

ESTRÉS COMO COFACTOR DE ENFERMEDADES CRONICAS NO TRANSMISIBLES

Mirta Beatriz Calissano

Mastóloga Acreditada

Master PINE

Docente Adscripta UNBA

EX Jefa del Servicio de Ginecología del Complejo Medico Churruca/Visca.
Coordinadora de Mastología Corporación Medica de San Martin
Colaborador docente de Diplomatura de la Salud
Universidad de Belgrano

PINE

Disciplina que busca integrar en forma armoniosa factores:

- **Biológicos**
 - **Psicológicos**
 - **Culturales**
 - **Ambientales**

Determinando una forma de ser, padecer y sanar con un comportamiento adaptativo constante.

Objetivo

Estudio de los cuatro sistemas de control de nuestro organismo:

Psíquico

Neurológico

Inmunológico

Endócrino

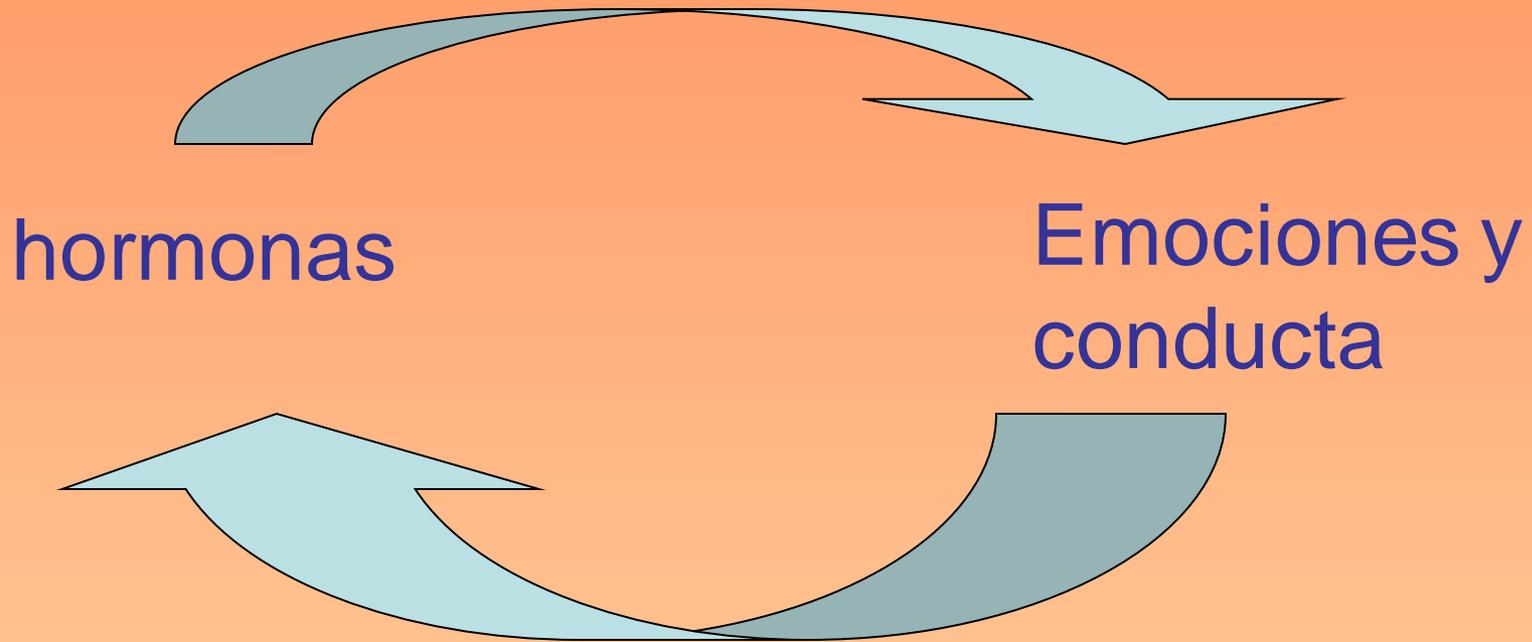
Tipos de señales

- **PsN → neurotransmisores**
- **Inmune → interleuquinas**
- **Endócrino → hormonas**



RTA

Relación circular



Las hormonas modulan el cerebro y el humor, pero el aprendizaje y la personalidad pueden estimular la secreción de hormonas.

La Neurociencia es la integración y la nueva mirada del tercer milenio. Esta transdisciplina nos enseña a pensar con nuevos paradigmas.

El desafío en salud es integrar este nuevo vocabulario en su pensamiento cotidiano.

Con estos conceptos nos formamos.

La definición de homeostasis es: estabilidad de los sistemas fisiológicos que mantienen la vida.

Pero: ¿Esto es así?

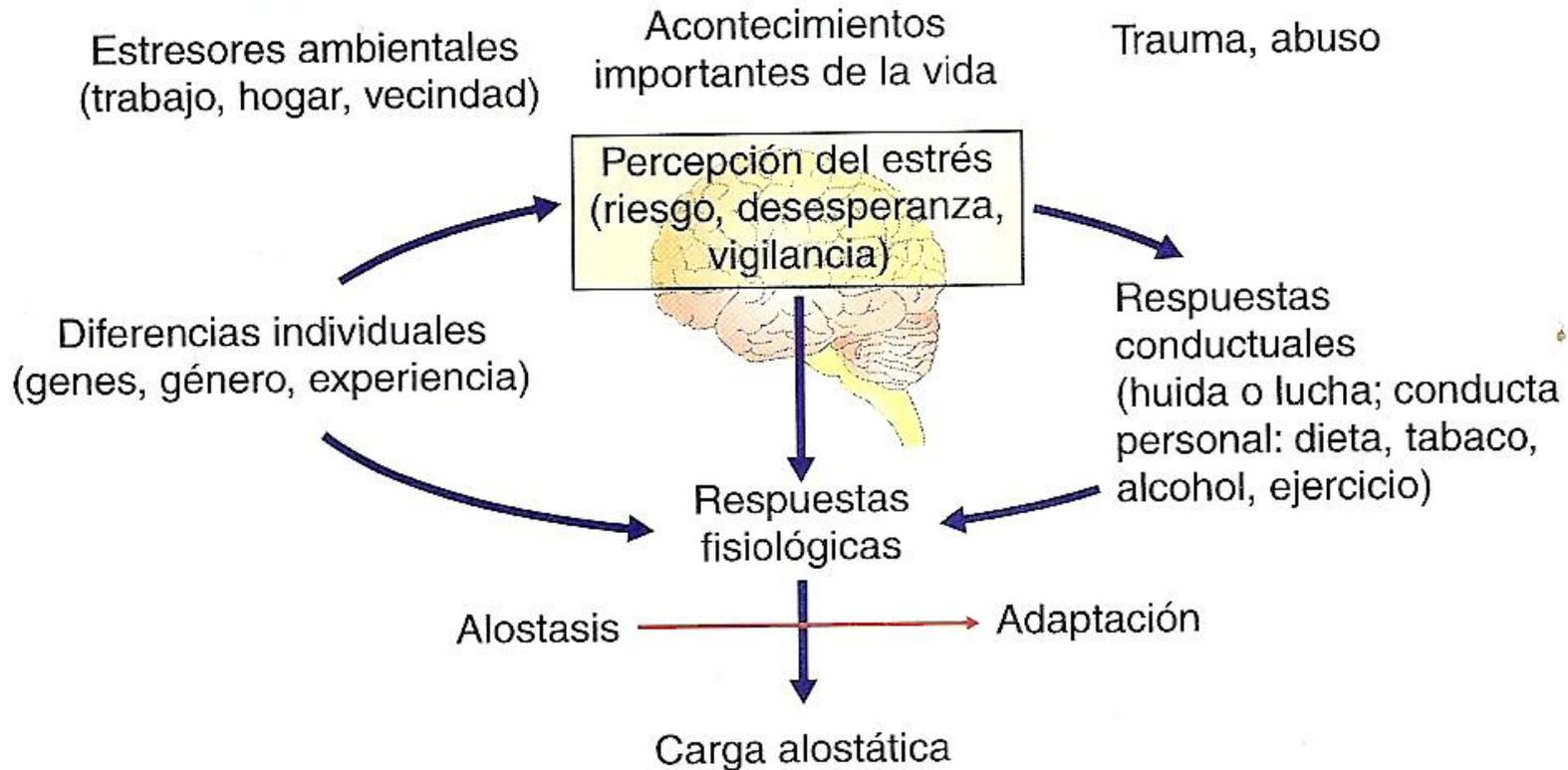
En realidad los sistemas de homeostasis son sistemas críticos para mantener la vida: pH, osmolaridad, temperatura, tensión de oxígeno.

Estos son los que tienen un rango crítico de variabilidad para la supervivencia.

El nuevo paradigma es la ..

ALOSTASIS

Alostatic

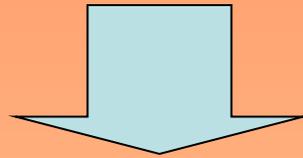


Sistema mas abarcativo que se logra a través del cambio.

Alostasis clarifica la ambigüedad del término homeostasis, distinguiendo entre sistemas esenciales para la vida (homeostasis) y aquello que mantiene a estos en balance (alostasis).

ALOSTASIS

Nivel de actividad requerido para mantener la estabilidad en ambientes constantemente cambiantes



Estabilidad a través del cambio.

Proceso activo mantiene la homeostasis.

Múltiples efectores

No necesitan estar constantes

Rango amplio

No son críticos para la supervivencia:

Conducen a:

ADAPTACION

O

PATOLOGIA

CARGA ALOSTATICA

- Precio que paga el organismo por estar forzado a adaptarse a situaciones psicosociales o físicas adversas
= Costo de la acomodación
- Desgaste acumulativo que resulta de la hiperactividad crónica para adaptarse a las demandas constantes.
- Estado alostático: actividad elevada o disregulada de mediadores de la alostasis que causan la ***carga alostática***.

A ver, para irnos entendiendo veamos un ejemplo de estado alostático:

Hipertensión crónica, ritmo de cortisol aplanado después de la deprivación crónica de sueño, alteraciones de sueño, obesidad sostiene el estado patológico.

Obesidad, estrés, malos hábitos alimentarios, trabajadoras en turnos, alteraciones del sueño: amenorrea = síndrome de falla ovárica, aumento de prolactina, sostiene el estado patológico.

Vamos a pasar ahora a tratar de pensar un paradigma integrador:

Mente, cuerpo, respuestas hormonales, neurotransmisores....

De eso se trata analizar los modos de enfermar.

La vieja discusión de enfermedades psicosomáticas cae ante la evidencia de que un cuerpo enfermo enferma la mente, pero una mente enferma modula una respuesta en el cuerpo.

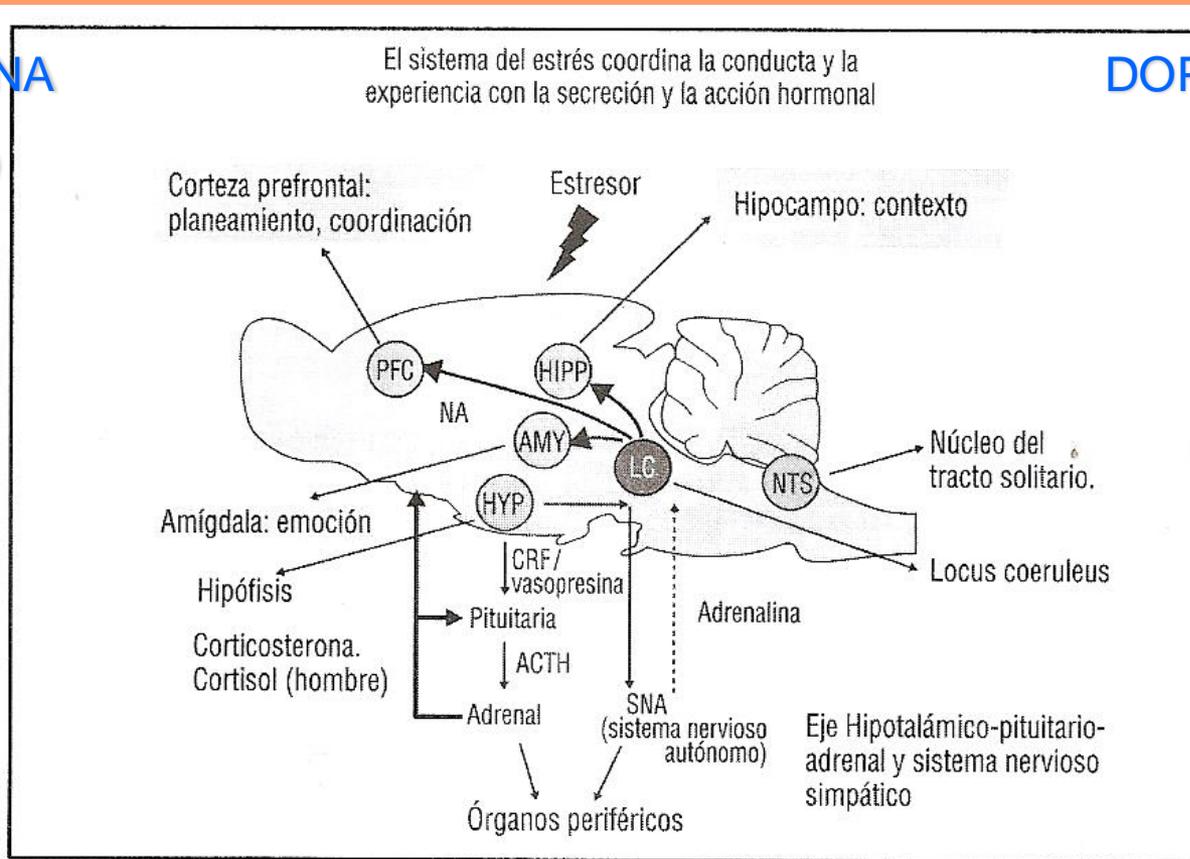
SISTEMAS MEDIADORES RESILIENCIA

NEUROPLASTICIDAD ADAPTATIVA

SEROTONINA

(5HT1A r)

DOPAMINA



DEHIDORPEIANDROSTERONA

ESTROGENOS

NEUROTROFINAS: BDNF* , NEUROPEPTIDO Y

GENETICA

AMBIOMA

EQUILIBRIO DE RECEPTORES MINERALOCORTICOIDES / GLUCOCORTICOIDES

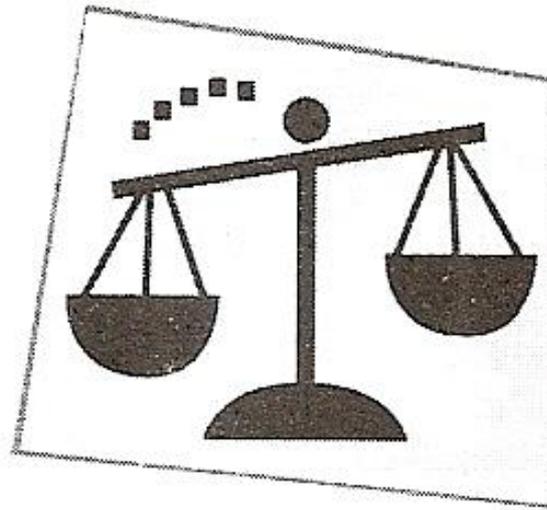
MCr controlan el inicio de la respuesta al estrés mientras que los GCr regulan la terminación

MCr

Evaluación de la decisión

Reactividad

Inicio / Umbral

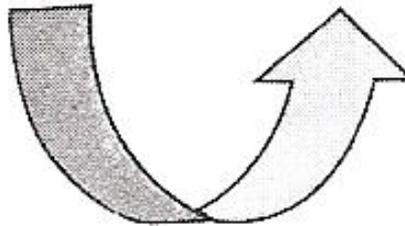


GCr

Almacenamiento de la memoria

Recuperación, afrontamiento

Finalización

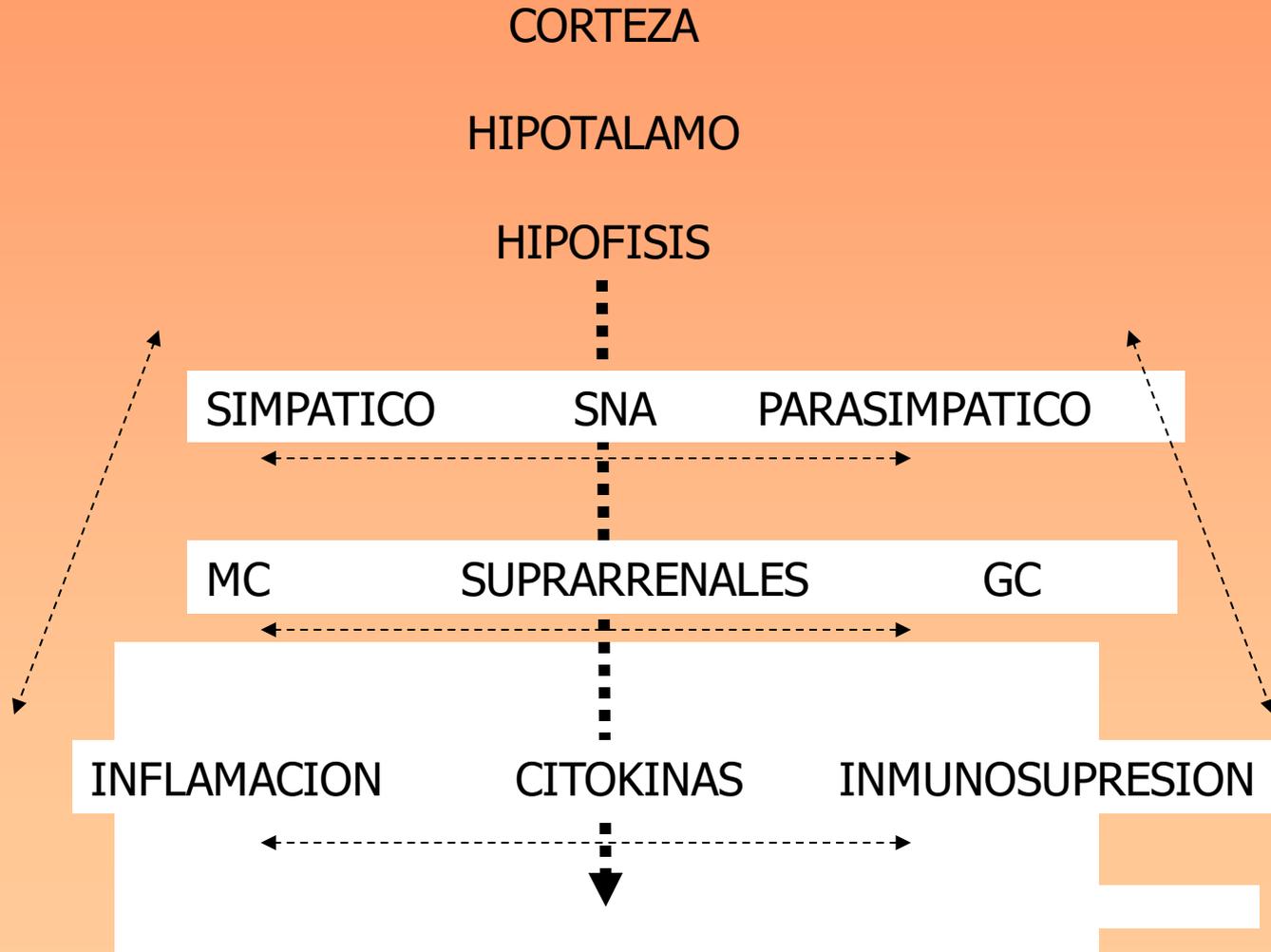


MCr= Receptor de Mineralocorticoides GCr= Receptor de Glucocorticoides

El Concepto de Red Alostática

MEDIADORES DE ALOSTASIS Y DE CARGA ALOSTATICA

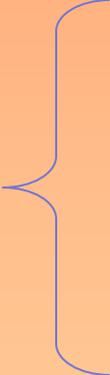
EL SUPRASISTEMA: UNA RED NO LINEAL



ECUACION

Vulnerabilidad / Resiliencia

Variables

- 
- Genéticas
 - Epigenéticas
 - Psicológicas
 - Socioculturales

SINTESIS PINE

ESTRES / RESILIENCIA

CRH

HHA

CORTISOL

LC / NA (act sináptica)

ESTROGENOS

GLUTAMATO

CITOKINAS

R 5 HT1 A

DHEA (¿?)

DOPAMINA

NP Y

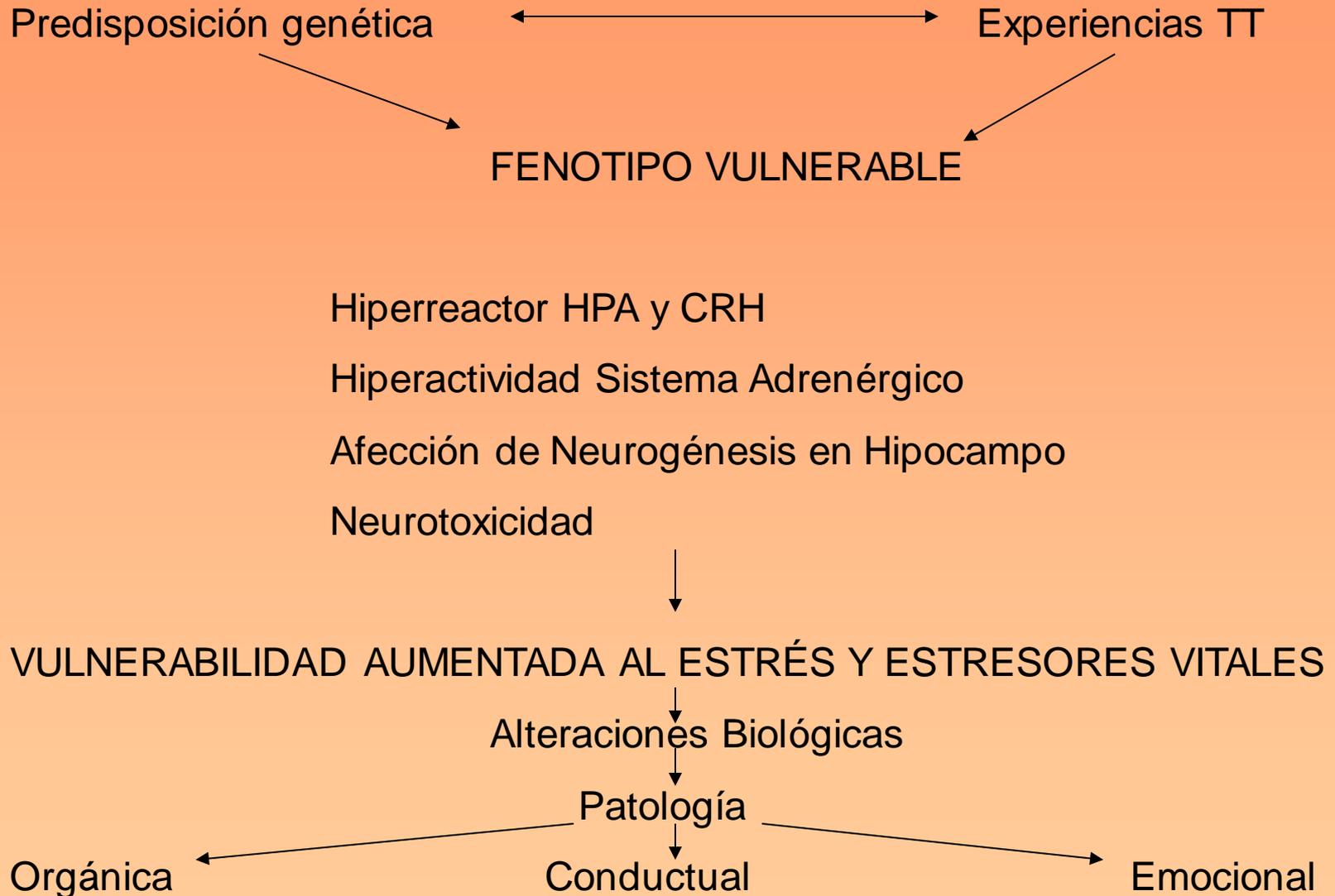
GALAMINA

R BZR

B DNF

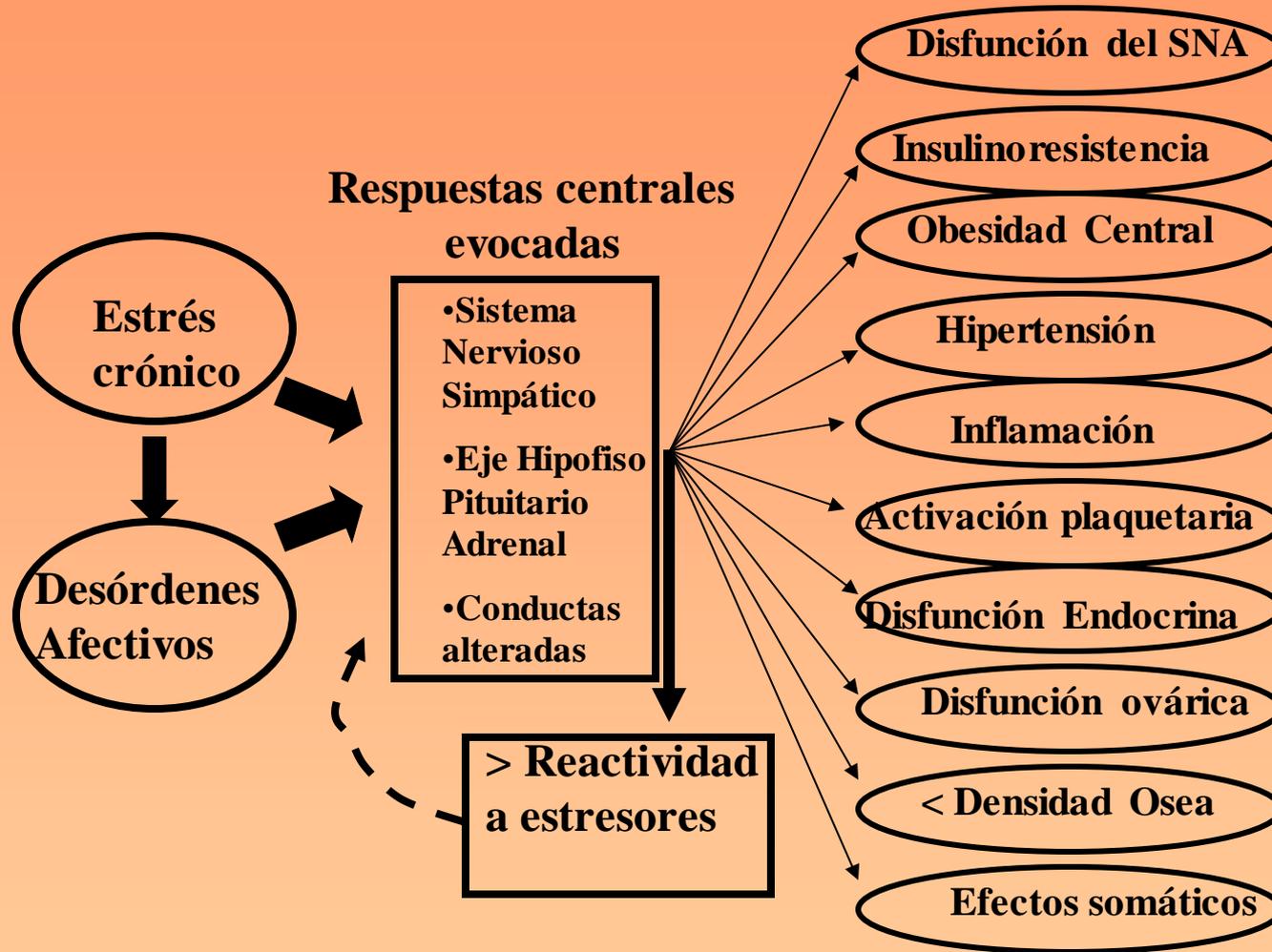
bcl 2

INTERACCION ENTRE EXPERIENCIAS TEMPRANAS Y ASPECTOS BIOLÓGICOS



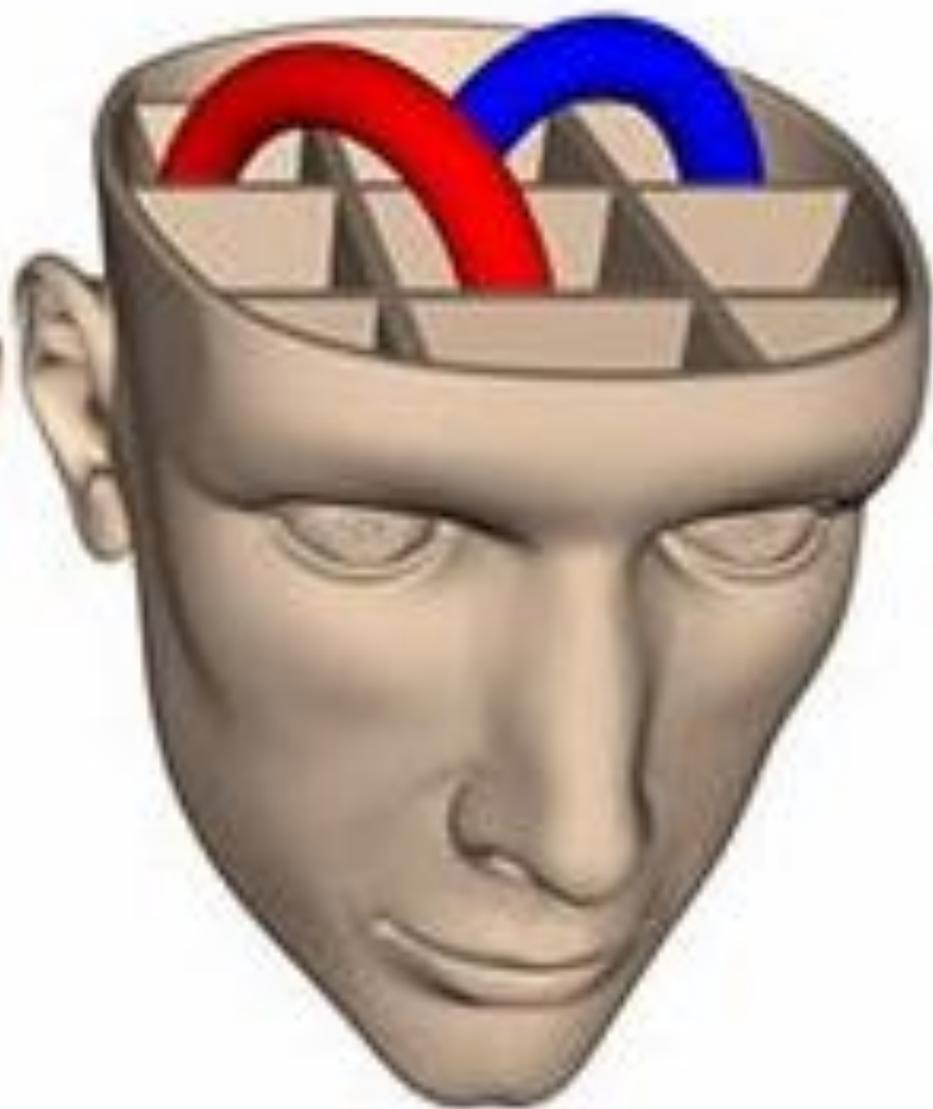
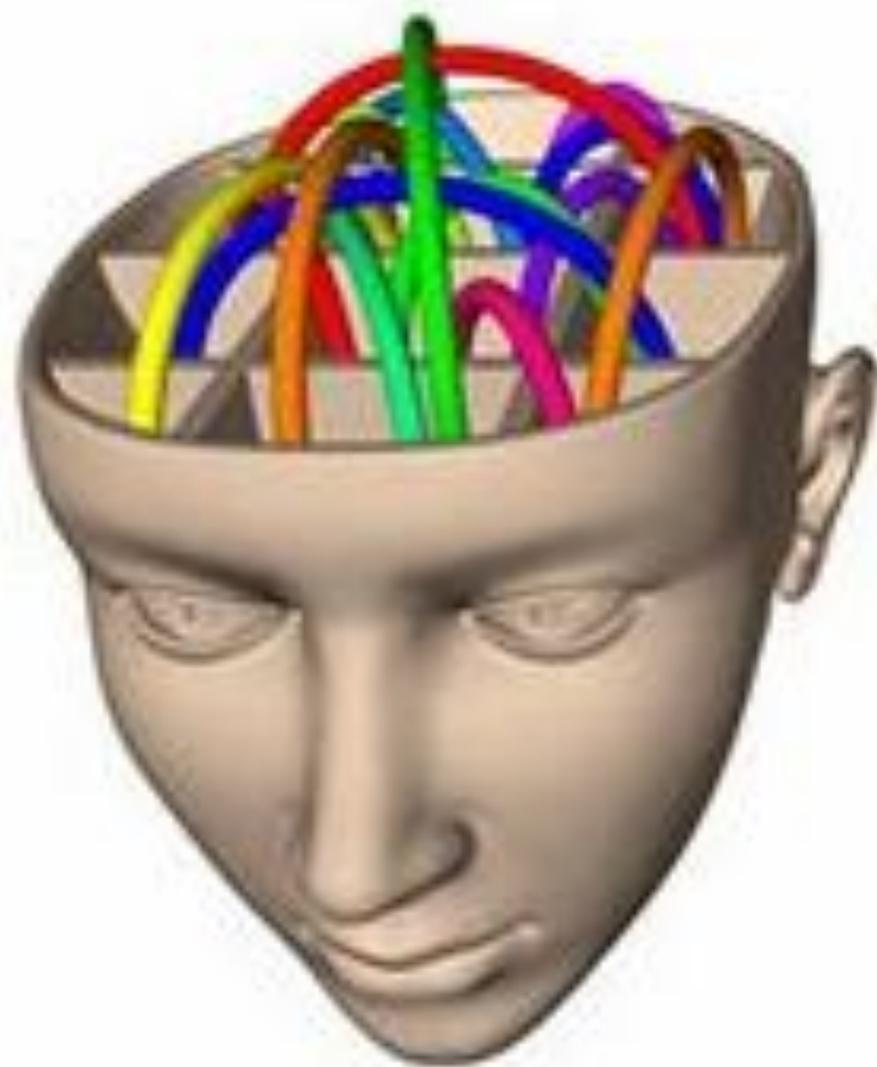
LOS FACTORES PSICOSOCIALES QUE PROMUEVEN

PATOFISIOLOGÍA





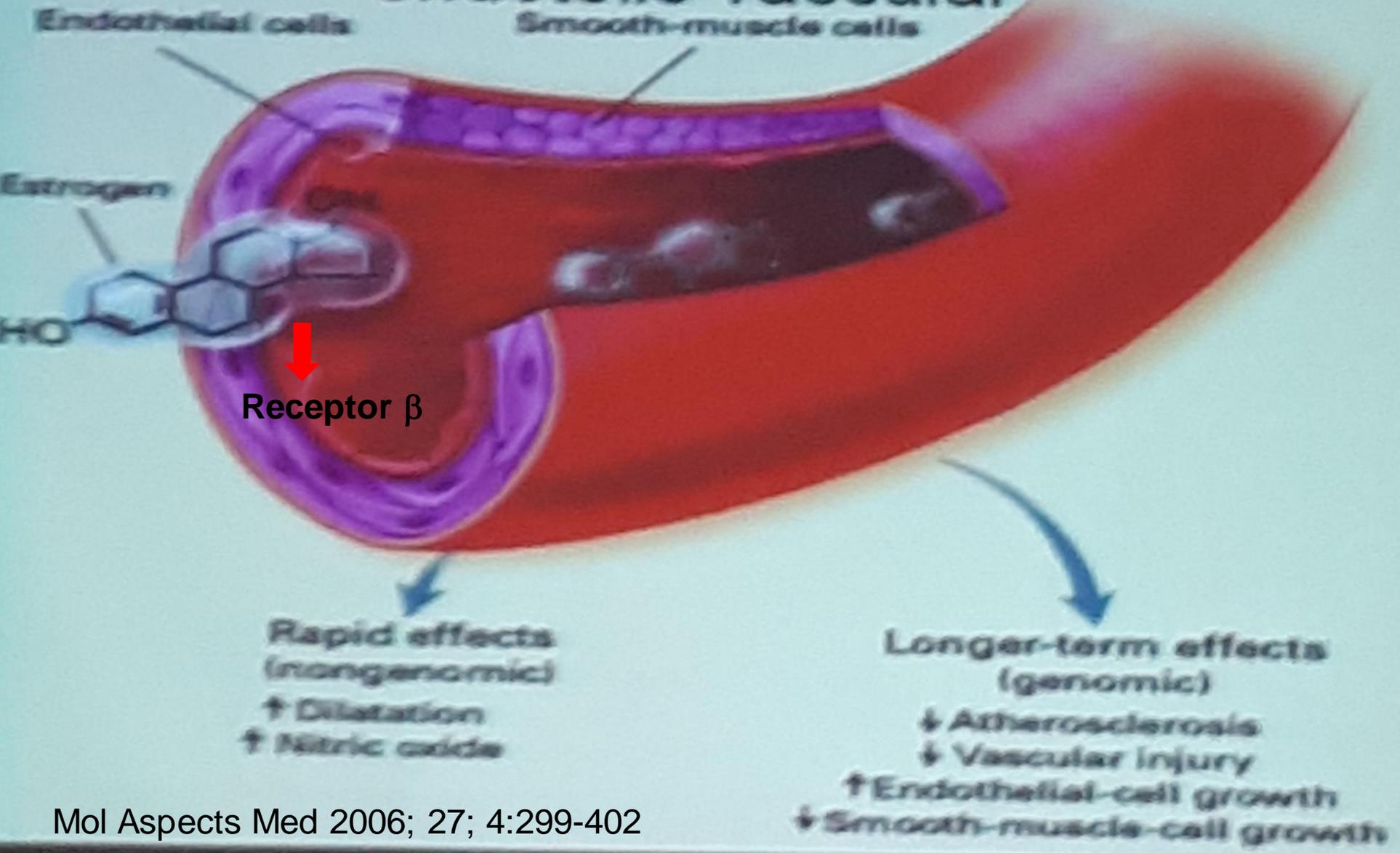
BUÉN, AHORA LO PRINCIPAL ES SABER INTEGRARSE



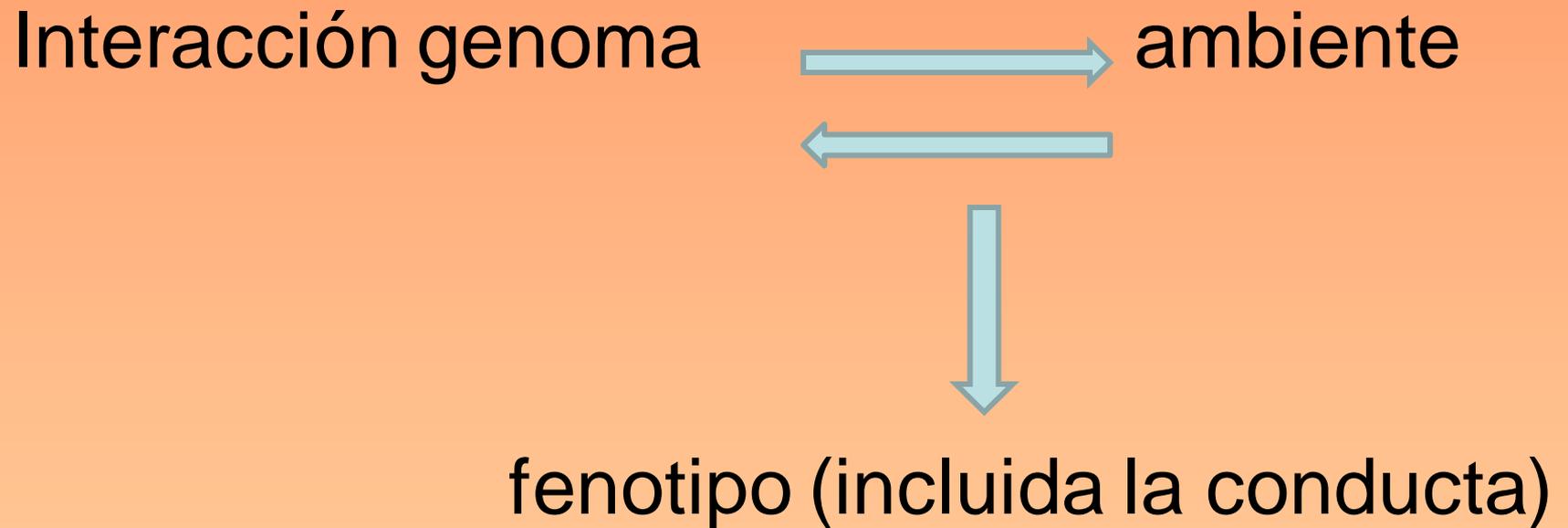
CARACTERISTICAS DISTINTIVAS DE LA MUJER FRENTE AL ESTRES

- CEREBRO “MULTITASK” vs “SERIAL TASK”
- COMPOSICION CORPORAL
- RECEPTORES ENDOTELIALES DE ESTROGENOS
- EL “ESCUDO HORMONAL”
- HEMODINAMIA CENTRAL
- ESTOICISMO Y SUBESTIMACION DE RIESGO
- RIESGO CARDIOVASCULAR vs. RIESGO ONCOLOGICO

Receptores estrogénicos en el endotelio vascular



Epigenética



PINE E INMUNIDAD

- Es importante diferenciar entre una alteración inmune transitoria y la génesis de la enfermedad.

V/R

- Procesos naturales de recuperación / adaptación.
- Momentos criticos para el desarrollo de la enfermedad
 - Luego del nacimiento (inmadurez SI)
 - Vejez (Declinación SI)
 - Exposición crónica al estrés.

Ante la supresión de las madres en los recién nacidos, se demostró la disminución en la respuesta de los linfocitos T y NK

La adaptación patológica a un hecho traumático crónico queda grabada en tres tipos de memoria:

- La ***sensorial***, que es corta
- La ***límbico temporal***, que es larga
- La ***inmunologica***, que es eterna

CUERPO ENFERMO

MENOR CALIDAD DE VIDA

PERSISTENCIA DE SUCESOS TRUMATICOS

MENOR CAPACIDAD DE SOSTEN VINCULAR

VULNERABILIDAD SOMATICA

GENERA OTRAS ENFERMEDADES

EXACERBACION DE LA PATOLOGIA

GENERACION INESPECÍFICA DE LA ENFERMEDAD

¿ESTRÉS, RESILIENCIA Y PATOLOGÍA?

- F V = hiperactividad limbico – hipotalamo – hipofiso – adrenal = hipertono adrenérgico --->
 - ↑ neurotoxicidad
 - ↓ neurogénesis
 - ↓ función tiroidea
 - ↓ función somatotrófica
 - ↑ PRL
 - ↓ eje gonadal

INMUNOSUPRESIÓN



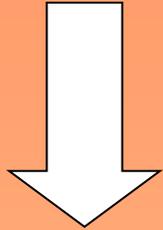
Obesidad



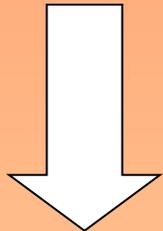
- Sobrepeso
 - 10 a 25kg → riesgo 3 veces >
 - > 25kg → riesgo 10 veces mayor
- Coeficiente C/C directamente proporcional a aumento del RR
 - > 78kg → riesgo 2 a 3 veces > que < 58kg
 - > **95kg** → **RR 4.3**

El tipo de obesidad, el aumento de grasa abdominal, es un factor de riesgo significativo.

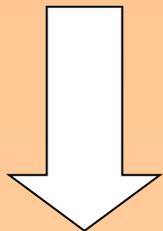
El aumento de tejido graso:



la cantidad de progesterona
circulante



la síntesis de proteínas
transportadoras de estrógeno



A > cantidad de grasa en
hemiabdomen superior,
síntesis proteica



En la mujer , primera causa de muerte,
enfermedad cardiovascular, segunda
causa, cancer de mama (el mas
prevalente en el mundo)

¿ Qué tienen en común ????????

¿ Hormonodependencia?

¿ Factores de Riesgo?

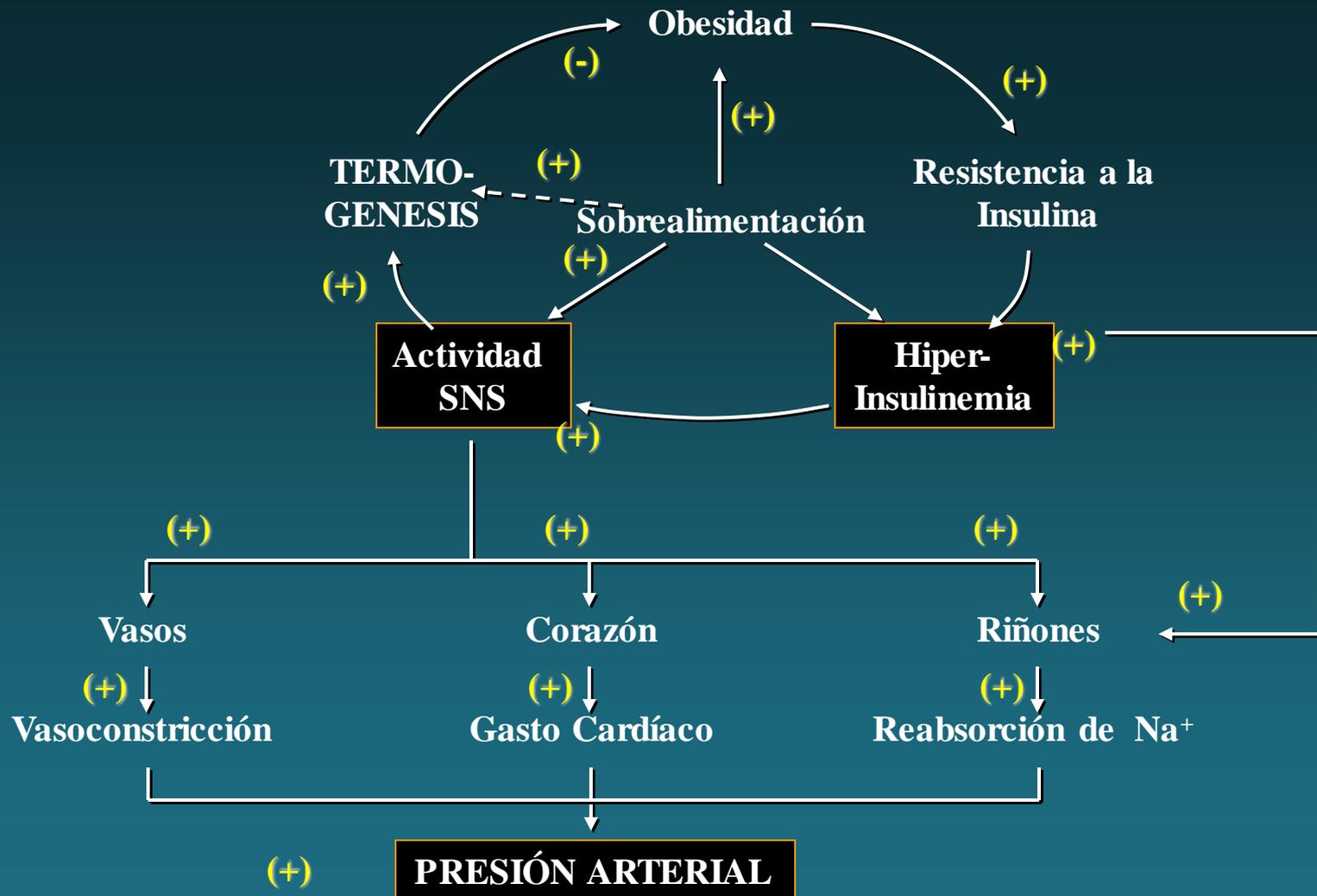
Síndrome Metabólico

Definición de Síndrome Metabólico

IDF 2005 (Mandatorio asociado a alguno de 4 factores mas :

- **Mandatorio: Obesidad central (Europeos $H \geq 94$ cm y $M \geq 80$ cm)**
- **Colesterol HDL bajo ($H \leq 40$ mg/dl y $M \leq 50$ mg/dl)**
- **Hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl)**
- **Hipertensión (TA $\geq 130 / 85$ mmHg o previamente diagnosticada y tratada)**
- **Glucemia anormal en ayunas (≥ 100 mg/dl o disglucemia en tratamiento o DBT)**

Hipertensión relacionada a la Obesidad: Sobrealimentación, hiperactividad simpática e hipertensión



La Hiperactividad Simpática afecta los Organos Blanco

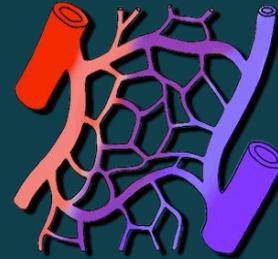
↑ Actividad Simpática



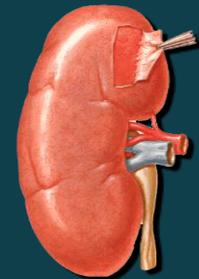
- ↑ GC y Frec
- ↑ Trabajo Card.
- HVI
- Arritmias

Perfil metabólico y Hemorreológico

- ↑ resist. Insulina
- Dislipidemia
- ↑ Act. plaquetaria
- ↑ hematocrito



- Hipertrofia vascular
- Disfunción endotelial
- Remodelado vascular
- aterogenesis



- Retención Na⁺
- Vasoconstricción renal
- Activación SRAA

¿Cuáles son las enfermedades asociadas al síndrome metabólico?

¿Causa o consecuencia?

- Diabetes tipo II
- Enfermedad Cardiovascular
- Hígado Graso
- Asma
- Apnea del Sueño
- Síndrome de Poliquistosis Ovárica
- Algunos Cánceres: Mama, Endometrio, Colon

Obesidad

Asociada con :

- Infarto de miocardio
- Accidente Cerebrovascular
- Diabetes
- Alzheimer
- Apnea Obstructiva del Sueño
- Artritis
- Amenorrea, Esterilidad, PQO
- Cáncer de mama, endometrio

Pérdida de Sueño y Obesidad

¿Epidemias que interaccionan?

El debate sobre la existencia del SM excede el propósito del análisis ya que la suma del riesgo de los componentes es un emergente mayor que la suma de las partes.

Nos encontramos una vez mas con un estado alostático.

El disbalance simpático - parasimpático tratando de equilibrar el desajuste neuroendócrino tiene un marcado efecto no solo en el sistema cardiovascular sino también en el eje neuroendócrino.

Síndrome Metabólico

- Disbalance autonómico.
- Desequilibrio a favor del parasimpático a nivel de territorio visceral (grasa abdominal)
- Desequilibrio a favor del simpático en el territorio toraco-muscular (aumento de la presión arterial y la resistencia a la insulina).

Síndrome Metabólico

Escenario abdominal

- La secreción de insulina aumenta por acción parasimpática.
- La sensibilidad a la insulina y la acumulación de grasa abdominal aumentan por acción parasimpática.
- La sensibilidad hepática a la insulina y la captación hepática de glucosa aumentan por acción parasimpática.

Síndrome Metabólico y Ritmos Biológicos

En el sueño alterado:

- Aumenta el apetito.
- Aumentan los niveles de cortisol.
- Aumenta la insulina y glucosa en sangre.
- Aumentan las citocinas proinflamatorias.

Evidencia de aumento de actividad Simpática en el Síndrome Metabólico

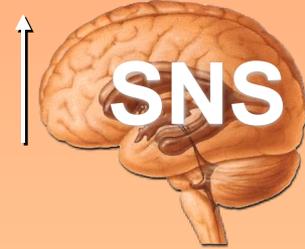


Obesidad Central

Hipertensión

Insulino resistencia

=



LA OBESIDAD : UN CONCEPTO QUE CAMBIA

Hace 20 años

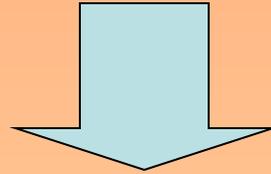
1. El tejido adiposo un tejido inerte de “almacenamiento”.
2. El obeso esta gordo porque quiere y es un descuidado.
3. La obesidad es un factor de riesgo cardiovascular menor.

Hoy

1. El tejido adiposo es un tejido activo neurohormonalmente.
2. El obeso es un enfermo que necesita ayuda ya que tiene alto riesgo cardiovascular y multiples transtornos metabolicos.
3. La obesidad juega un papel fundamental en el sindrome metabólico:
 - Aumenta la resistencia a la insulina.
 - Aumenta la actividad del SNS
 - Contribuye al aumento del SRAA
 - Aumenta la sal sensibilidad
4. El “Tercer Ovario”

Resistencia a la insulina

- Esta resistencia a nivel metabólico altera el metabolismo de : hidratos de carbono, proteínas y lípidos



OBESIDAD

HIPERTENSION, OBESIDAD Y DIABETES

**AUMENTO DE LA
MASA CORPORAL**

**Desproporción
CUERPO / INSULINA**

**Aumento de la
actividad simpática**

**Elevación de la glucemia
Alteración de los lípidos**

**Contracción de las
arterias y
aceleración del
corazón**

**Mas llegada de sangre a la
grasa y menos a los
músculos**

DIABETES

Inflamación arterial

Resistencia a la insulina

HIPERTENSION

DISLIPEMIA

ATEROSCLEROSIS

CONCLUSIONES: Síndrome Metabólico

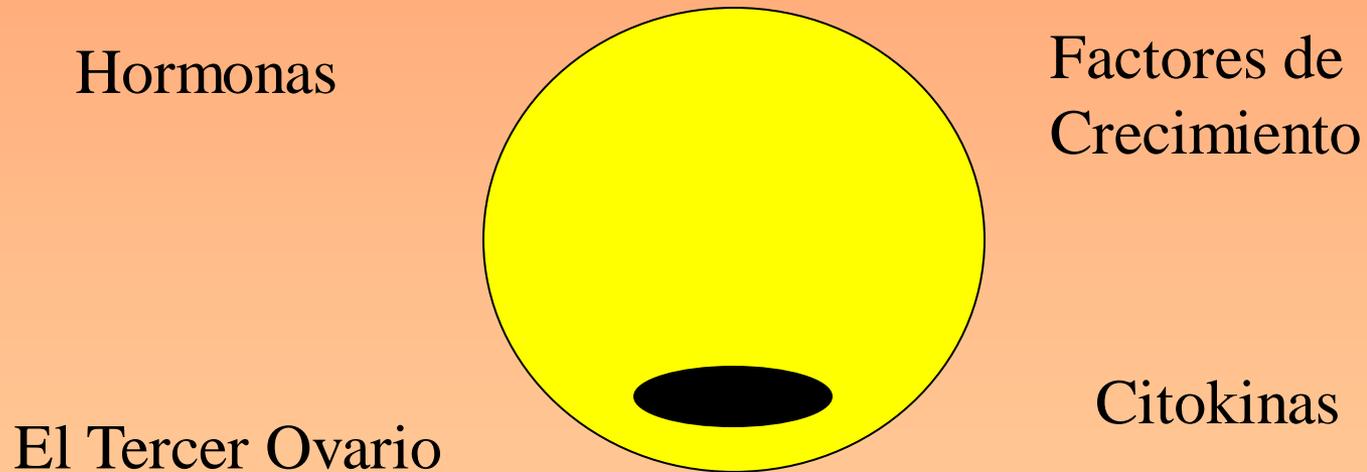
- 1. Definición util para el Clínico.**
- 2. Alta prevalencia entre los hipertensos**
- 3. Alta prevalencia del Síndrome Metabólico entre hombres y mujeres**
- 4. Su presencia aumenta el daño cardíaco y renal**
- 5. El riesgo CV aumenta acorde al número de factores de riesgo “Metabólicos”.**
- 6. Su presencia aumenta la morbimortalidad cardiovascular**
- 7. Su presencia aumentaría el riesgo oncológico**

Características de la Mujer Climatérica / Menopáusica

- **Alteraciones estrogénicas**
- **Hiperactividad Simpática**
- **Tendencia al Sobrepeso / Obesidad**
- **Disbalance Hidrosalino**

Para seguir pensando...

El adipocito como una célula endocrina.



Receptores expresados por el tejido adiposo:

- Receptor de insulina
- Receptor de glucagon
- Receptor para hormona de Crecimiento (GH)
- Receptor TSH
- Receptor de glucocorticoides
- Receptores para andrógenos, estrógenos y progesterona
- Receptores para citokinas
- Receptores para catecolaminas
- Receptores para Sistema Renina Angiotensina

Donde hay un receptor hay un ligando..

Una respuesta neuroendocrina, una acción.

1° 1935

SOP

Barbieri y Col (1988)

20% sin alteraciones del ciclo

59% sin obesidad

31% no eran hirsutas

Morales y Col (1996)

Hiperandrogenismos

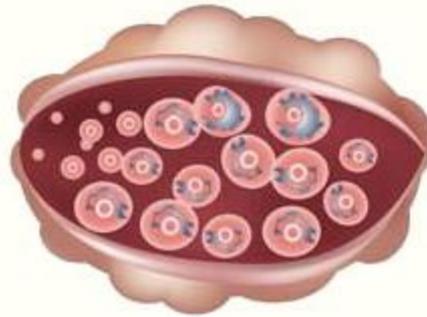
Resistencia a la insulina (en delgadas y obesas)

Síntesis de estrógenos moderada (conversión periférica)

Hallazgos endocrinos

- Niveles basales elevados de LH, con aumento de amplitud y frecuencia de pulsos.
- Niveles bajos o normales de FSH.
- Mayor sensibilidad de hipófisis a liberación de LH.
- Resultado en ovario:

Ovario Poliquístico



- Aumento de producción estromal y tecal de androstenediona.
- Disminución de aromatización de andrógenos a estrógenos en granulosa.
- Mayor concentración intraovárica de andrógenos.
- Diferenciación citológica anormal de las células granulosa.
- Folículogénesis alterada.

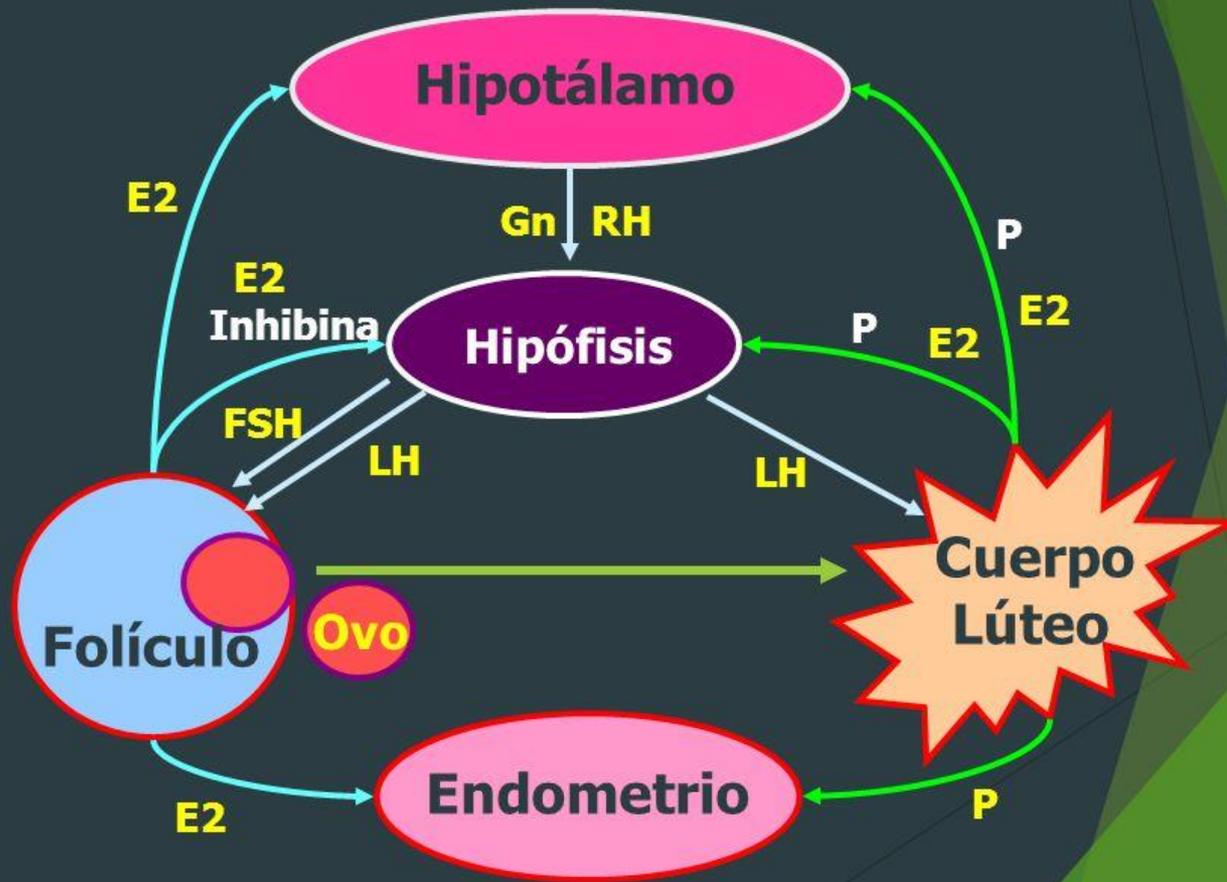
Tejidos periféricos

- Piel metaboliza a: 5α DHT producida por suprarrenales y ovarios. Este aumenta la actividad de: 5α reductasa incrementando aún más su propia síntesis.
- Disminución de globulina fijadora de hormonas sexuales por hiperandrogenismo.
- Adipositos. Capacidad endocrina.

Hiperinsulinismo

- Interacción con receptores ováricos del factor de crecimiento insulino similar.
 - Estimulación de síntesis de andrógenos.
- ...Cada comida que se ingiere es seguida por un aumento compensador de insulina...
- En mujeres obesas sanas no se ve esta influencia.

Regulación Neuroendocrina del Eje H-H-O



FACTORES CONDUCTUALES ASOCIADOS A LA EAC

- A. Physical health behaviors
 - 1. Physical inactivity
 - 2. Poor diet and obesity
 - 3. Smoking
 - 4. Poor or inadequate sleep
 - 5. Inadequate rest and relaxation
- B. Negative emotions and mental mindsets
 - 1. Depressive symptoms
 - 2. Anxiety
 - 3. Pessimism
 - 4. Anger and hostility
- C. Chronic stress
 - 1. Situational stressors
 - Work stress
 - Marital stress
 - Social stressors
 - Caregiver strain
 - Childhood and adult abuse
 - Medical illness
 - 2. Perceived stress
- D. Social isolation and poor social support
- E. Lack of sense of purpose

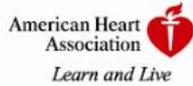
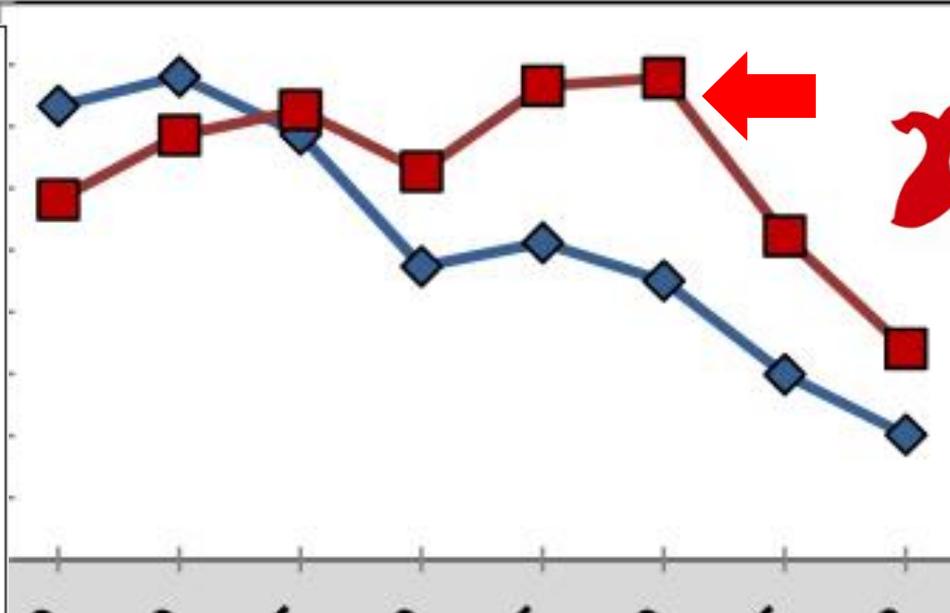
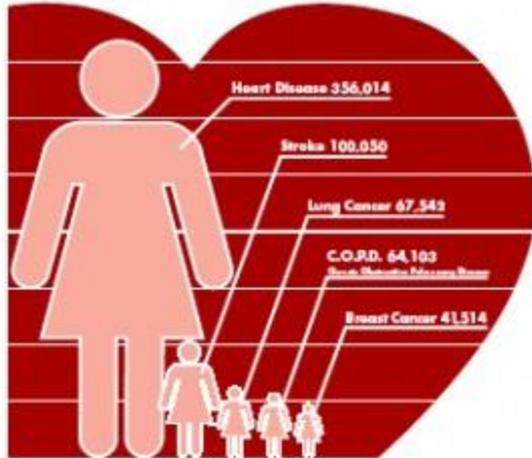
A- Conductas Físicas sobre la Salud
B- Emociones Negativas y características de la Personalidad
C- Estrés Cronico
D- Aislamiento Social
E- Falta de Sentido de Propósito.

CHD = coronary heart disease.

Cardiovascular disease mortality trends for males and females (United States: 1979–2008).¹

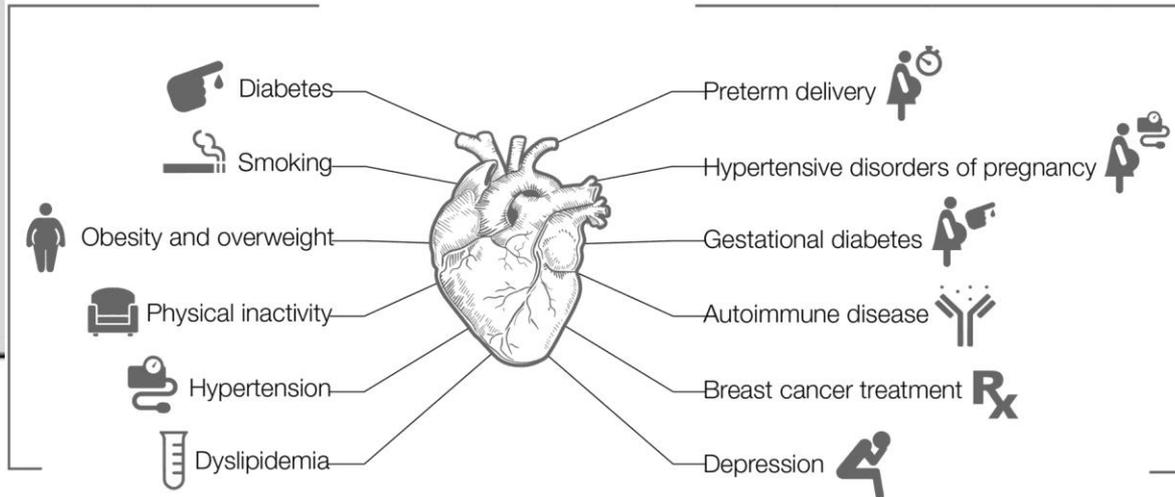
530

Leading Causes of Death for Women



Traditional ASCVD Risk Factors

Emerging, Nontraditional ASCVD Risk Factors



MANEJO DEL ESTRÉS CRÓNICO Y LA CARGA ALOSTATICA Y SOBRECARGA

Intervenciones centradas en el cerebro

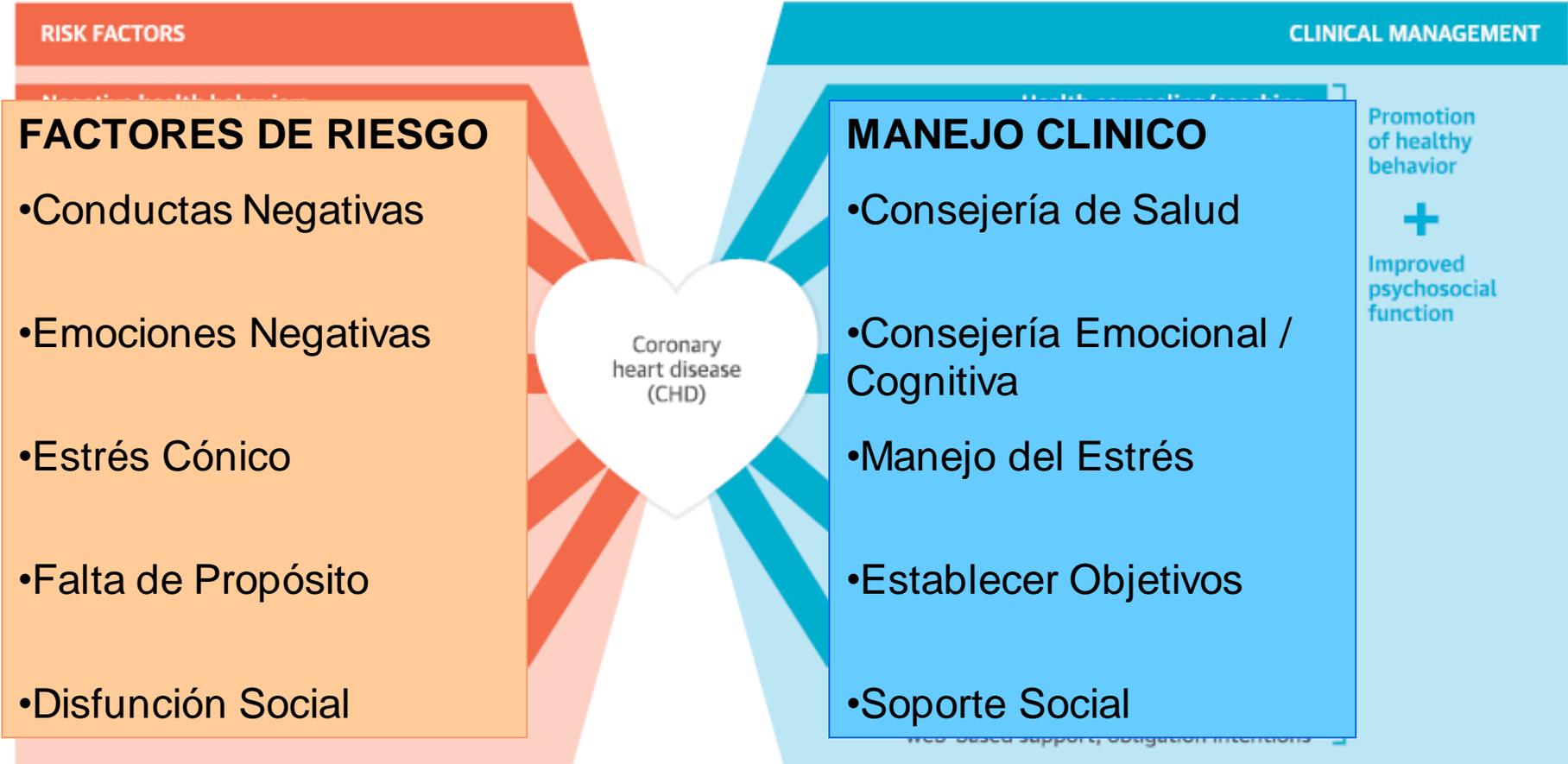
"Como el cerebro es el órgano central de la respuesta al estrés, es el objetivo primario de las intervenciones dirigidas a reducir la carga crónica del estrés, definido por el concepto de carga alostática y sobrecarga".

En general las intervenciones centradas en el cerebro son familiares a la vida diaria. Involucran cambios en la conducta y en el estilo de vida, por ejemplo:

- mejorar la calidad y cantidad del sueño*
- mejorar el soporte social*
- cultivar el enfoque positivo de la vida*
- hacer dieta saludable*
- evitar fumar*
- Involucrarse en actividad física moderada y regular.*

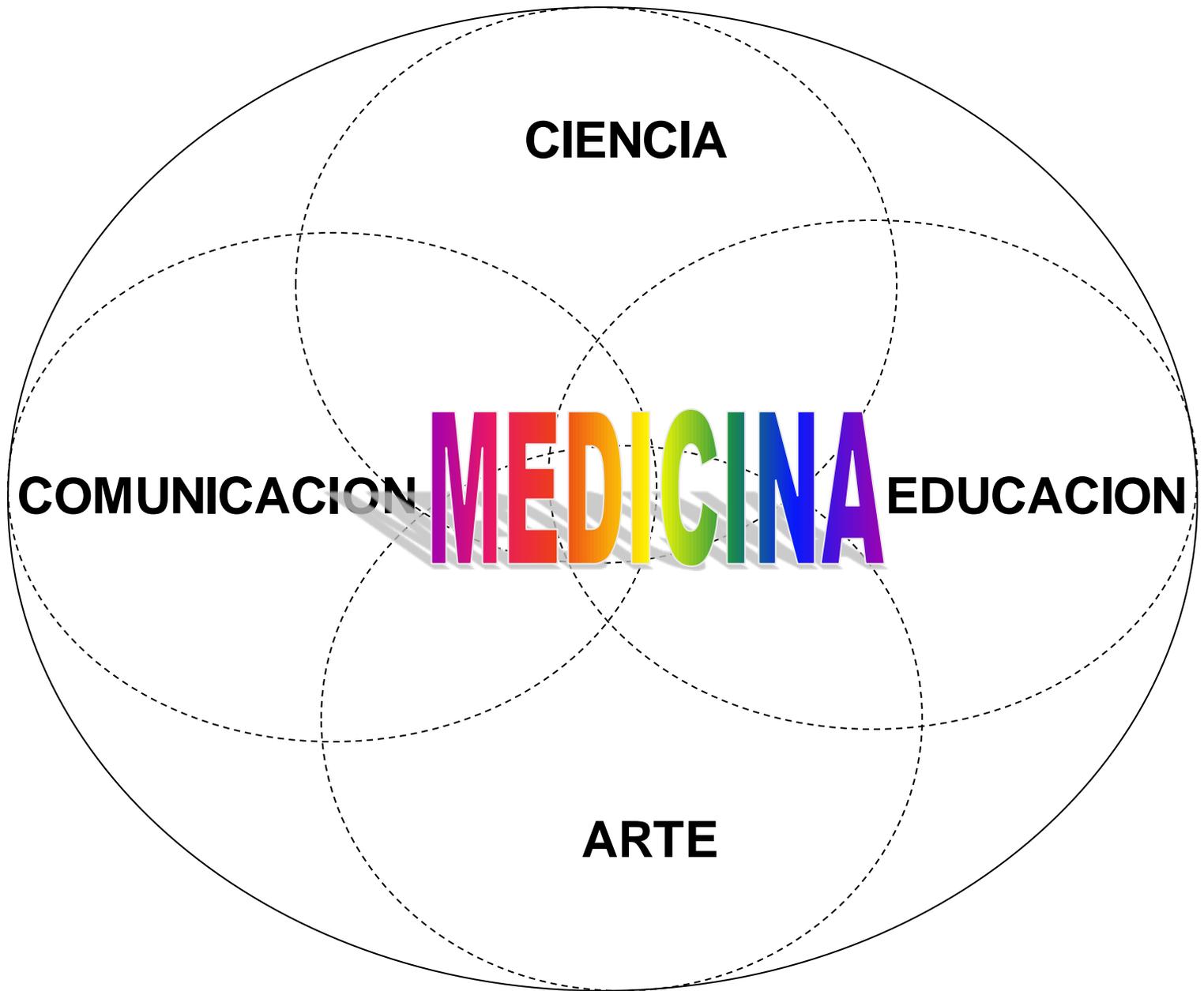
"Este tipo de cambios son mas fáciles de decir que de hacer."

(<http://www.social-neuroscience.com/>)



CENTRAL ILLUSTRATION The Clinical Basis for Behavioral Cardiology

Both negative health behaviors and a variety of psychosocial risk factors increase the risk for CHD, often in synergistic fashion. An increasing number of evidence-based techniques have been developed as management strategies for promoting healthy behaviors and the enhancement of psychosocial well-being. CHD = coronary heart disease.



CIENCIA

COMUNICACION

MEDICINA

EDUCACION

ARTE