

Endocrinología del estrés

Endocrinology of stress

FEDERICO URIBE LONDOÑO • MEDELLÍN

Nomenclatura de las principales abreviaturas utilizadas

<i>ACTH</i>	Hormona Adrenocorticotropina
<i>CRH</i>	Hormona liberadora de corticotropina
<i>GCS</i>	Glucocorticoides
<i>GH</i>	Hormona de crecimiento
<i>GnRH</i>	Hormona liberadora de corticotropina
<i>HHA</i>	Hipotálamo- Hipófisis- Adrenales
<i>HTA</i>	Hipertensión Arterial
<i>LCR</i>	Líquido Cefalorraquídeo
<i>NA</i>	Noradrenalina
<i>Rec CRH-1</i>	Receptor para CRH tipo 1
<i>Rec CRH- 2</i>	Receptor para CRH tipo 2
<i>SC</i>	Síndrome de Cushing
<i>SEPT</i>	Síndrome de Estrés Postraumático
<i>SM</i>	Síndrome Metabólico
<i>TRH</i>	Hormona liberadora de tirotropina
<i>TSH</i>	Hormona Estimulante de la tiroides

Resumen

A continuación, inicialmente se aprecia el papel central de las anormalidades del eje HHA en el estrés sostenido y la depresión (entendida como una respuesta maladaptativa al estrés). Además se pone en evidencia que algunos problemas hasta hace poco considerados puramente endocrino-metabólicos como el SC (clínico o subclínico) y la obesidad pueden tener como base etiológica común, evento primario, comorbilidad o evento desencadenante a estados de estrés crónico maladaptativo.

Luego se describen algunas acciones lesivas del hiper-cortisolismo severo y/o sostenido en algunas áreas cerebrales y la posibilidad de alteraciones permanentes en algunos circuitos neuronales. Por último se explora, de acuerdo a algunas evidencias clínicas, el papel terapéutico potencial de fármacos “antiglucocorticoides” o de bloqueadores del receptor de la CRH en el manejo de la depresión refractaria

Dr. Federico Uribe Londoño: Profesor Titular Sección Endocrinología y Metabolismo, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina Universidad de Antioquia. Medellín

y, así mismo, el papel que puede tener la intervención psiquiátrica temprana y el tratamiento farmacológico anti-depresivo en algunos pacientes con síndrome metabólico y/o aumento del riesgo cardiovascular.

Introducción

El estrés es definido como una reacción de ajuste que modifica nuestro comportamiento y activa cambios hormonales para mantener la homeostasis, mejorando nuestra probabilidad de supervivencia. En esta reacción participan elementos neuroendocrinos con funciones bien definidas, entre las cuales ocupa un lugar importante la secreción hipotalámica de CRH con su consecuente activación del eje HHA y del Locus Ceruleus (centro de integración noradrenérgico). Además de su activación durante el estrés, estos elementos se activan de manera fisiológica al despertar y fijar la atención. El ser humano y los primates superiores responden de una forma que podríamos llamar adecuada o “saludable” al estrés agudo de moderada intensidad, pero pueden desarrollar consecuencias negativas, tanto desde el punto de vista psicológico como orgánico, cuando el estrés es excesivamente severo y/o prolongado (1).

Vulnerabilidad al estrés

Los efectos adversos de la vida, actúan en cada persona de acuerdo con su vulnerabilidad individual, la cual está influenciada por su constitución genética y las experiencias vitales tempranas. El sustrato orgánico del aumento en la vulnerabilidad puede ser explicado por alteraciones establecidas en los circuitos neuronales en los que participa CRH (1).

Desde el punto de vista neurológico, juegan un papel importante, el sistema mesocorticolímbico (dopaminérgico) por medio de la respuesta anticipatoria y compensatoria al estrés y la amígdala del hipocampo, por medio de la generación del miedo (2).

Integración neuroendocrina en el estrés

En la respuesta del eje HHA a condiciones adversas, la secreción de CRH ocupa un papel central por el núcleo paraventricular del hipotálamo. La información de los estresores fisiológicos que deben ser procesados por las estructuras cerebrales superiores llega al hipotálamo por medio de impulsos ascendentes aminérgicos. El locus ceruleus y la amígdala, modulan el tono simpático y la corteza frontal procesa los impulsos excitatorios externos e internos, participando el hipocampo como mediador de la información metabólica y autonómica según el contexto. De esta forma se facilita una respuesta global al estresor (3, 4).

Por otra parte, el tono de la secreción, las acciones de retroalimentación y el esfuerzo cerebral generado, hace que las respuestas sean enormemente diversas y que el control dependa de muchas variables.

Receptores de la CRH y adaptación al estrés

Ante un evento que se perciba estresante y por vía de la CRH, hay una respuesta rápida mediada por los receptores para la CRH tipo 1, presentes en neuronas del núcleo paraventricular, la amígdala y las vías noradrenérgicas del locus ceruleus. En la periferia esto lleva a un incremento de la secreción de cortisol por la corteza y de catecolaminas por la médula adrenal.

El sistema lento de respuesta, mediado por los receptores tipo 2 para CRH, promueve la recuperación y adaptación al estrés. Las urocortinas II y III, son péptidos de diferente localización cerebral reconocidos como ligandos del receptor CRH-2 y los cuales poseen acciones ansiolíticas que los convierten en antagonistas del estrés.

Por lo tanto será el equilibrio CRH / urocortinas, el que determine si la respuesta al estrés es adecuada o conducente a estados de ansiedad y/o depresión (Figura 1). Se ha demostrado experimentalmente en animales sometidos a estrés, que al suministrarles antagonistas del receptor CRH-1 sus respuestas emocionales se atenúan sin compromiso significativo de la función adrenal (5).

Efectos del estrés y los glucocorticoides en el cerebro

Ante una situación estresante maladaptativa, la secreción excesiva de glucocorticoides al actuar en el cerebro,

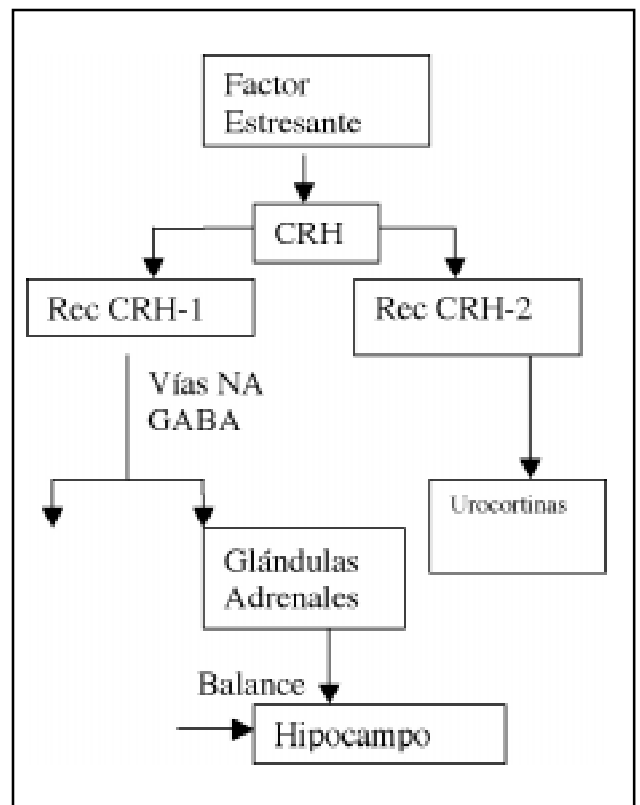


Figura 1. Esquema de Respuesta cerebral al estrés y puntos de balance. (IATREIA, 18: 431-445, 2005. Referencia 20).

puede llevar a atrofia neuronal reversible, cuando el exceso persiste solamente algunas semanas e irreversible si es prolongada (meses o años). Puede llegarse en estos últimos casos a muerte neuronal (6).

Los niveles elevados de cortisol afectan de forma especial al hipocampo al perturbar la respuesta de sus neuronas a otras noxas como la hipoxia, la isquemia, las convulsiones, la hipoglucemia y los radicales libres. Esto puede traducirse en trastornos de memoria, cognición, afectividad y de comportamiento.

La función adaptativa del eje HHA es críticamente dependiente de la retroalimentación negativa mediada por los GCs los cuales, en condiciones normales, disminuyen la secreción de cortisol previamente activada por el estresor.

Sin embargo en el estrés crónico, el exceso sostenido de CRH lleva a una disminución del número de sus receptores en la hipófisis y la corteza prefrontal (regulación hacia abajo). De esta forma se perpetúa la elevación de la CRH, la cual puede producir efectos ansiogénicos al estimular algunas áreas cerebrales reguladoras del tono afectivo.

Por otra parte, la atrofia de las neuronas del hipocampo mediada por los glucocorticoides altera el efecto inhibitor que este ejerce normalmente sobre el núcleo paraventricular hipotalámico con lo cual se incrementa la producción de

CRH y secundariamente de ACTH y GCs, traduciéndose esta mayor actividad del eje HHA en una atrofia aún mayor del hipocampo (7) (Figura 2). Se establece, por lo tanto, un círculo vicioso: estrés hipercortisolismo alteraciones neuronales más hipercortisolismo, etc. del cual en ocasiones es difícil salir sin una intervención adecuada.

Estrés como generador de enfermedades psiquiátricas

Se ha correlacionado al estrés psicosocial con la aparición de trastornos afectivos mayores. En estos casos el estrés posiblemente actúa como un disparador en un individuo con susceptibilidad genética a este tipo de enfermedades. Sin embargo, el hipercortisolismo por sí mismo puede llevar a diferentes alteraciones del afecto.

Se han descrito en pacientes con diferentes tipos de hipercortisolismo: fatiga, irritabilidad, problemas de memoria, ganancia de peso, ánimo depresivo, desórdenes del sueño, dificultades para la concentración, disfunciones sexuales, ansiedad y llanto fácil. Los mecanismos de acción no están completamente comprendidos pero se han encontrado algunas alteraciones neurológicas que podrían servir de soporte a una explicación biológica de estos trastornos. Como un ejemplo, pacientes sin alteraciones psiquiátricas previas y que han desarrollado un síndrome de Cushing, presentan en el transcurso de su enfermedad endocrina depresión, manía, ansiedad, trastornos de la memoria y de la atención, etc., requiriendo con frecuencia, tratamiento psiquiátrico adicional al de la enfermedad de base (1, 8, 9).

La depresión puede verse como una respuesta maladaptativa al estrés, compartiendo con éste los niveles elevados de cortisol sérico, el cual muchas veces no suprime adecuadamente con la administración previa de dexametasona.

Desde el punto de vista imagenológico, el hipocampo de una persona con trastorno depresivo muestra una atrofia comparable a la de los ancianos. Se han encontrado reducciones de volumen significativas, al compararlas con personas sin trastornos psiquiátricos, pero similares con respecto a género, edad, peso y nivel educativo. Se ha encontrado adicionalmente correlación entre la duración de la depresión y la magnitud de la atrofia.

En pacientes con SC se encuentra igualmente atrofia del hipocampo, con la diferencia de que en dichos pacientes es bilateral y simétrica a diferencia de los pacientes con trastornos depresivos, en los cuales la atrofia es también bilateral aunque asimétrica.

Así mismo, se han estudiado pacientes con síndrome de estrés post traumático encontrándose también atrofia del hipocampo, pero en estos casos unilaterales y de cualquiera de los dos hemisferios. (6)

Se presume que el nivel de cortisol en los pacientes que desarrollan SEPT es mayor en el momento del trauma, disminuyendo posteriormente hasta niveles crónicamente menores de cortisol sérico (3). Esto es diferente a lo que se

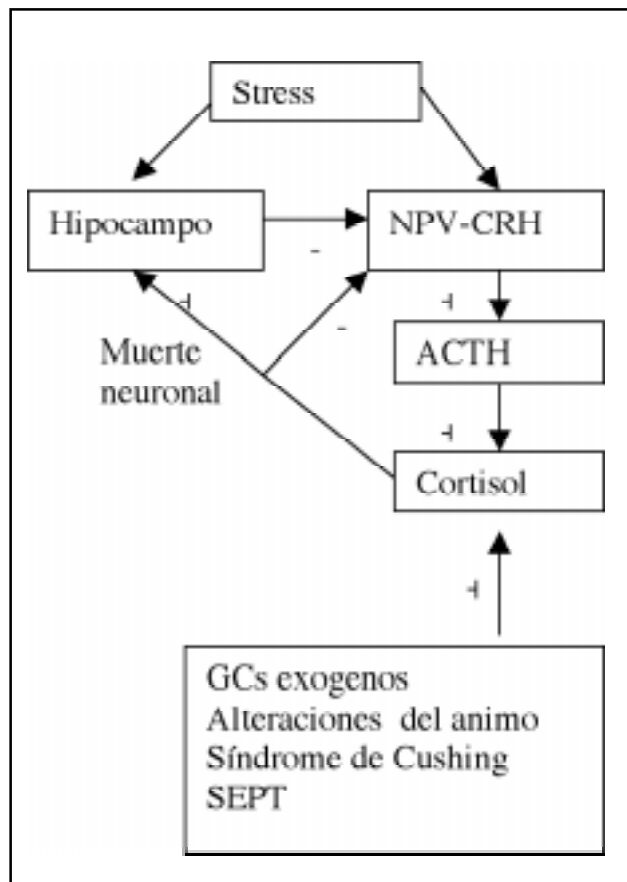


Figura 2. Daño del hipocampo mediado por GCs. IATREIA, 18: 431-445,2005. Referencia 20.

observa en pacientes que desarrollan depresión mayor y que no presentan SEPT y en los cuales el cortisol post-trauma continúa elevado. Sin embargo, por imposibilidad técnica no se puede descartar que en los pacientes que desarrollaron SEPT, el cortisol inicial estuviese lo suficientemente alto para producir un daño permanente del hipocampo a pesar del corto periodo de exposición.

EL SC, SEPT y la depresión se asocian a disminución en el volumen del hipocampo, posiblemente con una explicación etiológica común de los hallazgos anatómicos, pero con manifestaciones clínicas diferentes aunque no necesariamente excluyentes (3) (Figura 3).

Adicionalmente en el hipercortisolismo se encuentra un importante desbalance entre los receptores para serotonina

5HT1 y 5HT2, lo cual puede contribuir de forma parcial a explicar los cuadros depresivos de estos pacientes (9).

Finalmente, los sistemas mesolímbico y mesocortical, esencialmente dopaminérgicos, se ven afectados con el hipercortisolismo sostenido de cualquier causa. Se ha investigado cómo se afectan en estos casos los índices de actividad dopaminérgica en la corteza prefrontal y el núcleo accumbens. En este último se altera, inclusive, la síntesis de dopamina. Esto puede contribuir a la explicación de la relación entre hipercortisolismo crónico y síntomas depresivos (10).

La CRH en diferentes tipos de alteraciones psiquiátricas relacionadas con el estrés

En los pacientes con depresión típica de tipo restrictivo y síntomas melancólicos, se encuentra un incremento en la secreción hipotalámica de CRH. Estas alteraciones en la CRH se normalizan con el tratamiento farmacológico o por medio de terapia electroconvulsiva. Adicionalmente, se presenta una mayor recaída en el cuadro depresivo en aquellos pacientes que luego del tratamiento de la depresión continúan con niveles altos de CRH. Esto ha llevado a postular que la concentración alta de CRH en LCR en estos pacientes podría ser un marcador de pronóstico y recidiva.

Por el contrario, en los pacientes con depresión atípica se han encontrado niveles bajos de CRH en el líquido cefalorraquídeo. Este tipo de depresión consiste en la presencia de un estado melancólico asociado a un aumento del apetito, fatiga y sueño excesivo.

En los pacientes con SC se ha reportado alta prevalencia de depresión atípica. Esto puede dificultar el diagnóstico adicional de depresión, ya que algunos de los síntomas mencionados son característicos del SC.

Bajas concentraciones de CRH se encuentran además en el desorden afectivo estacional, síndrome de fatiga crónica, fibromialgia reumática y en la depresión postparto (11). Esto puede llevar a pensar en una base neuroendocrina común en enfermedades aparentemente tan diferentes.

Por otro lado el diagnóstico diferencial entre SC endógeno y Pseudocushing (alcoholismo, depresión, obesidad, síndrome metabólico) es difícil, y se ha encontrado en este último una asociación con depresión en el 50% de los casos. Algunos han sugerido igualmente que todos tienen un origen común, relacionado de alguna manera con el hipercortisolismo (1).

Adicionalmente está documentado que el estrés por eventos vitales negativos en la infancia como abuso sexual o físico y/o negligencia, aumenta la vulnerabilidad para desarrollar trastornos de ansiedad y depresión en la vida adulta. Esto se ha postulado como secundario a un aumento prolongado de la CRH en el núcleo del rafe dorsal, principal sitio de origen de innervación serotoninérgica en el cerebro, la cual a su vez juega un importante papel

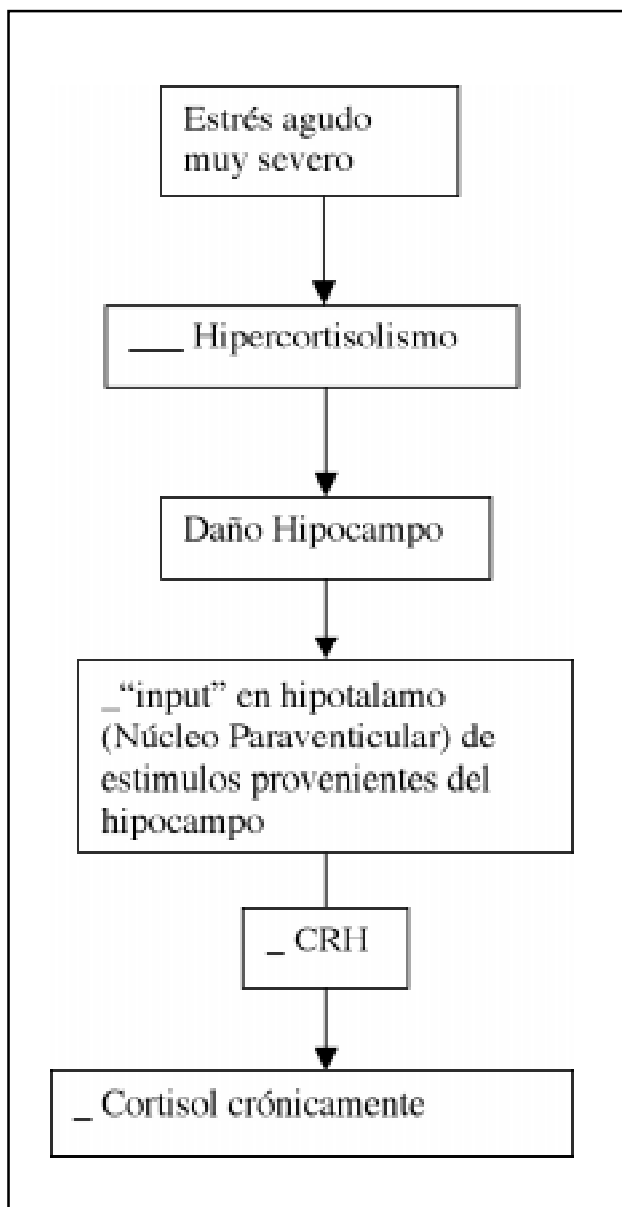


Figura 3. Posible mecanismo de daño en el estrés agudo severo en pacientes con SEPT. IATREIA, 18: 431-445, 2005. Referencia 20.

en la fisiopatología de la depresión y los trastornos de ansiedad (4).

La CRH, en el núcleo de rafe y el locus Ceruleus, estimula la actividad de la serotonina y la adrenalina respectivamente, con lo cual se constituye en el principal modulador del estrés implicado en el desarrollo de los trastornos de ansiedad y depresión (4).

El estrés agudo se asocia con la hipersecreción de CRH y la activación del eje HHA. El estrés crónico, sobretodo el asociado con irritabilidad y ansiedad, está más relacionado con la disfunción del receptor 5-HT₂, encontrándose con frecuencia una disminución en la actividad del eje HHA (9).

Tratamiento del estrés, la depresión y otros problemas neuro-psiquiátricos por medio de ajustes endocrinos

Como ya se ha mencionado, los receptores para GCs en el cerebro se regulan a la baja en el estrés crónico, y un posible tratamiento de intervención podría ser la regulación de éstos mediante los antiglicocorticoides lo cual normalizaría la sensibilidad de los ejes que se encuentran alterados en los trastornos psiquiátricos. Teóricamente, al bloquear la síntesis de cortisol, los efectos psicotóxicos sobre el hipocampo pueden ser mitigados o prevenidos (8). En pacientes con depresión crónica severa resistente al tratamiento con antidepresivos, se ha reportado mejoría clínica mediante el tratamiento con antagonistas de los GCs (11).

Adicionalmente, los antagonistas del receptor CRH-1 son agentes terapéuticos potenciales para trastornos psiquiátricos y somáticos asociados con una respuesta maladaptativa al estrés. En un estudio fase 1 en pacientes deprimidos que recibieron el antagonista del receptor CRH-1 antalarmina se encontró una significativa reducción en los puntajes de depresión y ansiedad sin alteraciones del ritmo circadiano, la secreción de ACTH o el cortisol plasmático. (12).

La demencia senil tipo Alzheimer, se asocia con alteraciones del eje HHA e hipercortisolismo (8) lo cual puede llevar a especular sobre el efecto benéfico que podrían tener en ellos el tratamiento con los medicamentos mencionados.

Hipercortisolismo, síndrome metabólico y estrés

Aunque las causas del síndrome metabólico son aún poco conocidas, las hipótesis apuntan a visiones multifactoriales que reúnen alteraciones neuroendocrinas, cardiovasculares y emocionales. Hay investigaciones sobre la influencia del entorno, la situación psicosocial, el estrés y las respuestas neuroendocrinas en individuos con SM.

La exposición crónica a niveles de cortisol plasmático elevado, se correlaciona con el desarrollo de obesidad central, hipertensión arterial, resistencia a la insulina, alteraciones en el perfil lipídico e hipercoagulabilidad, lo cual les

confiere a los pacientes con hipercortisolismo de cualquier causa un fenotipo similar al del SM incluyendo un aumento en el riesgo cardiovascular (13, 20).

En sentido contrario, se ha encontrado asociación entre obesidad abdominal e hipercortisolismo relativo, lo cual lleva a una mayor acumulación de grasa intraabdominal, resistencia a la insulina e hipertensión arterial.

Un estudio doble ciego de casos y controles, evaluó 183 hombres laboralmente activos entre los 45 y 63 años y de los cuales 30 cumplían con los criterios diagnósticos de SM (14). Se encontró asociación del SM con niveles elevados de cortisol, catecolaminas y sus metabolitos urinarios y además, un aumento en la actividad autonómica cardiovascular.

En otro estudio se encontró asociación entre ocupación laboral excesiva e incremento en la producción de cortisol. Hubo también correlación entre alteraciones hormonales y problemas de sueño, lo que genera en la mañana siguiente deterioro en el estado mental, emocional y psicológico, afectando el rendimiento laboral y llevando a mayor estrés (15).

Adicionalmente, la activación del CRH, la ACTH y el cortisol, causan inhibición de otras hormonas (GnRH, GH, TRH y TSH) lo cual puede contribuir a un mayor desarrollo de obesidad visceral con sus comorbilidades cardiovasculares y metabólicas (2).

Por otro lado, el estrés produce alteraciones del sistema inmune por dos mecanismos principales; el primero es la regulación a la baja del tránsito de los leucocitos a los tejidos y, el segundo, es la desensibilización de los receptores a sus citoquinas. Esto contribuye en los individuos con predisposición genética a la aparición o reactivación de enfermedades autoinmunes e inflamatorias (15).

La respuesta inadecuada de los mediadores del estrés en obesos puede modificarse por medio de un plan nutricional exitoso que conduzca a la pérdida de peso. Esto ha sido demostrado con la normalización de las respuestas del eje HHA luego del estímulo con CRH (2). Por el contrario, la inactividad física, genera una elevación crónica de los GCs con un retardo en la acción de la insulina, lo cual promueve la formación de depósitos de grasa y la formación de placas ateromatosas, aumentando el riesgo cardiovascular (16).

Depresión, desregulación endocrina y riesgo cardiovascular

La depresión vista como una respuesta mal adaptativa al estrés es una entidad clínica, que además de sus componentes psicológicos y sociales afecta múltiples parámetros biológicos que llevan, entre otros problemas, a un incremento del riesgo cardiovascular. Adicionalmente a la desregulación del eje HHA y a la hiperactividad adrenérgica sostenida, se ha descrito una regulación a la alta de los receptores 5HT₂ en las plaquetas y el cerebro, los cuales favorecen la activación del factor IIb /IIIa, promoviendo así la agregación plaquetaria y la formación de trombos (17) (Figura 4).

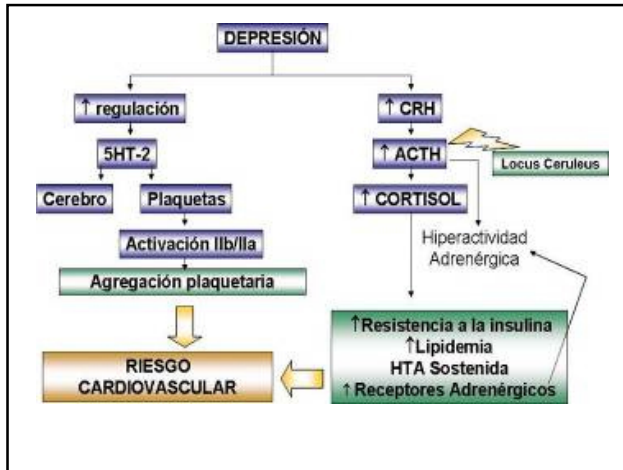


Figura 4. Mecanismos de riesgo cardiovascular en depresión

Se ha descrito en pacientes con depresión, una respuesta alterada en la curva de tolerancia a la glucosa que mejora luego del tratamiento antidepresivo, mejorando adicionalmente el perfil lipídico y la presión arterial (18).

Como resultado de estos hallazgos clínicos, algunos han sugerido intervenciones psicológicas tempranas en los pacientes con alto riesgo cardiovascular, con el fin de detectar oportunamente una eventual depresión e iniciar su tratamiento, como parte de un enfoque clínico más integral (19).

Conclusión

Una mejor comprensión de las alteraciones neuroendocrinas resultantes del estrés crónico mal adaptativo nos puede llevar a iniciar en estos pacientes intervenciones médicas tempranas, gracias a lo cual, a la vez que contribuimos a generarles una mejor calidad de vida, estaremos previniendo la aparición de muchos problemas de salud que en algunos casos podrían llegar a ser irreversibles.

Referencias

1. Sonino N, Fava GA. Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome. *CNS Drugs* 2001;15:361-73.
2. Douyon L, Scheingart DE. Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone, and cortisol secretion. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2002; 31: 173-189.
3. Yehuda R. Stress and glucocorticoid. *Science* 1997; 275:1662-1663
4. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotrophin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J of Endocrinology* 1999; 160:1-12.
5. Atkinson AJ, Schulkin J, Contoreggi C, Chrousos GP, McCann SM, Suomi SJ, Higley JD, Gold PW. Oral administration of a corticotrophin releasing hormone receptor antagonist significantly attenuates behavioral, neuroendocrine, and autonomic responses to stress in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 97:6079-6084.
6. Sapolsky R. Why stress is bad for your brain. *Science* 1996;237:749-50
7. Höschl C, Hajek T. Hippocampal damage mediated by corticosteroids – a neuropsychiatric research challenge. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251:81-88.
8. Kiraly SJ, Raymond JA, Dimitrova G. The relationship of endogenous cortisol to psychiatric disorder: a review. *Can J Psychiatry* 1997;42:415-20.
9. Pattern SB, Neutel CI. Corticosteroid-induced adverse psychiatric effects. *Drug Safety* 2000; 22: 111-22.
10. Pacak K, Tjurmina O, Palkovits M, Goldstein DS, Koch CA, Hoff T, Chrousos GP. Chronic hypercortisolemia inhibits dopamine synthesis and turnover in the nucleus accumbens: an in vivo microdialysis study. *Neuroendocrinology*. 2002;76:148-57.
11. Dorn LD, Burgess ES, Friedman TC, et al. The longitudinal Course of Psychopathology in Cushing's syndrome after Correction of Hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:912-919.
12. Zobel AW, Nickel T, Kunzel HE, Ackl N, Sonntag A, Ising M, Holsboer F. Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J Psychiatr Res* 2000; 34:171-181.
13. Tauchmanová L, Rossi R, Biondi B. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4872-78.
14. Brunner EJ, Hemingway H, Walker BR, et al. Adrenocortical, autonomic and inflammatory causes of the metabolic syndrome. *Circulation* 2002;106:2659-65.
15. Steptoe A, Siegrist J, Kirschbaum C, Marmot M. Effort-Reward imbalance, Overcommitment, and Measures of Cortisol and Blood Pressure Over the Working Day. *Psychosomatic Medicine* 2004;66:323-329.
16. Stewart TD, Atlas SA. Syndrome X, depression, and chaos: relevance to medical practice. *Conn-Med*. 2000; 64:343-345
17. Kinder LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, King AC, Fortmann SP. Depression and the metabolic Syndrome in Young Adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosomatic Medicine* 2004;66:316-322.
18. Tashiro A, Hongo M, Ota R, Utsumi A, Imai T. Hyper-insulin response in a patient with depression. Changes in insulin resistance during recovery from depression. *Diabetes Care* 1997; 20:1924-1925.
19. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Strauman T, Robins C, Newman MF. Depression as a Risk Factor for Coronary Artery Disease: Evidence, Mechanisms, and Treatment. *Psychosomatic Medicine* 2004; 66:305-315.
20. Uribe F, Gómez J, Mesa L F Lezcano LA. Ejes neuroendocrinos del estrés, síndrome metabólico y alteraciones psiquiátricas del síndrome de Cushing. *IATREIA* 2005; 18: 431-445.