1964; Farber, EA., 1981) informan de que los niños de madres con perturbación emocional o mucha ansiedad durante el embarazo presentan, respecto de niños cuyas madres no tienen estas alteraciones, inquietud, irritabilidad, hiperactividad, alteraciones del sueño. También se ha informado de que niños de madres con altos niveles de ansiedad

presentan peor puntuación en la escala mental de desarrollo infantil de Bayley (Davids, A., 1963). En un estudio de cohorte con 1.300 niños, las tensiones matrimoniales e interpersonales durante el embarazo dieron lugar a mayores problemas de salud física y problemas de conducta en edades posteriores (Stott, DH & Latchford, SA., 1976). Una revisión retrospectiva de niños con alteraciones emocionales severas reveló la existencia de estresores ligados con un embarazo no programado o rechazado, desavenencia matrimonial o problemas afectivos en la madre (Ward, AJ., 1991). Otros autores informan de una asociación entre una situación estresante específica durante el embarazo, como la guerra árabe-israelí de los seis días (Meijer, A., 1985) y el retraso en el desarrollo motor y alteraciones conductuales (como conducta antisocial, menor umbral de frustración, hiperactividad entre otros), entre los dos años y los 10 años.

E) Trastornos psicopatológicos en la descendencia. Un estrés psicológico severo en el período pre- y perinatal ha sido asociado retrospectivamente con una incidencia relativamente mayor de síndrome de déficit de atención por hiperactividad (Clements, AD., 1992). Síntomas depresivos y neuróticos, episodios de esquizofrenia, alcoholismo y conducta antisocial se han detectado en adolescentes de 15 años cuyas madres sufrieron la muerte del marido durante el embarazo (Huttunen, MO et al., 1994). El estrés sufrido en el primer trimestre del embarazo por la invasión alemana de los Países Bajos durante la Segunda Guerra Mundial se asoció con un riesgo pequeño pero estadísticamente elevado de esquizofrenia (Van Os, J & Selten, JP., 1998). No obstante, se ha sugerido que en la conducta fetal e infantil influiría más la personalidad materna que el estrés prenatal. Los cambios fisiológicos inducidos en condiciones prenatales implicados en la psicopatolo-

gía humana incluyen la hiperactividad del eje HPA con una alteración del sistema de *feed-back* (relacionado con los trastornos depresivos) y una baja actividad central del sistema serotoninérgico (relacionado con depresión, trastornos de la alimentación, síndromes de dolor crónico, autismo y agresión impulsiva).

INFLUENCIA GENÉTICA EN LA RESPUESTA AL ESTRÉS

1. Los genes pueden influir en la respuesta de estrés y sabemos que juegan un papel crucial en la fisiopatología de la depresión. En este contexto, el gen del transportador de serotonina (SERT, responsable de la recaptación de la serotonina y determinante de la magnitud y duración de las respuestas serotoninérgicas) ha sido uno de los más ampliamente investigado. El análisis de la región promotora del SERT gen permitió describir un polimorfismo que da lugar a un alelo largo (L) y otro corto (S). El alelo S codifica para una proteína 5-HTTLPR que es dos veces menos activa. La población puede tener tres tipos de variaciones normales del mismo gen, según se hereden dos cromosomas largos (l/l), dos cortos (s/s) o bien uno corto y uno largo (s/l). Un estudio longitudinal prospectivo de Caspi, A et al. (2003) demuestra que los portadores de una o dos copias del alelo corto del SERT mostraron, respecto de los individuos homoci-

gotos para el alelo largo, mayor riesgo de depresión, más síntomas depresivos y mayor tendencia al suicidio en relación con los eventos estresantes de la vida. Este estudio epidemiológico proporciona una evidencia de la interacción ambiente-genes, en que la respuesta de un individuo al estrés es regulado por su estructura genética. Otro estudio reciente de Canli, T et al. (2006) con 48 voluntarios sanos evaluados mediante resonancia magnética funcional, pone de manifiesto una mayor activación de la amígdala en las personas portadoras del alelo corto y con mayores niveles de estrés. 2. Al tratar de estrés y aterosclerosis se dejado constancia que el gen de la neuregulina 1 puede influir en la aterogénesis inducida por estrés. 3. Finalmente, la identificación de genes puede ser útil para determinar la respuesta crónica al estrés psicológico. Kawai, T et al. (2007), que determinaron en 18 estudiantes de medicina el perfil de la expresión genética de las células sanguíneas, informan de un cambio del perfil genético dos meses y dos días antes de los exámenes académicos. De 24 genes que cambiaron de manera perceptible y uniforme antes de las pruebas, el PCR en tiempo real validó cambios en los niveles del mRNA de 10 genes (PLCB2, CSF3R, ARHGEF1, DPYD, CTNNB1, PPP3CA, POLM, IRF3, TP53 y CCNI). Los autores concluyen que los genes identificados pueden ser útiles para valorar la respuesta crónica al estrés psicológico.

BIBLIOGRAFÍA

- BIERHAUS, A. et al. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Feb 18; 100 (4):1920-5.
- Canli, T. et al., Neural correlates of epigenesis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Oct 24; 103(43):16033-8.
- Caspi A. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science. 2003 Jul 18;301(5631):386-9.
- CHANG, J.T. A reverse transcription comparative real-time PCR method for quantitative detection of angiogenic growth factors in head and neck cancer patients. Clin Biochem. 2002 Nov; 35(8):591-6.

(continúa)

BIBLIOGRAFÍA (continuación)

- CHOI, E.H. et al. Mechanisms by which psychologic stress alters cutaneous permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity. *J Invest Dermatol.* 2005 Mar;124(3):587-95.
- COHEN, S. et al. "Strategies for Measuring Stress in Studies of Psychiatric and Physical Disorders". En *Measuring Stress.* Cohen S./Kessler C./Gordon L.U. Oxford University Press. New York, 1995.
- ENCUESTA DE CALIDAD DE VIDA EN EL TRABAJO. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. 2006.
- EVERSON, S.A. et al. Interaction of workplace demands and cardiovascular reactivity in progression of carotid atherosclerosis: population based study. *BMJ.* 1997 Feb 22; 314(7080):553-8.
- FIDALGO VEGA, M. Síndrome de estar quemado por el trabajo o "burnout" (II): consecuencias, evaluación y prevención. NTP 705. INSHT. 2006.
- GALLO, L.C. et al. Occupation and subclinical carotid artery disease in women: are clerical workers at greater risk? *Health Psychol.* 2003 Jan; 22(1):19-29.
- HINTSANEN, M. Job strain and early atherosclerosis: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Psychosom Med.* 2005 Sep-Oct;67(5):740-7.
- HINTSANEN, M. Neuregulin-1 genotype moderates the association between job strain and early atherosclerosis in young men. *Ann Behav Med.* 2007Apr; 33(2):148-55.
- KARASEK, R. El modelo demandas/control: enfoque social, emocional y fisiológico del riesgo de estrés y desarrollo de comportamientos activos. *Enciclopedia de salud y Seguridad en el Trabajo.* 3ª Edición.1998.
- Kawai T et al. Gene expression signature in peripheral blood cells from medical students exposed to chronic psychological stress. *Biol Psychol.* 2007 Jul 31
- LEVI, L. Factores psicosociales, estrés y salud. *Enciclopedia de salud y Seguridad en el Trabajo.* 3ª Edición.1998.
- LUTGENDORF, S.K. et al. Vascular endothelial growth factor and social support in patients with ovarian carcinoma. *Cancer.* 2002 Aug 15; 95(4):808-15.
- LYNCH, J. et al. Workplace demands, economic reward, and progression of carotid atherosclerosis. *Circulation.* 1997 Jul 1; 96(1):302-7.
- MARTÍNEZ PLAZA, A. & MARTÍN VAL, M^a A. Estudio de estrés a través de los factores psicosociales en una muestra de trabajadores de la Administración Pública. Madrid. 1995. Datos no publicados.
- MARTÍNEZ PLAZA, C.A. Estrés. Aspectos médicos. INSHT. 2007.
- MUNTANER, C. et al. Work organization and atherosclerosis: findings from the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities.* *Am J Prev Med,* 1998 Jan, 14:1, 9-18.
- NAGABHUSHAN, M. et al. Aberrant nuclear expression of AP-1 and NFkappaB in lymphocytes of women stressed by the experience of breast biopsy. *Brain Behav Immun.* 2001 Mar; 15(1):78-84.
- NILSSON, M.B. Stress hormones regulate IL-6 expression by human ovarian carcinoma cells through a SRC-dependent mechanism. *J Biol Chem.* 2007 Aug 23
- NORDSTROM, C.K. et al. Work-related stress and early atherosclerosis. *Epidemiology.* 2001 Mar; 12(2):180-5.
- PEIRO, J.M. Desencadenantes del estrés laboral. Eudema. Madrid. 1993.
- ROSVALL, M. et al. Work-related psychosocial factors and carotid atherosclerosis. *Int J Epidemiol.* 2002 Dec; 31(6):1169-78.
- V ENCUESTA NACIONAL DE CONDICIONES DE TRABAJO. INSHT. 2004.
- VON KANEL, R. Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: a bio-behavioral pathway to coronary artery disease? *Psychosom Med.* 2001 Jul-Aug;63(4):531-44.
- WANG, H.X. Psychosocial stress and atherosclerosis: family and work stress accelerate progression of coronary disease in women. *The Stockholm Female Coronary Angiography Study.* *J Intern Med.* 2007 Mar;261(3):245-54.