

---

# ESTRÉS Y ENFERMEDAD

## Enfoque psiconeuroinmunoendocrino

### *STRESS AND DISEASE, A PSYCHONEUROIMMUNOENDOCRINE APPROACH*

---

Alfredo Jácome Roca, MD\*

#### RESUMEN

**Objetivo:** hacer una revisión de los mecanismos moleculares del estrés y del papel que en él juegan sistemas reguladores como el hormonal, el neuropsicológico y el inmunológico. **Métodos:** Aunque no se hizo una búsqueda exhaustiva, sí se consultó la bibliografía más citada por autores de trayectoria investigativa en el tema. **Resultados:** Se seleccionaron los 50 artículos más relevantes sobre el estrés y enfermedad que se relacionaran con el enfoque psiconeuroinmunoendocrino. **Discusión:** El “síndrome de adaptación general” como respuesta al estrés descrito por Selye en 1936, ha sido estudiado desde entonces para comprender mecanismos y sistemas involucrados. En las situaciones de estrés –agudo como crónico- se activan los sistemas endocrino, nervioso autónomo e inmunológico para responder a una amenaza real o imaginaria, generando cambios neuropsicológicos, cardiovasculares y metabólicos. Dicha respuesta al

estrés comienza en el sistema límbico con la liberación de la hormona hipotalámica CRH, que estimula la producción de ACTH y de cortisol, mientras que el sistema neurovegetativo libera epinefrina. En el estrés crónico, el sistema permanece activo con niveles altos o bajos de cortisol en sangre, lo que podría llevar a depresión, ataques de pánico, estrés postraumático, ataques de asma, hipertiroidismo, trastornos menstruales o exacerbación de una artritis reumatoide y muchas otras patologías. La región promotora del gen transportador de la serotonina modera la influencia de los eventos estresantes de la vida en la depresión en los humanos.

Un estilo de vida inadecuado y el estrés crónico generan numerosas patologías de la vida moderna y llevan a una cotidianidad disfuncional. Para mejorar esta situación hay nuevos procedimientos diagnósticos, se han elaborado fármacos y se han diseñado estrategias para controlar la sobrecarga alostática.

---

\* Internista-Endocrinólogo. Miembro de Número de la Academia Nacional de Medicina de Colombia. [ajacome@cable.net.co](mailto:ajacome@cable.net.co)  
Recibido: 13 de julio de 2010. Aceptado: 10 de agosto de 2010.

**Palabras clave:** Estrés, CRH, cortisol, epinefrina, serotonina, hipocampo, hipotálamo, sistema inmune, enfermedades psicosomáticas, depresión.

## ABSTRACT

**Objective:** To make a review of both molecular mechanisms of stress and the role played by regulatory systems such as the endocrine, neuropsychological and immune. **Methods:** We checked references by well known investigators, although this review was not systematic. **Results:** 50 more relevant papers on the subject were selected. **Discussion.** Since Selye described in 1936 the “general adaptation syndrome” in response to stress, a large volume of research have been done to understand mechanisms and to study systems involved. During acute stress, endocrine, neurovegetative and immune systems are activated in response to a threat, inducing neuropsychological, cardiovascular and metabolic derangements. Failure of a living organism to respond appropriately to emotional or physical threats, whether actual or imagined, starts with fear generated in the limbic system and production of a key peptide in the hypothalamus, corticotrophin releasing hormone (CRH), with the initiation of a cascade of changes such as release of ACTH, cortisol, epinephrine, acting on the immune system, generating neuropsychiatric symptoms and involvement of other hormones and tissues. Coronary heart disease, obesity, hypertension, diabetes and metabolic syndrome ensue. Excess of antibodies trigger the appearance of collagen diseases such as rheumatoid arthritis or other pathology like chronic autoimmune thyroiditis. Suppression of the immune system due to hypercortisolism favors infections. Abnormal cortisol secretion influence specific receptors in the hippocampus, leading to atrophic changes. Memory dysfunction and depression could be a result of this continued cortisol stimulation. A key brain neuro-

transmitter –serotonin- and the promoting region of the serotonin transporter gene moderate stress influences in depressed subjects. An inadequate life style and chronic stress cause numerous modern life pathologies and lead to a dysfunctional daily living. New diagnostic procedures, modern medicines and non-pharmacologic measures have been devised to counteract allostatic overload.

**Key words:** Stress, CRH, cortisol, epinephrine, serotonin, hippocampus, hypothalamus, Immune system, psychosomatic diseases, depression.

## INTRODUCCIÓN

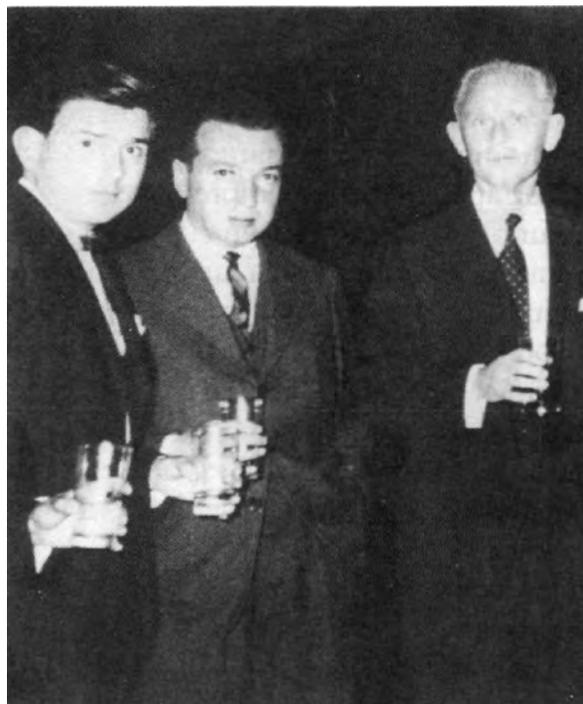
En 1936, Hans Selye descubrió que las ratas sometidas a ejercicio extenuante presentaban elevaciones del ACTH, de la epinefrina (E) y norepinefrina (NE), que además presentaban atrofia del sistema linfático y desarrollaban úlceras gástricas superficiales (1). Gracias a estos experimentos, postuló la teoría del estrés o “**Síndrome General de Adaptación**” (SGA), el que definió como la “*respuesta no específica del organismo a cualquier demanda exterior*”, cuyo ejemplo es la conducta de “lucha o huida”. El individuo debe adaptarse a situaciones estresantes físicas (como quemaduras, infecciones, cirugías, hemorragia, traumas, parto) o relacionadas con el entorno (psicosociales, tragedias naturales, accidentes). Considero que el SGA tiene tres etapas: 1) **Alarma**, en la que las hormonas son segregadas para restaurar la homeostasis, para luchar o huir. 2) **Resistencia**, con adaptación sostenida y óptima. 3) Fase de **Agotamiento**, por persistencia del factor *estresante*, en el que la falla en la adaptación lleva a diversas enfermedades y a la muerte (Figura 1). Durante años, la teoría fue considerada atractiva, pero mirada con escepticismo. Aún en épocas de Selye, se le dio mucho manejo mediático, lo que hace que en la actualidad cualquier persona esté familiarizada con el término. Entre tanto, gran

cantidad de información se ha venido obteniendo de la intensa investigación realizada acerca del fenómeno, que hoy en día tiene importancia para todas las especialidades médicas, para salubristas, sociólogos y políticos.

## INTERACCIÓN ENTRE INMUNIDAD, HORMONAS Y MANIFESTACIONES PSIQUIÁTRICAS

Los campos principalmente involucrados en el sistema del estrés son el hormonal, el neuropsiquiátrico y el inmunológico, lo que es motivo de esta revisión. La interacción entre inmunidad, hormonas y manifestaciones psiquiátricas es compleja y está en proceso de aclararse. Denominada *psiconeuroinmuno-endocrinología* (2), es una disciplina que aglutina investigadores de numerosas especialidades médicas y básicas. El cerebro y la periferia se retroalimentan vía el sistema neurovegetativo y los sistemas endocrino e inmune, que a su vez interactúan entre sí. Desde hace bastante tiempo sabemos que algunas endocrinopatías tienen relación con enfermedades psiquiátricas y autoinmunes. Entre estas encontramos a la enfermedad -y síndrome- de *Cushing*, al síndrome psiquiátrico inducido por esteroides, manifestaciones psiquiátricas de los esteroides anabólicos, la depresión observada con la administración de agonistas de la GnRH, la enfermedad de *Addison*, el hipo y el hipertiroidismo, o la depresión asociada a trastornos de las hormonas gonadales (3). También sabemos que las enfermedades autoinmunes se interrelacionan con alteraciones hormonales y psiquiátricas, que la depresión y otros cuadros, se asocian con enfermedades autoinmunes y endocrinas; y que los sistemas reguladores neural, endocrino e inmune interactúan entre sí. Pareciera que los genes que se involucran en los procesos de adaptación y supervivencia fueran los adecuados para el hombre primitivo, mas no para el moderno, en quien

daría lugar a enfermedades del desarrollo como la obesidad y la hipertensión, entre otras (Tabla 1). Entre los trastornos psiquiátricos relacionados con una alteración del eje límbico-hipotálamo-hipófisis-suprarrenales –que llamaremos el eje HPA- está la depresión mayor (la enfermedad más estudiada), además del síndrome de estrés postraumático, los ataques de pánico, la fibromialgia y el síndrome de fatiga crónica. La atrofia del hipocampo se observa en personas con estrés crónico severo (como en los sobrevivientes del holocausto), la que también se ha informado en los pacientes con estrés postraumático, esquizofrenia, depresión severa y enfermedad de Cushing, en la que existen altos niveles de cortisol en sangre. El sistema psiconeuroinmunoendocrino tiene estratos anatómicos y fisiológicos que forman subsistemas neurológicos, endocrinos e inmunitarios (Tabla 2).



**Figura 1.** Hans Selye durante su visita a Colombia a finales de la década de los cincuenta, en compañía de los endocrinólogos colombianos Efraim Otero Ruiz y Hernán Mendoza Hoyos

Tabla 1.

| RED DE GENES INVOLUCRADOS EN ADAPTACIÓN Y SUPERVIVENCIA: ADECUADOS PARA EL HOMBRE PRIMITIVO, PERO ¿NO PARA EL MODERNO? |   |  |
|--|---|--|
| Respuesta a amenaza de supervivencia: combatir, minimizar, prevenir  | Ventaja selectiva: conservar, evitar, potenciar | Estrés crónico biopsico-social y enfermedades modernas |
| Combatir desnutrición  | Conservar energía                               | Obesidad   |
| Combatir deshidratación  | Conservar líquidos y electrolitos               | Hipertensión   |
| Combatir enfermedades infecciosas  | Potenciar reacción inmune                       | Autoinmunidad/ alergia                                 |
| Anticipar enemigos   | Estímulo /Temor                                 | Ansiedad/ insomnio                                     |
| Minimizar exposición al peligro  | Evitar el peligro                               | Depresión  |
| Prevenir lesiones tisulares  | Conservar reserva e integridad tisulares        | Fibromialgia, fatiga crónica                           |

Por supuesto que en las personas “estresadas” hay mayor presencia de enfermedades reumatólogicas como la artritis reumatoidea, mientras que otras colagenosis como el lupus eritematoso sistémico o la esclerodermia, se asocian con frecuencia a depresión. Esta última manifestación afectiva está también relacionada con enfermedades endocrinas autoinmunes, particularmente el hipotiroidismo subclínico asociado con la tiroiditis crónica de *Hashimoto*, la depresión (y tiroiditis) posparto, la enfermedad de *Graves*, la de *Addison* y el síndrome de *Cushing*, en donde el factor más importante es el hipercortisolismo. Hay que anotar –como ya lo había esbozado Selye– que el estrés crónico genera enfermedades de gran morbi-mortalidad como el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, diversos tipos de cáncer

que se encuentran influenciados por el estrés y depresión, el suicidio, enfermedades autoinmunes y cardiovasculares diversas. Diversas hormonas –particularmente neuropéptidos- monoaminas que actúan como neurotransmisores u hormonas, y citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, se encuentran involucradas en el proceso (4).

Es usual que el adulto con estrés y depresión tenga antecedentes traumáticos en la niñez. Entre ellos podemos anotar la violencia intrafamiliar, el abuso físico y sexual, las carencias afectivas y nutricionales, la separación de los padres, la falta de educación y de oportunidades, el embarazo adolescente, el inicio sexual y toxicomanías tempranas, lo que lleva a un círculo vicioso en la descendencia del adulto con estrés (5,6).

**Tabla 2.** Subsistemas psiconeuroinmunoendocrinos: estratos anatómicos y fisiológicos

|  |
|--|
| <b>Subsistema neuropsicológico</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema límbico (cerebro emocional, que conecta al individuo con sus etapas evolutivas más ancestrales). Está constituido por el hipocampo (que transforma a largo plazo, la memoria de corto plazo), la amígdala (responsable de la agresión), el septum (centro del orgasmo), la comisura anterior y el núcleo accumbens (recompensa, adiciones).</li> <li>• Circuito paralímbico: ciertas áreas de la corteza, y el cerebelo (se encarga de las relaciones con los congéneres).</li> <li>• Pineal: sincroniza los ritmos circadianos (conexión con el ambiente, anticipación de cambios).</li> <li>• Las sinapsis interneuronales trabajan con neurotransmisores.</li> </ul>   |
| <b>Subsistema endocrino e inmune</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuro-reguladores: neuropéptidos hipotalámicos y periféricos, que incluye a las entero-hormonas), citoquinas.</li> <li>• Linfocitos: actúan en ocasiones como verdaderas “hipófisis circulantes”, pues segregan neuropéptidos y hormonas hipotalámicas, aunque su autorregulación difiere un poco de la tradicional; tienen receptores para múltiples hormonas.</li> <li>• Aunque las citoquinas podrían ser consideradas “hormonas” en sentido amplio, son segregadas a nivel paracrina local (no viajan por la sangre), actúan de manera casi inmediata y sus niveles sólo son importantes durante estados inflamatorios, cuando pueden aumentar hasta mil veces. Interactúan con el sistema nervioso central y –a través de él- con algunas hormonas.</li> </ul> |

## ALOSTASIS, UN NUEVO TÉRMINO

Considerando que el término estrés es demasiado popular, y que la homeostasis debe dejarse para los parámetros bioquímicos cuya alteración puede rápidamente terminar con la vida (pH, pO<sub>2</sub>, glicemia, etc.) *McEwen* postuló el nuevo término de **alostasis**, que es la mantención de la estabilidad gracias a la adaptación a cambios esperados o inesperados. Los organismos vivos tienen rutinas para conseguir y transportar alimentos, aparearse, migrar, cambiar plumas, hibernar. La organización social trae ventajas para el suministro de servicios básicos y solidarios, pero trae desventajas como

la jerarquización, competencia y subordinación, situaciones en las que sobrevive el más fuerte. Cuando la demanda estresante, externa o interna (Tabla 3) es superior a la capacidad de respuesta, se presenta la **sobrecarga alostática**, que se asocia con fenómenos y enfermedades como la depresión y otras manifestaciones psiquiátricas, la deposición abdominal de grasa (favorecida por hipercortisolismo); esto lleva a hiperinsulinismo, síndrome de ovarios poliquísticos, enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertensión, exacerbación de asma bronquial, uso de sustancias adictivas (cigarrillo, alcohol, narcóticos), úlcera péptica, enfermedades autoinmunes, amenorrea hipotalámica, etc. (7). La **sobrecarga alostática** puede sobrevenir por mecanismos como: 1) Activación frecuente de los sistemas alostáticos 2) Falla en desactivar la actividad alostática después del estrés 3) Respuesta inadecuada de los sistemas alostáticos, que lleva a una actividad aumentada de otros sistemas alostáticos normalmente contrarregulados después del estrés.

**Tabla 3.** Clasificación de agentes estresantes

1. Psico-sociales (retos mentales, laborales, separación, muerte)
2. Inmunológicos (infecciones, citoquinas, endotoxinas)
3. Metabólicos (hipoglicemia, acidosis)
4. Físicos (frío, calor, radiación, cirugía, vibración, polución)
5. Cardiovasculares (ejercicio, ortostatismo, hipotensión, hemorragia)

La percepción amenazante que inicia la respuesta del estrés se realiza en la amígdala y en la circunvolución del cíngulo, con su modulación cognitiva la corteza (8). El estrés agudo conduce al individuo a un estado de adaptación. En la depresión, hay sobrecarga alostática por un estrés repetido. Se produce un trastorno crónico del eje HPA que implica al hipotálamo (hipersecreción de CRH) y al sistema límbico (insuficiencia en receptores de

glucocorticoides, con hiperexpresión del CRH). La hiperproducción de ACTH genera aumento del tamaño de las suprarrenales y de la adeno-hipófisis, y disminución del volumen del Hipocampo por falta del mencionado Factor Neurotrófico derivado del Cerebro, generado por CREB (9). En la depresión melancólica existe un sistema hiperactivo de CRH central, lo que estimula el eje HPA. La depresión atípica tiene CRH y eje HPA hipoactivos, pero en el estrés postraumático se observa un sistema CRH central hiperactivo, con hipoactividad del eje HPA.

### CRH -HORMONA DEL ESTRÉS- Y EL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-SUPRARRENALES

La hormona liberadora de ACTH -conocida como CRH- (Figura 2) pertenece a un grupo de

hormonas y proviene de una familia genética del mismo nombre que incluye –además de la CRH- a la urotensina I (Ucn 1 en mamíferos), urocortinas (Ucn) 2 y 3 y sauvagina. Los receptores CRF-1 despiertan una respuesta de estrés. Sus antagonistas sintéticos son drogas antidepresivas potenciales. Las Ucn 2 y 3 (estimulantes del CRF-2) tienen acción antidepresiva, pues acortan el período de inmovilidad, y aumentan la conducta de trepar y nadar en ratones; alivian la respuesta al estrés y median en la acción ansiolítica. La Ucn1 interactúa de manera dual con los dos receptores CRF y no tiene acción antidepresiva en roedores (10-14). La CRH actúa sobre la proopiomelanocortina (POMC) hipofisiaria, y de su clivaje resultan varias hormonas como la ACTH, MSH, lipotropinas y endorfinas (Figura 3).

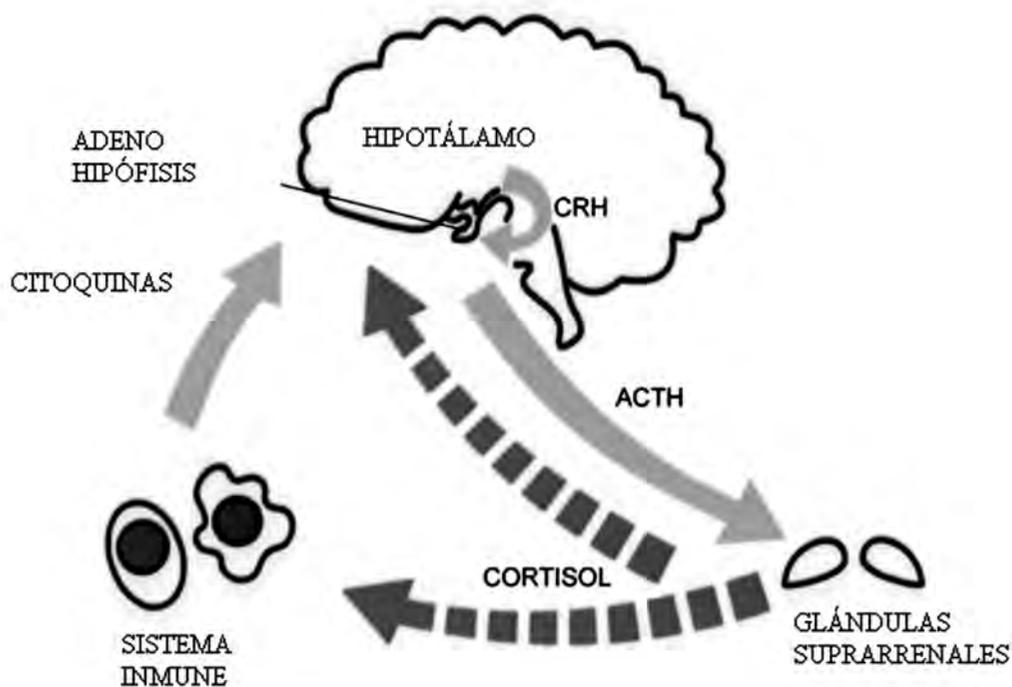


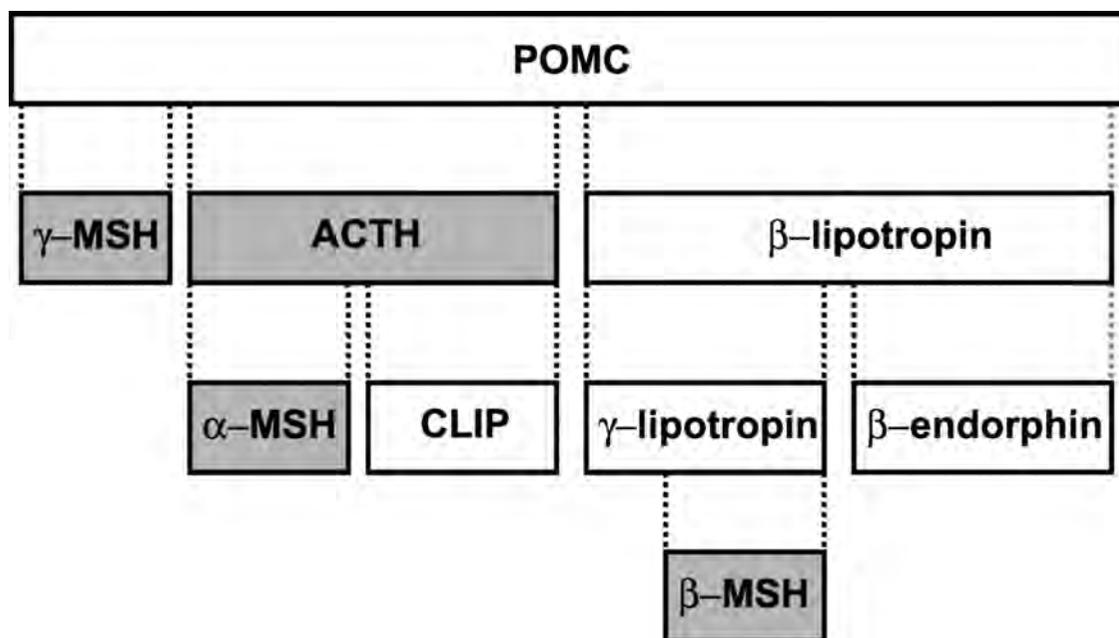
Figura 2. Relaciones entre los sistemas nervioso, suprarrenal e inmunológico

El hipercortisolismo y la producción de CQ pro-inflamatorias causa –como ya habíamos anotado– cambios neurodegenerativos del hipocampo, corteza pre-frontal y amígdala, favoreciendo la aparición de demencia (9). El hipocampo es particularmente susceptible a cambios atróficos (en esquizofrenia, depresión mayor, enfermedad de Cushing), ya que es rico en receptores para glucocorticoide. En enfermedades asociadas con cambios en la actividad del sistema del estrés (a través del balance Th1/Th2 o una mayor actividad de inmunidad innata) se pueden suprimir o potenciar el comienzo y evolución de dichas enfermedades autoinmunes, alérgicas, neoplásicas y post-parto.

Casi todas las funciones fisiológicas y de conducta en el ser humano ocurren de una manera rítmica. Por eso es interesante el estudio de estos ritmos circadianos y el papel que juegan en la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos. Existe

la posibilidad de que haya retrasos, adelantos o desincronizaciones en dichos ritmos, particularmente en trastornos del estado de ánimo como el trastorno afectivo estacional y la depresión mayor. Las alteraciones en el ritmo circadiano pueden constituir un componente fundamental de la depresión –al menos en uno de sus sub-grupos– puesto que la eficacia antidepressiva de las estrategias farmacológicas y no-farmacológicas que afectan estos ritmos, tales como los nuevos antidepressivos, la terapia luminosa para la depresión estacional y la privación de sueño es consistente con esta idea (15-22).

En ciertas respuestas locales y bajo algunas condiciones, la CRH periférica actúa como una CQ y favorece la inflamación al lograr la translocación de linfocitos, monocitos y células asesinas a órganos en la periferia, para contrarrestar la agresión. Esto se logra por la activación neural del eje periférico CRH-mastocitos- sustancia P- histamina (23-25).



**Figura 3.** POMC y péptidos derivados. Esta gran molécula se produce no sólo en la adeno-hipófisis sino en muchos otros tejidos como la placenta y el aparato digestivo.

## Papel del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides

La prevalencia de **hipotiroidismo** es mayor en depresión resistente al tratamiento que en otros deprimidos, y también en la depresión aguda; si se suspende el tratamiento de suplencia, hay más propensión a tener recidivas, incluso con síntomas depresivos más graves. En bipolares, el hipotiroidismo se asocia con cambios rápidos de fase y escasa respuesta al tratamiento. Un episodio depresivo puede desencadenarse por una disfunción tiroidea, que modifica la evolución y la respuesta terapéutica de la depresión mayor; es conveniente determinar la TSH en mujeres menopáusicas. La suplencia tiroidea puede ayudar a corregir los síntomas depresivos en refractarios o BP; hay mayor presencia de anticuerpos antitiroideos en deprimidos que en la población general. El litio causa hipotiroidismo; el hipotiroidismo puede causar recurrencias en bipolares que reciben litio. Hay hiporespuesta de TSH en la prueba de TRH en deprimidos agudos, y cierta correlación con suicidio; dicho bloqueo podría ser un mecanismo compensatorio. La T3 y T4 actuarían modulando el número de receptores adrenérgicos post-sinápticos y la concentración de 5-HT cerebral. Las hormonas tiroideas modulan la inmunidad mediada por las células T, la que se encuentra negativamente afectada por el estrés crónico, que favorece el crecimiento tumoral (26-35).

Los efectos del tratamiento de la disfunción tiroidea sobre el sistema del estrés fueron valorados en un estudio colombiano (36). Tanto en hipotiroidismo como en Enfermedad de Graves hay disfunción del eje HPA, con hiperrespuesta de ACTH a CRH; en hipotiroidismo, el ACTH basal es bajo y la CRH estaría disminuida, con sensibilización de los receptores hipofisarios de CRH. Por otro lado, en hipertiroidismo hay una cierta hiperactividad del eje HPA, con mayor reserva hipofisaria de ACTH. Los tratamientos tiroideos mejoran la disfunción del eje HPA.

## Papel del eje hipotálamo-hipófisis-gonadas

Los ejes hipotálamo-gonadal (LH-RH, gonadotropinas) y timo-linfoide tienen mecanismos de comunicación similares; la gonado-relina (LH-RH) modula la función inmune directamente (por efectos locales) o indirectamente (por Eje HPG). Las manipulaciones neonatales del eje influyen a largo plazo en desarrollo de linfocitos B y T; la activación del sistema inmune en primera semana favorece depresión femenina en vida adulta.

En la tabla 4 vemos la ocurrencia de estados depresivos en la mujer (3,37).

**Tabla 4.** Depresión y sexo femenino

- La mujer sufre el doble de DM que el hombre y sus síntomas son más marcados, pero en este hay más suicidios
- El matrimonio se asocia con más enfermedad mental en mujeres pero es psico-protector en el hombre
- Su vulnerabilidad depende de ausencia de confidente, niños pequeños en casa, estrato bajo, no trabajar fuera de casa y pérdida temprana de la madre
- Los cambios súbitos hormonales de estrógenos/progesterona se asocian con depresión
- Tal es el caso de la **disforia premenstrual** y la DM en **menopausia**
- En **depresión y tiroiditis postparto** juega un papel la CRH (Placenta la produce 100 veces más que Hipotálamo)

El **cortisol** permite adaptarse al estímulo estresante, modificando la intensidad de transmisión de las sinapsis excitadoras (>80%), aumenta la *plasticidad de las sinapsis* y mejora su eficacia adaptativa. Su hipersecreción durable (por estrés prolongado o reiterado) reduce la plasticidad de las sinapsis, favoreciendo la aparición de enfermedades (*depresión mayor, grasa abdominal, hiperinsulinismo, diabetes, HTA, hiperlipidemia, síndrome metabólico, trastornos autoinmunes tipo AR, amenorrea hipotalámica, etc.*) y acelera el envejecimiento.

A diferencia del hipocampo, la interacción del cortisol con la amígdala genera estimulación de CRH. El cortisol interactúa con dos tipos de receptores; el receptor GC1 es protegido por la enzima dehidrogenasa 11-beta-hidroxio-esteroide, que convierte al cortisol activo en la inactiva cortisona. Los pacientes con enfermedad psiquiátrica severa y de larga duración tienen exhausto el sistema HPA; en 35 pacientes que intentaron suicidarse, el cortisol salivar estuvo bajo en las noches, en las mujeres, estuvo bajo en la mañana y al mediodía, al igual que la CRH en LCR y el cortisol libre urinario; se sugiere estudiar el cortisol salivar en potenciales suicidas (38).

## PAPEL DE LA NEUROHIPÓFISIS

La acción e interrelación de los péptidos neurohipofisarios han sido muy estudiadas. Por ejemplo, la arginina-vasopresina u hormona antidiurética (AVP) y la oxitocina (OT) son hormonas ago-antagónicas (fenómeno Ying-Yang), que neuromodulan el estrés. La AVP regula el termostato, juega un papel muy importante en la comunicación social y también en el desarrollo de la epilepsia.

La AVP y la OT actúan en el sistema nervioso central, hipófisis y periferia; la OT bloquea ACTH, por antagonismo con CRH, tiene efecto ansiolítico y antidepresivo; es la "hormona de la confianza", puede liberarse con hipnosis, también regula la comunicación social, conducta sexual, y el cortejo de la pareja. Al igual que AVP, modula aprendizaje y memoria, reconocimiento social, conducta premiada. Ambas hormonas, OT y AVP actúan en el sistema nervioso central a través de 5-HT, NE y DA (39).

## PAPEL DE LOS PÉPTIDOS OPIÁCEOS

En cuanto a los péptidos opiáceos, la **beta-endorfina** procede de la beta-lipotropina, ori-

ginada en la *pro-opio-melanocortina* o POMC (Figura 3).

Los péptidos opiáceos tienen **efecto inhibitor sobre el HPA**, tal vez por acción sobre AVP, la neurotransmisión **GABA-érgica** (estimulada por benzodiazepinas) inhibe eje HPA; el sistema **endocanabinoide** favorece la regulación ultra-corta de la CRH y aumenta el apetito. Los efectos disfóricos del estrés están mediados por la estimulación del CRF2 -por CRH y Uc3- que libera **dinorfina**; esta activa el receptor opioide kappa (KOR) de hipocampo, amígdala, núcleo acumbens y rafe dorsal (40). La hiperactividad del sistema HPA en pacientes con depresión mayor correlacionó con el gen del receptor adrenérgico alfa 2 en hombres y con el gen del receptor adrenérgico beta 2 en mujeres. Cuando mejoraron los síntomas con el tratamiento antidepresivo, la prueba de DEX/CRH continuó alterada; estos pacientes tienen altas posibilidades de co-morbilidad entre DM y trastornos cardiovasculares.

## SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO EN EL ESTRÉS

Otro sistema involucrado en la respuesta del estrés es el adrenérgico, que actúa concomitantemente con el eje HPA. La hiperactividad del sistema HPA en pacientes con DM correlaciona con el gen del receptor adrenérgico alfa 2 en hombres y con el gen del receptor adrenérgico beta 2 en mujeres. Hay altas posibilidades de co-morbilidad entre DM y males cardiovasculares.

El estrés biopsicosocial afecta el desempeño laboral (más permisos por enfermedad, más síndrome de "burn-out") y tiene como marcadores a la MCP-1 (proteína quemotáctica del monocito), EGF (factor de crecimiento epidérmico) y VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular).

El ejercicio físico ofrece más beneficios con menores riesgos. El **ejercicio moderado** es bueno: protege de riesgo cardiovascular, aumenta endorfinas, PRL, HGH, IL6, longevidad, previene la diabetes, pero el **sobre entrenamiento** es malo: empiezan a aparecer riesgos (aumento de estrés oxidativo y radicales libres, peor si se practica en zonas con mucho ozono y si se tienen malos hábitos de vida. Existe en las mujeres la “**Disfunción reproductiva femenina relacionada con el ejercicio**”, en la que hay inhibición de función gonadal por aumento de CQ y GC, estímulo neuronal CRH (amenorrea, infertilidad, bulimarexia, osteoporosis, coronariopatía).

## PRUEBAS ENDOCRINAS DINÁMICAS EN PSIQUIATRÍA

Entre las pruebas dinámicas neuroendocrinas utilizadas en psiquiatría podemos enumerar la DEX/CRH, estímulo con TRH, con Gn-RH, de hormona del crecimiento con desipramina –que examina el funcionamiento del adreno-receptor alfa 2- la prueba de buserpina/prolactina –que examina el funcionamiento del receptor 5-HT y la prueba de tolerancia a la insulina. Una prueba alterada es significativamente más frecuente en bipolares que en controles y la diferencia es aún mayor si son dos las pruebas alteradas. En depresión mayor, la DEX/CRH está alterada en la mitad de los enfermos y en los que recaen, pero no en controles o en pacientes en remisión. Los resultados de la prueba combinada DEX/CRH (DEX: falta de supresión de cortisol; CRH: aumenta ACTH y cortisol) y de la prueba de estimulación con TRH (bloqueada en 1/3 de unipolares, exagerada en 1/3 de bipolares) correlacionan con el estado de apoyo social en los pacientes con depresión mayor (Figura 4). Un aumento de **TRH** en LCR es responsable de curva plana de TSH. La desensibilización de receptores hipofisarios se debería a depleción mono-amínica. Su retorno

gradual a la normalidad –aunque lento- sugiere de alguna manera un pronóstico de mejoría, aunque no es necesario que esto ocurra para el éxito del tratamiento ni es un determinante suficiente. Las pruebas dinámicas neuroendocrinas son útiles para confirmar depresión mayor en trastorno “borderline” de personalidad, en niñez y adolescencia, demencia vs. pseudo-demencia depresivas, catatonia y trastornos esquizo-afectivos (41).

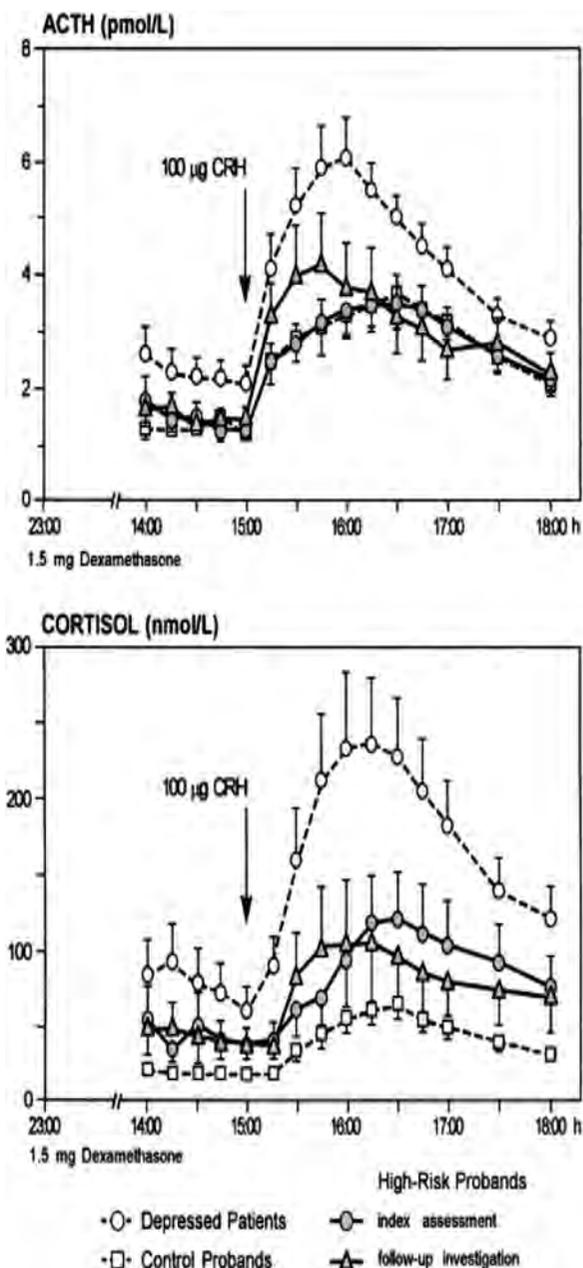
En la Tabla 5 podemos ver que la depresión mayor se asocia con trastornos genéticos (región polimórfica ligada al transportador de serotonina), familiares (37%, en bipolares el porcentaje es mayor), ambientales (pueden o no existir causas externas de emociones negativas, actuales o previas de traumas psíquicos), estados hormonales (Cushing, Addison, Graves, Falla Ovárica Prematura, Hashimoto, menopausia, etc.), edad (tercera edad, adolescencia) y sexo (20% mujeres, 12% hombres sufren depresión mayor en la vida), deficiencia de monoaminas (Serotonina, nor-adrenalina, dopamina), estrés (CRH, cortisol, síndrome de estrés post-traumático; fenómeno de “lucha o huída”), otras hormonas, como catecolaminas, T3, T4, TSH, estrógenos y progesterona, DHEA y diversas citoquinas (8).

## INTERACCIÓN ENTRE INMUNIDAD, HORMONAS Y MANIFESTACIONES PSIQUIÁTRICAS

La biología de la depresión se apoya en varias hipótesis, como la **deficiencia de monoaminas** (serotonina, norepinefrina y dopamina o 5HT, NE, DA), **la hipótesis del estrés** (CRH, cortisol, “lucha o huída”), acción de **otras hormonas** (catecolaminas, T3, T4, E2, progesterona, DHEA), **citoquinas** (conexión sistema inmunitario-cerebro), función **opioide** endógena alterada, disfunción de **estructuras y circuitos cerebrales** específi-

cos, neurotransmisión **glutamaérgica** alterada, neurotransmisión **GABAérgica** reducida, ritmos **circadianos** anormales y un desequilibrio entre **monoaminas y acetilcolina**. La deficiencia en la neuro-transmisión de mono-aminas, es la teoría más común en la génesis de la depresión (8). Un aumento de la actividad enzimática de la MAO-A disminuye la disponibilidad sináptica de 5HT y NE, al igual que su re-captación por medio de los transportadores. En la neurona post-sináptica, las monoaminas se ligan a dos proteínas G de membrana, y por segundos mensajeros AMPc, IP3 y DAG, y proteínas quinasas C y A, generan CREB (elemento fijador de la respuesta al AMPc) en el núcleo, el que a su vez produce neuropéptidos como la neurotrofina o "*Factor neurotrófico derivado del cerebro*". Este proceso está reducido en depresión.

La hipótesis de la depresión mayor causada por CQ se basa en que los glucocorticoides y las catecolaminas –principales hormonas del estrés- suprimen de forma sistémica (Fig. 2) la inmunidad mediada por células T que liberan CQ pro-inflamatorias Th1 (IL1, TNF-alfa, INF-gamma); dirigen entonces la producción de CQ hacia las anti-inflamatorias Th2 (IL10, IL4 y TGF-beta). Las CQ de cada uno de estos grupos tienden a inhibir la acción de las del otro grupo, y su mala regulación (o desbalance) tiene un posible papel en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes. La exposición a CQ induce síntomas depresivos (en animales, la "conducta enferma" y en humanos, el uso de tratamientos de cáncer o hepatitis C); los antidepressivos tienen efectos anti-inflamatorios; las CQ afectan las monoaminas (reducen 5HT por reducir la disponibilidad del precursor triptófano) y causan hiperactividad del eje HPA.



**Figura 4.** La mitad de los pacientes deprimidos presenta falta de supresión post-dexametasona de ACTH y cortisol y una hiperrespuesta de los mismos al administrar CRH. Las pruebas dinámicas neuroendocrinas se utilizan a veces para aclarar el diagnóstico diferencial. Modificado de Schüle C, Baghai TC et al(41).

**Tabla 5.** Depresión, factores contribuyentes

|   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Genéticos</li> <li>• Ambientales</li> <li>• Estados hormonales</li> <li>• Edad</li> <li>• Hipótesis de las mono aminas*</li> <li>• Hipótesis del estrés</li> <li>• Otras hormonas</li> <li>• Citoquinas</li> </ul> |
| <p>* La deficiencia en la neurotransmisión de mono aminas (Serotonina, norepinefrina y dopamina) es la teoría más común en la génesis de la depresión. La enzima MAO las metaboliza.</p>  |

En DM entonces se pierde el balance entre citoquinas producidas por **Th1/Th2**, entre el catabolismo y el anabolismo, representado por las hormonas **Cortisol/ DHEA**. Una prueba denominada **“Stress check”** mide estrés en saliva por desbalance hormonal (cortisol libre, DHEA, testosterona, cotinina), Se han vuelto populares productos de venta libre como **DHEA, melatonina, estimulantes de hormona del crecimiento, vitaminas antioxidantes, que supuestamente producen bienestar y aumentan la longevidad.**

El cuadro clínico de la depresión mayor se puede observar en la Tabla 6 (42).

Podemos finalizar diciendo que el estrés –tanto agudo como crónico- se constituye en el mal del siglo XXI. Traumas, como los psicosociales de la infancia, llevan al **estrés del adulto**. Este favorece la aparición de trastornos psiquiátricos como la depresión, por mecanismos **neuroinmuno-hormonales**; por estas complejas relaciones, se desarrollan luego enfermedades como el síndrome metabólico, infecciones, enfermedades autoinmunes y trastornos demenciales (43-50).

**Tabla 6.** Diagnóstico de Depresión Mayor

|  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uno o más Episodios Depresivos Mayores.</li> <li>• Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día (triste o vacío, llanto), por al menos dos semanas.</li> <li>• Anhedonia</li> <li>• Cambios de peso (sin haber hecho dieta).</li> <li>• Insomnio o hipersomnia.</li> <li>• Agitación o enlentecimiento psicomotores.</li> <li>• Astenia.</li> <li>• Inutilidad o culpa excesivos</li> <li>• Disminución de la autoestima</li> <li>• Disminución de la capacidad para pensar, tomar decisiones o concentrarse.</li> <li>• Visión pesimista del futuro.</li> <li>• Ideación suicida recurrente o plan específico</li> <li>• Alteración de la vida familiar, social, laboral y de otras áreas importantes de la actividad de la persona. Cuando estos episodios depresivos mayores se repiten (<b>Depresión Mayor Recurrente</b>) suele haber por lo menos un intervalo libre síntomas, de dos meses, entre uno y otro.</li> <li>• En la forma <b>Melancólica</b> de la depresión mayor se incluyen como síntomas típicos:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Falta de reactividad a los estímulos habitualmente placenteros (no se siente mejor, ni siquiera temporalmente, cuando sucede algo bueno).</li> <li>• Una cualidad distinta del estado de ánimo depresivo (como cuando la depresión se experimenta en forma diferente al tipo de sentimiento que acompaña a la muerte de un ser querido).</li> <li>• La depresión es habitualmente mayor a la mañana, mejorando el estado de ánimo al anochecer.</li> <li>• Despertar precoz (por ejemplo, dos horas antes de lo habitual) que suele estar acompañado de angustia.</li> </ul> </li> </ul> |
|--|

Debido a esto están en boga –además del ejercicio regular moderado- las técnicas de relajación, diversas psicoterapias, una dieta saludable y una vida alejada de las toxicomanías. Los gobiernos tienen ante sí importantes retos para corregir o disminuir las inequidades sociales (fuentes primordiales de estrés) y el mejoramiento del entorno familiar, núcleo de donde podría generarse un futuro más esperanzador. Y tal como lo hemos visto en esta breve revisión, en años venideros se encontrarán en el mercado medicamentos modernos que intervendrían en la

corrección de diversos mecanismos fisiopatológicos generadores de la sobrecarga alostática.

## REFERENCIAS

1. Selye H. Syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature* 1936; 138:32.
2. Prolo P, Chiappelli F, Fiorucci A, Dovio A, Sartori ML, Angeli A. Psychoneuroimmunology: new avenues of research for the twenty-first century. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 966: 400-408
3. Flores M, Ontiveros MP. Hormonas gonadales y depresión en la perimenopausia. *Rev Col Psiquiat* 2008; 37(2): 236-246
4. Young EA, Midgley AR, Carlson NE, Brown MB. Alteration in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in depressed women. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57: 1157-62
5. Salvador J. Neuroendocrinología del estrés. 8º Congreso Colombiano de Endocrinología, "De la biología molecular a la práctica clínica", 2005. Bogotá
6. Tsuru J, Akiyoshi J et al. Social support and enhanced suppression of adrenocorticotrophic hormone and cortisol responses to hypothalamic-pituitary-adrenal function and thyrotropin-releasing hormone tests in patients with major depressive disorder. *Biol Psychol.* 2008; 78(2): 159-63
7. Trucco M. Estrés y trastornos mentales, aspectos neurobiológicos y psicosociales. *Rev Chil Neuropsiquiatr* 2002; 40 (S2): 8-19
8. McEwen BS. Stressed or stressed out: what is the difference? *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30: 315-318
9. Belmaker RH, Agam G. Major Depressive Disorder. *N Engl J Med* 2008; 358:55-68
10. Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev* 2005; 4: 141-194
11. Tanaka M, Telegdy G. Antidepressant-like effects of the CRF family peptides, urocortin 1, urocortin 2 and urocortin 3 in a modified forced swimming test in mice. *Brain Res Bull.* 2008; 75(5):509-512
12. Chen C. Recent advances in small molecule antagonists of the corticotropin-releasing factor type-1 receptor-focus on pharmacology and pharmacokinetics. *Curr Med Chem.* 2006; 13: 1261-82
13. Weniger SC et al. Stress-induced behaviours require the corticotrophin-releasing-hormone (CRH) receptor but not CRH. *Proc Natl Acad Sci* 1999.
14. Cao J et al. Human mast cells express corticotrophin-releasing hormone (CRH) receptors and CRH leads to selective secretion of vascular endothelial growth factor. *J Immunol* 2005; 174. 7665-7675
15. Speert DB, Seasholtz AF. Corticotrophin-releasing hormone receptors and ligands in stress: who's on first? *Curr Op Endocrinol & Diab* 2001; 8: 161-165
16. Van Houdenhove B, Van Den Eede F, Luyten P Does hypothalamic-pituitary-adrenal axis hypofunction in chronic fatigue syndrome reflect a 'crash' in the stress system?. *Med Hypotheses.* 2009 Jun;72(6):701-5.
17. Mesquita AR, Wegerich Y, Patchev AV, Oliveira M, Leão P, Sousa N, Almeida OF. Glucocorticoids and neuro- and behavioural development.. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009 Jun;14(3):130
18. Ball TM. Cortisol circadian rhythms and stress responses in infants at risk of allergic disease. *Neuroimmunomodulation.* 2006;13(5-6):294-300.
19. Taché Y, Bonaz B. Cortisol circadian rhythms and stress responses in infants at risk of allergic disease *J Clin Invest.* 2007 Jan;117(1):33-40.
20. Monteleone P, Martiadis V, Maj M. Circadian rhythms and treatment implications in depression. *M. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010 Aug 5.
21. Westrich L, Sprouse J. Circadian rhythm dysregulation in bipolar disorder. *Curr Opin Investig Drugs.* 2010 Jul;11(7):779-87. Review.
22. Boyce P, Barriball E. Circadian rhythms and depression. *Aust Fam Physician.* 2010 May;39(5):307-10. Review.
23. Virk G, Reeves G, Rosenthal NE, Sher L, Postolache TT. Short exposure to light treatment improves depression scores in patients with seasonal affective disorder: A brief report. *Int J Disabil Hum Dev.* 2009 Jul;8(3):283-286.
24. Calcagni E, Elenkov I. Stress system activity, innate and T helper cytokines, and susceptibility to immune-related diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1069: 62-76
25. Elenkov IJ, Lezzoni DG, Daly A, Harris AG, Chrousos GP. Cytokine dysregulation, inflammation and well-being. *Neuroimmunomodulation.* 2005; 12: 255-69
26. Schiepers OJ et al. Cytoquines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 201-217
27. Bazzichi L, Rossi A et al. Association between thyroid autoimmunity and fibromyalgic disease severity. *Clin Rheumatol.* 2007; 26: 2115-2120
28. Davis JD, Tremont G. Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility. *Minerva Endocrinol.* 2007; 32: 49-65
29. Carta MG, Loviselli A, Hardoy MC et al. The link between thyroid autoimmunity (antithyroid peroxidase autoantibodies) with anxiety and mood disorders in the community: a field of interest for public health in the future. *BMC Psychiatry.* 2004; 4: 25
30. Oomen HA, Schipperijn AJ, Drexhage HA. The prevalence of affective disorder and in particular of

- a rapid cycling of bipolar disorder in patients with abnormal thyroid function tests. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996; 45: 215-23
31. Bokhari R, Bhatara VS, Bandettini F, McMillin JM. Postpartum psychosis and postpartum thyroiditis. *Psychoneuroendocrinology*. 1998; 23: 643-50
  32. Gill JM, Szanton SL, Page GG Biological underpinnings of health alterations in women with PTSD: a sex disparity. *Biol Res Nurs*. 2005; 7:44-54.
  33. Nemeroff CB, Simon JS, Haggerty JJ Jr, Evans DL. Antithyroid antibodies in depressed patients. *Am J Psychiatry*. 1985; 142: 840-3
  34. Carta MG, Hardoy MC et al. Association between panic disorder, major depressive disorder and celiac disease: a possible role of thyroid autoimmunity. *J Psychosom Res*. 2002; 53: 789-93
  35. Guimarães JM, de Souza Lopes C, Baima J, Sichieri R. Depression symptoms and hypothyroidism in a population-based study of middle-aged Brazilian women. *Affect Disord*. 2009 Jan 23
  36. Fountoulakis KN et al. Thyroid function in clinical subtypes of major depression, an exploratory study. *BMC Psychiatry* 2004; [www.biomedcentral.com/1471-244X/4/6](http://www.biomedcentral.com/1471-244X/4/6)
  37. Lizcano F, Rodríguez JS. Efectos del tratamiento del hipertiroidismo e hipotiroidismo sobre la actividad del sistema del estrés. *Acta Med Colomb* 2007; 32: 39-46
  38. Ackerman LS. Sex hormones and the genesis of autoimmunity. *Arch Dermatol* 2006; 142: 371-376
  39. Lindqvist D, Isaksson A, Träskman-Bendz L, Brundin L. Salivary cortisol and suicidal behavior--a follow-up study. *Psychoneuroendocrinology*. 2008; 33 (8): 1061-80
  40. Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev*. 2005; 4:141-94.
  41. Land BB, Bruchas MR et al. The dysphoric component of stress is encoded by activation of the dynorphin kappa-opioid system. *J Neurosci*. 2008; 28(2):407-414
  42. Schüle C, Baghai TC et al. The combined dexamethasone/CRH Test (DEX/CRH test) and prediction of acute treatment response in major depression. *PLoS ONE*. 2009; 4: e4324.
  43. Rosebaum JF. Antidepressant treatment and the biology of depression. 2001. [www.medscape.com](http://www.medscape.com)
  44. Di Marco F, Santus P, Centanni S. Anxiety and depression in asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2010 Oct.
  45. McEwen BS, Gianaros PJ. Frontiers in the use of biomarkers of health in research on stress and aging. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Feb;1186:190-222
  46. Nautiyal KM, Ribeiro AC, Pfaff DW, Silver R. Brain mast cells link the immune system to anxiety-like behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Nov 18;105(46):18053-7. Epub 2008 Nov 11.
  47. Cerqueira JJ, Almeida OF, Sousa N. The stressed prefrontal cortex. Left? Right! *Brain Behav Immun*. 2008 Jul;22(5):630-8.
  48. Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol*. 2004 Oct;5(10):617-25. Review.
  49. Spiegel D, Sephton SE. Psychoneuroimmune and endocrine pathways in cancer: effects of stress and support. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2001 Oct;6(4):252-65.
  50. McEwen BS, Gianaros PJ. Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Feb;1186:190-222.