

**MEDICINA DEL ESTRÉS:  
AUMENTO DE LA RESILIENCIA FISIOLÓGICA Y DE LA RESERVA METABÓLICA  
COMO MECANISMOS DE PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS**

**Dra. Paula Martín Marfil**

**Psiquiatra especialista en manejo del estrés y psiquiatría metabólica**

**(Artículo publicado en el nº4 de la Revista SENMO en junio de 2019).**

El estrés es definido como “Un estado disarmónico o de compromiso de la homeostasis fisiológica”<sup>1</sup>, esto es, del equilibrio del medio interno. Es una condición que desencadena un fenómeno biológico específico que es la “respuesta adaptativa al estrés”.

La respuesta al estrés fue diseñada para mantenernos con vida ante un desafío fisiológico o ante una amenaza, sin embargo, la excesiva, prolongada o inadecuada regulación de esta respuesta al estrés va a suponer consecuencias para la salud.

Fue con una pequeña carta publicada en la revista Nature, en 1936, titulada “Un síndrome producido por diversos agentes nocivos”<sup>2</sup>, como Hans Selye (denominado el padre de la Investigación sobre el Estrés) comenzó con la era de la investigación moderna en este área.

Gracias a sus indagaciones acerca de cómo y por qué se activa la respuesta al estrés, podemos tener ahora una mayor perspectiva de cara al abordaje del tratamiento integrativo del paciente.

Hay dos términos importantes que es necesario conocer en relación a la respuesta al estrés:

1. Homeostasis: que es el estado fisiológico de balance que es sensible a una variedad de estresores tanto intrínsecos como extrínsecos (reales o percibidos)<sup>3</sup>.
2. Alostasis: es la vuelta a la estabilidad tras el cambio o tras la reacción al estrés<sup>4</sup>.

La existencia de ambos fenómenos, la homeostasis y la alostasis, precisan de la existencia de una reserva metabólica (vitaminas, minerales, aminoácidos, neuroesteroides, etc) que va a apoyar al organismo para que tenga una mayor resiliencia fisiológica.

La respuesta al estrés tiene 2 funciones: una es una función de supervivencia y otra, una función efectora para movilizar los recursos metabólicos necesarios para enfrentar la amenaza y, posteriormente, retornar el organismo al estado previo al estresor.

Hay tres vías basadas en el Modelo Básico de McEwen, en las que este retorno o alostasis no se produce:

1. Por “hitos repetidos”, esto es, eventos estresantes o traumáticos.
2. Por una regulación y resolución de la respuesta al estrés disfuncionales (se activa el estado de alerta pero no se apaga).
3. Por fallo en la respuesta al estresor.

Un fallo en la alostasis, puede desencadenar un agotamiento de las reservas metabólicas pues, como decíamos, la respuesta al estrés mueve recursos y cambia la función metabólica para hacer frente a la demanda actual de supervivencia, con el coste de reducir el almacén de material que puede provocar una disfunción metabólica en el largo plazo, sobre todo, si el estrés se cronifica y acaba agotando todas las reservas de los tejidos<sup>5</sup>.

Estas disfunciones metabólicas, que se manifiestan en forma de enfermedades crónicas, se producen porque los recursos metabólicos que se han movilizado para hacer frente a la crisis son controladas por las mismas vías metabólicas que se usan para manejar los recursos metabólicos en las no crisis. El estrés “fuerza” entonces la resiliencia fisiológica y consume la reserva metabólica de cada tejido<sup>6</sup>.

Cuando nosotros exponemos a los tejidos a esta constante demanda con poco tiempo para recomponerse, algunos de estos tejidos no podrán simplemente soportar la carga, siendo entonces el comienzo de la disfunción, que llegará a ser, si no se le impide, una enfermedad

crónica. El coste de sobrevivir a repetidos eventos estresantes es la potencial depleción de las reservas en todos los tejidos.

En ocasiones, una respuesta al estrés hiperactiva en una fase inicial del estrés crónico, puede llevar años más tarde a disfunciones que se correlacionan con una actividad disminuida de la respuesta al estrés, como por ejemplo un trastorno depresivo persistente, el síndrome premenstrual, hipotiroidismo, infertilidad, eccemas, depresión post parto, etc.

La respuesta al estrés es un proceso muy coordinado que comienza en el cerebro. Hay dos sistemas que están separados, pero integrados, que son estimulados por el estresor: el sistema simpático-adrenomedular (SSA), comenzando en el sistema nervioso simpático que es componente del sistema nervioso autónomo (SNA), e incluyendo también el Locus coeruleus (LC) y el sistema de norepinefrina. Y el eje Hipotálamo-Hipófiso-Adrenal (HPA)<sup>7</sup>.

La respuesta fisiológica al estrés más inmediata es la mediada por el SSA mediante impulsos nerviosos, es la clásica respuesta de fight or flight o “de adrenalina” que aumenta el nivel de catecolaminas, provocando un aumento de las pulsaciones cardíacas, de la tensión arterial y de la alerta para sobrevivir en ese momento<sup>8</sup>.

La respuesta fisiológica del HPA es más lenta. Las señales del SNC y de los ritmos circadianos del núcleo supraquiasmático son coordinadas por el núcleo paraventricular del hipotálamo. Se secreta CRH y AVP a la hipófisis anterior y ésta libera ACTH que estimula la producción de cortisol en la glándula adrenal.

El cortisol es el responsable primario de la movilización de los recursos de los tejidos: moviliza glucosa, grasa y aminoácidos. DHEAs es también producido en la glándula adrenal, parcialmente estimulado por la ACTH y actúa como una hormona contrarreguladora de los efectos del cortisol en las células.

El desafío para el clínico de hoy es medir el estatus del sistema de respuesta al estrés de un individuo y relacionar ese estatus con la presentación clínica individual de cada individuo. Los objetivos principales del tratamiento de la Medicina del Estrés son el aumento de la resiliencia

fisiológica y de la reserva metabólica para hacer frente a las demandas del entorno, así como la regeneración de los tejidos afectados por la respuesta crónica al estrés.

Las disregulaciones fisiológicas que conectan el sistema de respuesta al estrés con las enfermedades crónicas han sido investigadas extensamente. La carga alostática que agota la reserva metabólica en los tejidos está considerada uno de los determinantes que produce la progresión hacia la enfermedad crónica, el envejecimiento y a un aumento de la mortalidad.

Los investigadores están comenzando a describir biomarcadores que pueden ayudarnos como predictores del envejecimiento, de la enfermedad mental y del riesgo de enfermedad crónica (sobre todo del déficit cognitivo).

Además de los biomarcadores endocrinos, como cortisol, DHEAS, pregnenolona o norepinefrina, los biomarcadores más comunes son los relacionados con la inflamación: PCR, IL-6, IGF-1, TNF alfa o fibrinógeno), el estrés oxidativo, la disfunción endotelial, la disfunción mitocondrial, la disfunción metabólica (HDL, TG, HbA1c, glucosa), el cociente de variabilidad cardiaca, la presión arterial periférica y central o la composición corporal<sup>8,9</sup>.

El abordaje correcto del paciente dentro de la llamada Medicina del Estrés comienza con una historia y exploración clínica exhaustiva, seguida de la obtención de los Biomarcadores de respuesta al estrés (resiliencia fisiológica y reserva metabólica), la integración de los datos biológicos obtenidos y la determinación del tratamiento correcto. Esquematizando:

1. Entrevista clínica y cuestionario de síntomas.
2. Screening: que tiene como objeto determinar el estado del sistema de respuesta al estrés y las consecuencias que el estrés crónico haya ocasionado en el cuerpo.

Estrés percibido<sup>9</sup>:

- Mental-Emocional: relaciones interpersonales, autoestima, asertividad, falta de control, rasgos caracteriales, burnout...
- Físico: Neuroesteroides y neurotransmisores: Cortisol, DHEAs, Pregnenolona, Gaba, serotonina, etc...

Disrupción circadiana:

- Problemas de sueño: apnea, dolor, cafeína.
- Alteración de la exposición a la Luz/oscuridad: patrones laborales, jet lag...

Biomarcadores Inflamatorios:

- TNF alfa, IL-6, IL 1 Beta relacionados con la inflamación del tracto GI, artritis, enfermedades cardiovasculares, enfermedad atópica, alergias alimentarias, leaky gut o enfermedades autoinmunes.

Disregulación Glicémica:

- Comidas con alto índice glicémico, resistencia a la insulina, obesidad, ingesta compulsiva, diabetes.

Falta de actividad física, etc.

3. Tratamiento: Orientado al soporte de la resiliencia fisiológica y de la reserva metabólica, esto es, de la función del eje HPA que es un componente crítico en el manejo de la patología crónica. El tratamiento contiene terapias que integran el soporte del sistema nervioso central (SNC), del Sistema nervioso Autónomo (SNA), de la glándula adrenal y de la señalización del cortisol en el tejido diana<sup>10</sup>.

Algunas de las estrategias para el soporte de la función HPA son:

Soporte del SNC:

Mantener una respuesta del hipotálamo apropiada a los estresores

- Bajar la disregulación glicémica
- Bajar los estresores percibidos
- Bajar las señales inflamatorias

Aumentar las señales circadianas:

- Terapia sueño, horas de las comidas o luz/oscuridad

#### Balance de neurotransmisores y neuroesteroides

- Considerar la suplementación con precursores y cofactores de la síntesis de neurotransmisores como pueden ser algunos aminoácidos tales como la tirosina o la taurina
- Considerar suplementación con DHEA y pregnenolona<sup>11</sup>

#### Balance de los mecanismos de feedback del cortisol

- Considerar fosfatidilserina<sup>12</sup>
- Considerar adaptógenos<sup>13</sup>

#### Balance del sistema nervioso autónomo.

- Estimuladores eléctricos de las vías parasimpáticas<sup>14</sup>
- Aporte de cofactores y precursores
- Ejercicio físico
- Técnicas de relajación
- Psicoterapia: EMDR, Mindfulness, Hipnosis

#### Soporte Adrenal

##### Protectores de la zona reticularis

- Antioxidantes
- Adaptógenos

##### Soporte nutricional para la esteroidogénesis adrenal

- Vitamina C<sup>15</sup>
- Vitaminas B sobre todo ácido pantoténico y niacina
- Minerales como el magnesio y el zinc<sup>16</sup>
- Glándula adrenal desecada

## Modulación del Tejido Cortisol diana

Disminuir la actividad de la 11B-HSD1

- Reducir inflamación
- Reducir la resistencia a la insulina
- Reducir la adiposidad central
- Actividad Física no intensa

Aumento de la Actividad anticortisólica del DHEAs

- Considerar suplementación con DHEAs<sup>17</sup>

La integración de la Medicina del Estrés como base para el manejo y prevención de las enfermedades crónicas comienza a dar sus primeros pasos y se postula como un potencial estandarte en el cambio del abordaje del paciente en la medicina del siglo XXI.

---

## Referencias Bibliográficas

1. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol.* 2005;67:259-84. Review. PubMed PMID: 15709959.
2. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. 1936. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1998 Spring;10(2):230-1. PubMed PMID: 9722327.
4. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med.* 1993 Sep 27;153(18):2093-101. Review. PubMed PMID:8379800.
- 5.
4. McEwen BS. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci.* 1998 May 1;840:33-44. Review. PubMed PMID: 9629234.
5. Ames BN. Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of

aging through allocation of scarce micronutrients by triage. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2006 Nov 21;103(47):17589-94. Epub 2006 Nov 13. Review. PubMed PMID:17101959; PubMed Central PMCID: PMC1693790.

6. Kyrou I, Tsigos C. Stress hormones: physiological stress and regulation of metabolism. *Curr Opin Pharmacol*. 2009 Dec;9(6):787-93. doi: 10.1016/j.coph.2009.08.007. Epub 2009 Sep 14. Review. PubMed PMID: 19758844.

7. Berridge CW, Waterhouse BD. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Brain Res Rev*. 2003 Apr;42(1):33-84. Review. PubMed PMID: 12668290.

8. Juster RP, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010 Sep;35(1):2-16. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.10.002. Epub 2009 Oct 12. Review. PubMed PMID:19822172.

9. Remor, E. (2006). Psychometric properties of a European Spanish version of the Perceived Stress Scale (PSS). The Spanish journal of psychology, 9(01), 86-93.

10. Long SJ, Benton D. Effects of vitamin and mineral supplementation on stress, mild psychiatric symptoms, and mood in nonclinical samples: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2013 Feb;75(2):144-53. doi: 10.1097/PSY.0b013e31827d5fbd. Epub 2013 Jan 29. PubMed PMID: 23362497.

11. Savineau JP, Marthan R, Dumas de la Roque E. Role of DHEA in cardiovascular diseases. *Biochem Pharmacol*. 2013 Mar 15;85(6):718-26. doi:10.1016/j.bcp.2012.12.004. Epub 2012 Dec 25. Review. PubMed PMID: 23270992.

12. Hellhammer J, Vogt D, Franz N, Freitas U, Rutenberg D. A soy-based phosphatidylserine/ phosphatidic acid complex (PAS) normalizes the stress reactivity of hypothalamus-pituitary-adrenal-axis in chronically stressed male subjects: a randomized, placebo-controlled study. *Lipids Health Dis*. 2014 Jul 31;13:121. doi: 10.1186/1476-511X-13-121. PubMed PMID: 25081826; PubMed Central PMCID: PMC4237891.

13. Panossian A, Wikman G. Evidence-based efficacy of adaptogens in fatigue, and molecular mechanisms related to their stress-protective activity. *Curr Clin Pharmacol*. 2009 Sep;4(3):198-219. Epub 2009 Sep 1. Review. PubMed PMID: 19500070.

14. Kirsch DL, Nichols F. Cranial electrotherapy stimulation for treatment of anxiety, depression, and insomnia. *Psychiatr Clin North Am*. 2013 Mar;36(1):169-76. doi: 10.1016/j.psc.2013.01.006. Review. PubMed PMID: 23538086.



15. Brody S, Preut R, Schommer K, Schürmeyer TH. A randomized controlled trial of high dose ascorbic acid for reduction of blood pressure, cortisol, and subjective responses to psychological stress. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002 Jan;159(3):319-24. Epub 2001 Nov 20. PubMed PMID: 11862365.
16. Held K, Antonijevic IA, Künzel H, Uhr M, Wetter TC, Golly IC, Steiger A, Murck H. Oral Mg(2+) supplementation reverses age-related neuroendocrine and sleep EEG changes in humans. *Pharmacopsychiatry*. 2002 Jul;35(4):135-43. PubMed PMID:12163983.
17. Maggio M, De Vita F, Fisichella A, Colizzi E, Provenzano S, Lauretani F, Luci M, Ceresini G, Dall'Aglio E, Caffarra P, Valenti G, Ceda GP. DHEA and cognitive function in the elderly. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015 Jan;145:281-92. doi:10.1016/j.jsbmb.2014.03.014. Epub 2014 May 2. Review. PubMed PMID: 24794824.