



La amenaza difusa imposibilita el desarrollo de defensas adecuadas.

La amenaza vaga requiere un proceso de constante alerta.

La ansiedad no es producto de la incapacidad psíquica.

Continuando con la secuencia de Información Científica Gador focalizada en los últimos avances de los conocimientos acerca de la respuesta adaptativa frente a los factores de estrés, publicamos hoy una nueva unidad:

“El estrés como factor de vulnerabilidad: de la molécula al síndrome”.

La entrega está basada en el trabajo presentado por el Dr. José Bonet en el Simposio Gador realizado durante el último Congreso Argentino de Psiquiatría de APSA.

El moderno concepto de **alostasis**, describe la habilidad de **adquirir la estabilidad a través del cambio**.

Su autor anticipa, además, las conclusiones preliminares de una novedosa investigación llevada a cabo en conjunto por él junto al Dr. S. Kerbage y el Profesor Branco Mautner, en la Fundación Favaloro, evaluando la relación del Agotamiento

Vital (AV) con episodios isquémicos coronario agudos, como infarto agudo de miocardio y angina inestable.

A partir de la Teoría del Caos, de la Complejidad y otras, existe una tendencia actual a considerar el funcionamiento de los sistemas con niveles bajos de variabilidad caótica. Por ejemplo, la variabilidad caótica en la actividad cardíaca es necesaria para la flexibilidad y adaptabilidad en un ambiente cambiante. En este sentido, el proceso caótico ayuda a afrontar las demandas del ambiente cambiante, dicho de otro modo, la adaptabilidad es una propiedad emergente de la variabilidad caótica del cerebro y la actividad cardíaca.

Gador agradece en forma muy especial al Dr. José Bonet por su participación en este proyecto de comunicación, destinado a favorecer una mejor comprensión de las alteraciones de esos complejos mecanismos de estabilidad vital que cotidianamente se manifiestan en la consulta médica.





“El estrés como factor de vulnerabilidad: de la molécula al síndrome”

Dr. José Luis Bonet

Médico Psiquiatra

Profesor de Psiquiatría y Coordinador de la Maestría de Psiconeuroinmunología,

Universidad Favaloro

Co-Director del Curso de Neurología Clínica para Psiquiatras y Psicólogos,

Universidad Favaloro

bonet@favaloro.edu.ar

En la búsqueda de nuevas hipótesis que podrían explicar las formas en que se producen las enfermedades, nos encontramos con una primera cuestión, conocida desde antiguo pero que no nos deja de sorprender. Cómo es que las respuestas fisiológicas activadas por el estrés tienen una doble característica: no sólo pueden proteger sino también dañar al organismo. Las experiencias estresantes incluyen sucesos de vida mayores, episodios traumáticos, distintos tipos de abusos que están íntimamente vinculados con el ambiente, tanto se produzcan en el hogar, en la familia, en el trabajo o en otros ámbitos sociales. Tanto el estrés agudo que incluye las respuestas de lucha-fuga, como el estrés crónico, que incluye la carga acumulativa de eventos menores cotidianos, tienen consecuencias a largo plazo. La **alostasis** es la capacidad de lograr la estabilidad a través de producir cambios, y dicha capacidad es crítica para la supervivencia. A través de la **alostasis** nuestro Sistema Nervioso Autónomo, el eje Hipotálamo Pituitario Adrenal, el Sistema Cardiovascular, el Sistema Inmune y el metabolismo protegen nuestro cuerpo, preparando al mismo para afrontar tanto el estrés interno como el externo. Pero la hiperactividad crónica de estos sistemas, aunque necesaria para la adaptación, tiene un efecto a largo plazo que se denomina **carga alostática**; en otras palabras, el efecto a largo plazo de las respuestas de estrés *des-reguladas* las podemos denominar **carga alostática**.

Los sistemas alostáticos nos permiten responder con diferentes estados físicos y psíquicos (conciencia, vigilia, ejercicio, posición corporal) y afrontar situaciones tales como ruidos, peligros, dificultades socioculturales, muchedumbres, aislamiento, infecciones, etc. La respuesta corporal ante un desafío

enciende una respuesta alostática, que inicia una reacción adaptativa compleja y que finaliza cuando la amenaza cesa. Esta respuesta tiene dos efectores fundamentales que son el Sistema Nervioso Simpático y el eje Hipotálamo Pituitario Adrenal, además, diversos mediadores biológicos que son señales e información biológica que coordinan la respuesta corporal.

El concepto de **alostasis** complementa y complejiza el clásico concepto de homeostasis. En la década del '30, el fisiólogo Hans Selye introdujo la noción de homeostasis —luego ampliamente conocida e incorporada como un pilar fundamental de la fisiología y la fisiopatología en medicina— para denominar al conjunto de fuerzas que regulan funciones que afrontan las amenazas al equilibrio del organismo vivo. Poder mantener un cierto equilibrio interno es indispensable como lo había anticipado Claude Bernard. Los ejemplos más claros de estas regulaciones sistémicas se observan en funciones tales como el valor del pH, la osmolaridad, la temperatura corporal y la presión parcial de oxígeno, es decir, que se trata de subsistemas que son componentes de una red interna y que son esenciales para la vida. Una mínima alteración de alguno de ellos produce efectos que son incompatibles con la conservación de la misma. O sea, que tienen un rango estrecho de variabilidad crítico para permitir la supervivencia (*ver Fig 1*). Los sistemas homeostáticos utilizan mecanismos de *feedback* a partir de los cuales comienza el proceso de contrarregulación, por activación de ciertos efectores del organismo y tiene puntos de estabilización (*set points*) rígidos.

Por mucho tiempo, los sistemas biológicos fueron entendidos como sistemas en equilibrio, es decir, su estado natural era la estabilidad y el equilibrio. Se admitía la inestabilidad extrema



Figura 1 - Homeostasis

- Limitado número de sistemas como el pH, osmolaridad, temperatura, tensión de O₂.
- Componentes de una red interna esencial para la vida.
- Rango estrecho de variabilidad, crítico para la supervivencia.
- Utiliza mecanismos de "feedback". "Set points" fijo.
- Pocos efectores.

del organismo pero fue entendido no como adaptabilidad flexible, sino como extrema perturbación. A partir de la Teoría del Caos, de la Complejidad y otras, existe una tendencia actual a considerar el funcionamiento de los sistemas con niveles bajos de variabilidad caótica. Por ejemplo, la variabilidad caótica en la actividad cardíaca es necesaria para la flexibilidad y adaptabilidad en un ambiente cambiante. En este sentido, el proceso caótico ayuda a afrontar las demandas del ambiente cambiante; dicho de otro modo, la adaptabilidad es una propiedad emergente de la variabilidad caótica del cerebro y la actividad cardíaca.

En la década del '80, desde la cardiología, desde las neurociencias y desde el estudio de las patologías del metabolismo, los científicos comenzaron a percatarse de la necesidad del organismo de cambiar los puntos de estabilización, ligados a dichas funciones para mantener una adaptabilidad y estabilidad ante demandas constantemente variables. Esto condujo a formular el concepto de **alostasis**.

A comienzos de la década de los 90', Bruce McEwen, investigador de la Universidad Rockefeller de los EE. UU., publicó sus primeros trabajos sobre **alostasis**; continuó trabajando sobre el tema y comunicando sus resultados en una serie de publicaciones que han aparecido hasta este año. Es interesante señalar que un neurocientífico especializado en el efecto de receptores para glucocorticoides y en la excitotoxicidad aminérgica en el cerebro, nos transmita la idea de que para entender el mecanismo de producción de las enfermedades es necesario ampliar los límites conceptuales y recurrir a conocimientos aportados desde otras disciplinas como la psicología, la economía y la sociología.

¿Cuál sería la diferencia entre las nociones de homeostasis y de alostasis?

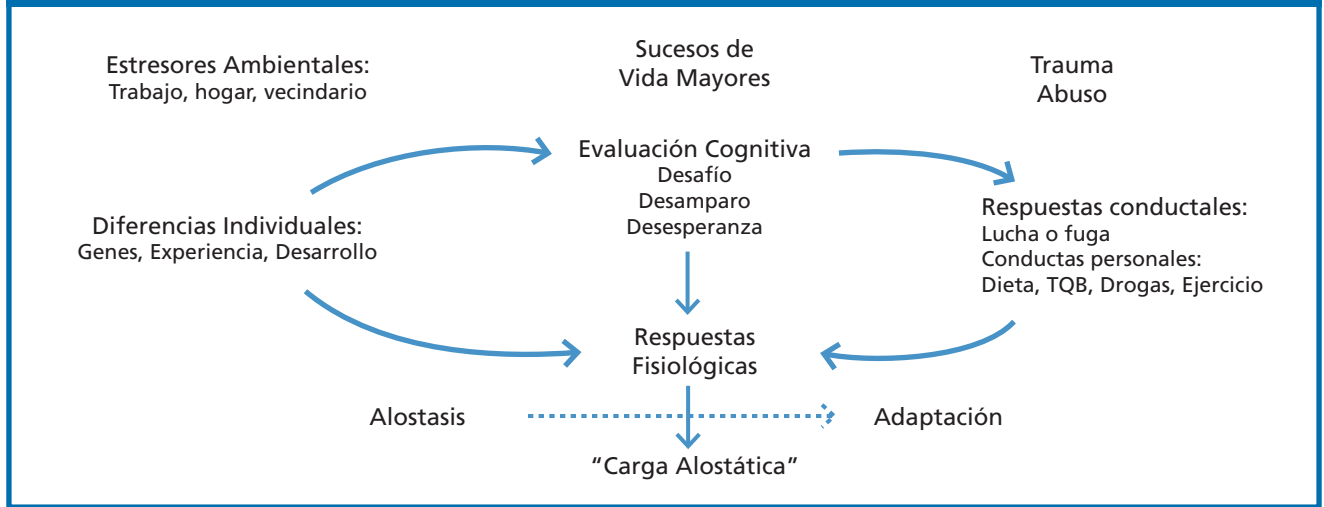
La **alostasis** es el nivel de actividad requerido por el organismo para mantener la estabilidad en ambientes constantemente

cambiantes. Es decir, la actividad necesaria para mantener la estabilidad a través de situaciones de cambio. En otras palabras, la **alostasis** es un proceso activo que sirve para mantener la homeostasis; o sea, que la **alostasis** permite mantener la homeostasis. La **alostasis** está mediada por múltiples efectores con puntos de estabilización variables, no necesitan estar constantes, se manejan con un rango menos rígido y no son críticos para la supervivencia como el pH, la temperatura o la presión parcial de oxígeno. Estos efectores alostáticos mantienen los efectores homeostáticos. Estos procesos, según su actividad y desempeño, pueden conducir a la adaptación o a la patología. (ver Fig. 2)

Figura 2 - Alostasis

- Nivel de actividad requerido para mantener la estabilidad en ambientes constantemente cambiantes.
- Mantener la estabilidad a través de cambios.
- Proceso activo para mantener la homeostasis.
- Múltiples efectores. "Set points" variables.
- Los efectores alostáticos mantienen los efectores homeostáticos.
- No necesitan estar "constantes".
- Rango amplio. No son críticos para la supervivencia.
- Procesos que conducen a la adaptación o a la patología.

En un esquema modificado de McEwen (ver Fig. 3), se trata de ilustrar cómo los estresores ambientales (trabajo, hogar, vecindario), los sucesos de vida mayores y eventuales traumas y abusos, son traducidos en el cerebro, sobre un fondo psicológico y neurobiológico individual, por medio de un proceso cognitivo: la evaluación cognitiva. Ésta, a través de una especie de trabajo en red, va a determinar las respuestas fisiológicas y conductuales de un individuo. Es decir, que el ambiente, constantemente cambiante, a partir de la evaluación cognitiva, genera respuestas neuroinmunoendócrinas que van a estar condicionadas por las diferencias individuales dadas por nuestro patrimonio genético, nuestras experiencias tempranas durante el desarrollo y los patrones de respuesta conductuales que instalemos posteriormente por vía del aprendizaje. Estas respuestas fisiológicas son las que van a preparar al organismo para producir la alostasis a efectos de conducirnos a la adaptación. Ahora bien, a partir de aquí se necesita introducir otro concepto que es el de **carga alostática**. El proceso de **alostasis**

**Figura 3**

puede conducir a la adaptación o a la patología. Cuando el sistema es forzado a adaptarse a situaciones tanto psicosociales como físicas adversas, se encuentra hiperactivo, pierde su regulación y se produce la **carga alostática**, que sería el “precio” que paga el organismo por esta hiperactividad constante y no regulada. Sería el “costo” de la acomodación, un costo acumulativo que se va incrementando y pagando a lo largo de la vida. Dicho de otro modo, el “precio” que paga el organismo por esta necesidad adaptativa a demandas constantes y cambiantes, es el desgaste acumulativo resultante de la hiperactividad crónica que se produce cuando hay una **alostasis** excesiva o ineficiente. El estado alostático se define como la hiperactividad desregulada de mediadores de la **alostasis** que van a generar la **carga alostática**. (Fig 4)

Una respuesta de estrés normal, (Fig 5 a), incluye un período de actividad durante el cual se produce dicha respuesta y un período de recuperación en el que esa actividad cesa. La **carga alostática** se produce cuando no existe este período de recuperación o cuando el funcionamiento deficiente de uno o varios

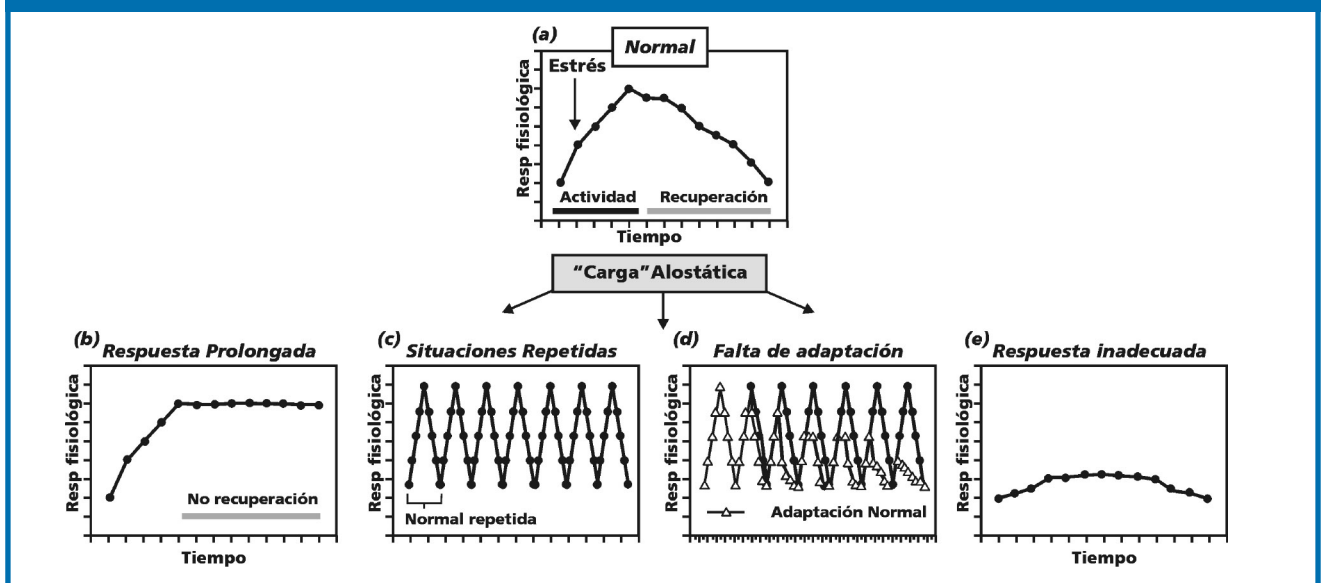
sistemas generan una hiperactividad compensatoria de otros. Esquemáticamente, McEwen propone que se pueden presentar cuatro situaciones diferentes, en las cuales se podría generar la **carga alostática**. La primera situación (Fig. 5 b) podríamos decir que es típica de la Argentina actual, en la que estamos constantemente ante una situación nueva; no terminamos de resolver una que ya nos surge otra, es decir, que permanentemente debemos afrontar una situación adversa. La segunda (Fig. 5 c) muestra una falta de adaptación. Esto sucede, por ejemplo, con el hecho de hablar en público. Se trata de una situación difícil y que habitualmente genera mucho temor y aunque la mayoría de las personas se adaptan a ello, existe alrededor de un 10% de la población que no lo logra nunca y, en consecuencia, cada vez que se enfrentan a esa situación tienen de nuevo una respuesta de estrés no adaptada. La tercera situación (Fig. 5 d) es una respuesta de estrés prolongada, hiperactiva, no contrarregulada o no frenada, en la cual no hay período de recuperación. Ésta sería la curva típica que vemos en la depresión melancólica en la que el organismo no puede frenar la respuesta de estrés. En este caso la depresión sería la culminación de una secuencia clínica progresiva y creciente por la hiperactividad del eje HPA. De tal modo, en este caso la depresión sería un resultado psicopatológico a largo plazo de la **carga alostática**. Por último, la cuarta situación (Fig. 5 e) vemos que no se puede montar una respuesta de estrés efectiva, no se alcanza a desarrollar una respuesta de estrés adecuada y se produce patología por falta de la misma. Es decir, el funcionamiento deficiente de un sistema lleva a una actividad compensatoria de otros (citoquinas inmunita-

Figura 4 - Carga Alostática

- “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.
- “Mucha alostasis o ineficiente alostasis”
- Estado alostático: Actividad elevada o desregulada de mediadores de la alostasis que causan la carga alostática.



Figura 5



rias, etc). Esta respuesta, excesivamente frenada, es el caso de la depresión atípica y otros síndromes que combinan estados afectivos con desórdenes inflamatorios y autoinmunes.

Los factores genéticos por sí mismos, no dan cuenta de la diferente variabilidad individual frente al estrés; tampoco explican totalmente la diferente vulnerabilidad a las enfermedades entre las personas. Existen algunos factores fundamentales para considerar los efectos a largo plazo del estrés; uno es la evaluación cognitiva, es decir, cómo una situación o evento es percibida por la persona; otro factor fundamental es el estado de salud física, el cual está determinado a su vez por rasgos genéticos, conductuales y por el estilo de vida de la persona. La carga alostática puede ser exacerbada por una dieta pobre, por el consumo de alcohol y tabaco o puede ser reducida por la dieta y el ejercicio moderado.

El cerebro, a través de la evaluación cognitiva, traduce la experiencia de las personas en activación de los efectores alostáticos sistémicos para producir el ajuste del organismo. Estos efectores, como vimos antes, utilizan mediadores biológicos que son señales de información multidireccional y multisistémicos, que van a coordinar el proceso de homeostasis. Los mediadores sistémicos son los glucocorticoides, las catecolaminas, el CRF —un péptido importantísimo en el estrés y en la patología psiquiátrica—, los aminoácidos excitatorios, el GABA, las citoquinas, diferentes hormonas como las tiroideas, la dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S); en suma, los mediadores biológicos son las señales que envía el cerebro a efectos de lograr la activación de los efectores alostáticos para producir

el ajuste (ver Fig 6). Es preciso mencionar que estos mediadores activados en exceso o por largo plazo, comienzan a tener

Figura 6 - Mediadores biológicos primarios

Mediadores Sistémicos

- Gc
- DHEA-S
- Citoquinas IL6, IL-1, TNF- α
- Hormonas: HT, LEP, Ins, PROL, ACTH, GH
- CRF
- AAs
- GABA
- Monoaminas: 5 HT, Norepi, Epi, Hist, Da
- Neuropeptidos.

efectos deletéreos en el organismo.

Con la conducta sucede lo mismo que con los mediadores biológicos: las respuestas conductuales necesarias para el ajuste, que intervienen en la **alostasis** y son beneficiosas a corto plazo, pueden resultar, en efecto, dañinas a largo plazo. Por ejemplo, respuestas antisociales de agresión y hostilidad versus respuestas sociales de cooperación y conciliación. Seguramente éstas van a producir más carga alostática que las segundas o por ejemplo conductas riesgosas versus conductas de autoprotección. (ver Fig 7)

Los resultados secundarios (ver Fig 8) a largo plazo y patológicos de la **carga alostática** se pueden evidenciar en el cerebro, en la conducta, en el sistema cardiovascular, en el sistema

**Figura 7 - Conducta y carga alostática**

- Respuestas conductuales = Respuestas fisiológicas
- Beneficios a corto plazo y daños a largo plazo.
- Respuestas antisociales de agresión y hostilidad vs. respuestas sociales de cooperación y conciliación.
- Conductas riesgosas vs. conductas de autoprotección.
- Dieta pobre y sedentarismo vs. dieta sana y actividad.
- Ambientes inductores de conflictos vs. ambientes no inductores de conflicto.

Figura 8 - Resultados secundarios

- **Cerebro:** Atrofia, muerte neuronal y déficit cognitivos.
- **Conducta:** Estrés, ansiedad, depresión.
- **CVS:** Aterosclerosis, hipertrofia ventricular, hipertensión arterial, ACV.
- **Sistema inmune:** Respuestas alteradas, fatiga, Enfermedades Autoinmunes e Inflamatorias.
- **Metabólico:** Insulinorresistencia, obesidad abdominal, alteraciones en la densidad ósea.

inmune y en el metabolismo. En el cerebro estarían representados por la atrofia, la muerte neuronal y los déficit cognitivos. En la conducta, por el estrés, la ansiedad y la depresión. En el sistema cardiovascular, por la aterosclerosis, el infarto, la hipertrofia ventricular y los accidentes cerebrovasculares. En el sistema inmune, por las respuestas alteradas del mismo, como las enfermedades autoinmunes o inflamatorias; y en el nivel metabólico, lo que se llama síndrome polimetabólico o de insulinorresistencia y de obesidad abdominal que es un cuadro importantísimo en salud pública, dado que alrededor del 30% de la población presenta este síndrome, con un mal pronóstico cardiovascular a largo plazo. (Fig 9)

¿Qué produce en el cerebro y en el psiquismo la **carga alostática**?

La **carga alóstática** tiene resultados patológicos en el cerebro, particularmente en el hipocampo, zona que tiene varias características importantes; por una lado está densamente poblada de receptores para cortisol, y por lo tanto tiene un rol fundamental en el apagado de la respuesta del eje Hipófisis Pituitario Adrenal. Al mismo tiempo, tiene una gran relevancia en los procesos de memoria que intervienen en la evaluación cogni-

Figura 9 - Alostasis / Carga alostática

Sistema	Respuesta aguda	Problemas a largo plazo
Cerebro, SNC	Aprendizaje, memoria, Regulación PINE	Atrofia y muerte neuronal, Depresión, Ansiedad
CVS	Lucha - Fuga	Hipertensión, IAM, ACV
Inmune	Respuestas a patógenos	Trastornos inflamatorios Autoinmunes
Metabólico	Activar y mantener reservas de energía	Obesidad, DBT, ATR

tiva. En la Fig. 10 se puede ver un resumen de los resultados secundarios patológicos de la **carga alostática** en el Sistema Nervioso Central o, lo que es lo mismo, la relación entre el estrés y el déficit cognitivo concomitante. Estos efectos se evidencian en situaciones en las cuales hay un exceso de glucocorticoides y aminoácidos excitatorios (AA), mediadores de los efectos mencionados anteriormente. Está bien estudiado por diferentes laboratorios del mundo que en las neuronas del hipocampo, tanto el exceso de glucocorticoides como el exceso de AA tienen un efecto tóxico directo, en el caso de los AA llamado excitotoxicidad, e indirecto incrementando la vulnerabilidad de estas neuronas frente a otras injurias del cerebro como la anoxia, la hipoglucemia, etc. También existe un cierto déficit de agentes neurotróficos “protectores” de las neuronas, y ambos efectos son revertidos por drogas antidepressivas y algunas benzodiacepinas, entre ellas el alprazolam.

Los resultados y efectos de la **carga alostática** en el sistema cardiovascular, es uno de los temas más estudiados en humanos y en animales de experimentación tanto desde el punto de vista fisiopatológico como psicosocial. El índice de “*Job Strain*”, creado en Suecia en el Instituto Karolinska, indica y mide el grado de esfuerzo, de tensión y de compromiso que existe en el trabajo, tomando dos variables que son la demanda psicológica y la de libertad de decisión o lo que es lo mismo la sensación de control. Existe importante evidencia de que en las personas con altos niveles de “*Job Strain*” se incrementa muy claramente el riesgo de enfermedad coronaria, hipertensión, e hipertrofia ventricular.

Desde hace tiempo se ha asociado el rol del exceso de fatiga y pérdida de la energía con Infarto Agudo de Miocardio (IAM) y enfermedad coronaria. Entre los síntomas más comunes premonitorios o predictores de IAM y muerte súbita de causa car-



Figura 10 - Estrés y déficit cognitivos

Cuatro mecanismos

- Comprometiendo la excitabilidad neuronal, proceso rápido y reversible en horas (Joels Mol Neurobiol 1995)
- Causando atrofia en neuronas del hipocampo (Amon), proceso todavía reversible aunque después de días o semanas (Mc. Ewen 1999)
- Inhibición de la neurogénesis en el hipocampo (gyrus dentado) (Gould 1998 Proc Natl Acad Sci USA 95:3168)
- Extremo prolongado de estrés psicosocial (meses) lleva a la pérdida permanente de neuronas en el hipocampo (Uno et al 1989 J Neurosci 91711)

díaca, se encuentran sentimientos de exceso de fatiga y pérdida de la energía. Algunas estimaciones establecen una prevalencia del exceso de fatiga precediendo a estos eventos cardíacos, que varía en diferentes estudios, en un rango desde el 30 al 60%. El síndrome de Agotamiento Vital, descrito por el Prof. Appel, de la Universidad de Maastrich, Holanda, es un estado psicológico que se caracteriza por: **1) Pérdida de energía y cansancio inusual 2) Incremento de la irritabilidad 3) Sentimiento de desmoralización.** La asociación entre AV e IAM fue documentada en diferentes estudios tipo “caso-control”, prospectivos y retrospectivos, en los cuales se constata que el estado de fatiga excesiva, irritabilidad y sentimientos de desmoralización precede al desencadenamiento de infarto de miocardio e incrementa el riesgo para nuevos eventos coronarios.

El Síndrome de Agotamiento Vital, el *burn-out*, la personalidad de tipo D, son un conjunto de cuadros clínicos en los que, aunque con características diferentes en cada uno de ellos predominan las emociones negativas, pertenecen al espectro de los trastornos depresivos y están claramente vinculados con el desencadenamiento, curso y pronóstico de diferentes enfermedades cardiovasculares y otras. Estos cuadros son consecuencia de una dificultad creciente para afrontar el estrés cotidiano que se va instalando en los meses anteriores a la aparición del estado psicológico y conductual. En las personas que los padecen se evidencia un fracaso en las estrategias de afrontamiento, generando una sobrecarga adaptativa que podemos vincular a la hipótesis de aparición de una carga alostática. Estaríamos así ante un fracaso de la alostasis, presencia de carga alostática y consecuentes resultados patológicos cardiovasculares.

En la Fundación Falaloro, en conjunto con los Dres. S. Kerbage y el Profesor Branco Mautner, estamos llevando a cabo una investigación de la relación del Agotamiento Vital (AV) con episodios isquémicos coronario agudos, como infarto agudo

de miocardio y angina inestable. Se compararon dos grupos de pacientes internados por patologías cardíacas agudas, uno con IAM y Angina Inestable y otro grupo-control con patología cardíaca aguda sin isquemia coronaria. Encontramos que el 63,33% de nuestros pacientes coronarios estaban agotados o exhaustos, contra el 37% de los controles; la relación Agotamiento Vital / Isquemia Coronaria (AV/IC) resultó claramente significativa. Este trabajo se encuentra en prensa para su próxima publicación.

¿Cómo podemos estudiar la **carga alostática**?

Con el doble objetivo de validar el concepto de carga alostática y reseñar cómo podemos evaluarla clínicamente en el consultorio, vamos a tomar como base una experiencia clínica de cohorte y luego una serie de trabajos publicados por Mc Ewen y otros a partir de 1991, sostenidos por la fundación Mc Arthur. (“*Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging*” Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001 April 10; 98 (8): 4770-4777 o solicitar a Gador S.A.: Grupo de Lectura psyline@gador.com.ar; tel: 4858-9000, interno 333 o bien a través del representante de nuestra empresa.)

Para validar el impacto de la **carga alostática** en la salud se realizó un seguimiento de varios años en una población de más de 1000 personas entre 70 y 79 años y se tomaron como resultado cuatro situaciones de salud importantes: (Ver fig 11)

Figura 11 - Validación del concepto de alostasis

- **Evaluación 10 parámetros biológicos.**
Funcionamiento HPA, SNS, CVS y metabolismo.
- **Escores altos predicen cuatro resultados mayores en la salud.**
Incidentes de eventos CVS.
Declinación en el funcionamiento físico.
Declinación en el funcionamiento cognitivo.
Incremento en la mortalidad.
- **Ninguno de los componentes individualmente tiene capacidad predictiva fuerte.**
El riesgo se relaciona con el impacto producido por la desregulación de múltiples sistemas.

Incidencia de eventos cardiovasculares, declinación en el funcionamiento físico, declinación en el funcionamiento cognitivo e incremento en la mortalidad.

Para estimar la medida, el grado o nivel de la **carga alostática** se evaluaron 10 parámetros biológicos que, en última



instancia, son los mediadores primarios y secundarios de los efectores alostáticos y que son marcadores del funcionamiento del eje HPA, del Sistema Nervioso Simpático, de la función cardiovascular y del metabolismo. (Ver fig 12) Se registraron: tensión arterial sistólica y diastólica como un índice de la actividad cardiovascular; el índice cintura/cadera como un

Figura 12 - Evaluación de la carga alostática

- **Medidores primarios:**
Cortisol (CUL): índice integrado actividad HPA.
Epi y Norepi urinaria: índices integrado de 12 hs. actividad SNS.
- **Medidores Secundarios:**
TAS / TAD: índices actividad CVS.
ICC: índice de tejido adiposo abdominal (\uparrow HPA).
Colesterol Total y HDL: índice de riesgo \uparrow Aterosclerosis.
Hemoglobina glicosilada: índice integrado del metabolismo glucosa.
DHEA-s: antagonistas funcional HPA.

marcador del metabolismo y el depósito de la grasa abdómino-visceral y de la actividad Hipotálamo Pituitario Adrenal; el cortisol libre urinario como una medida integrada de la actividad del eje Hipotálamo Pituitario Adrenal; la noradrenalina y la adrenalina urinarias como índice integrado de la actividad autonómica simpática y la dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) que funciona como un antagonista funcional del eje Hipotálamo Pituitario Adrenal; la hemoglobina glicosilada como un índice del metabolismo de los hidratos de carbono en las últimas semanas y el colesterol total, el HDL y la proporción entre los mismos como indicadores del riesgo aterogénico.

En la figura 13 se reseñan los valores normales que fueron utilizados en este estudio y a partir de estos criterios, de estos 10 marcadores biológicos. A partir de esos valores, tomados como normales, se otorga un punto por cada parámetro alterado, con los cuales se obtiene un puntaje individual total. Los autores demostraron en el seguimiento que los sujetos de mayor puntaje y que, teóricamente, tuvieron mayor **carga alostática**, presentaron un riesgo incrementado para los cuatro resultados de salud mayores que se analizaron; es decir, se incrementó el riesgo de mortalidad, de eventos cardiovasculares, el deterioro físico y el deterioro cognitivo.

Figura 13 - Criterios de los parámetros biológicos

TAS ($> = 148$ mm Hg)
TAD ($> = 83$ mm Hg)
ICC ($> = 0.94$)
Razón colesterol T/HDL ($> = 5.9$)
Hemoglobina Glicosilada ($> = 7.1\%$)
CLU ($> = 25.7$ ug/g creatina)
NE Urinaria ($> = 48$ ug/g creatina)
EPIN Urinaria ($> = 5$ ug/g creatina)
HDL colesterol ($< = 37$ mg/dl)
DHEA-5 ($< = 350$ ng/ ml)

Es importante destacar que ninguno de los parámetros tomado individualmente tiene capacidad predictiva fuerte, sino que el riesgo se relaciona con el impacto producido por la desregulación de múltiples sistemas, evidenciado por varias de esas medidas biológicas. También es necesario considerar que existe un sobrecabalgamiento con el Síndrome Metabólico o Síndrome X, tema ampliamente discutido en varios de esos trabajos, por lo que no nos vamos a ocupar de esta discusión en este momento.

Conclusión

Podemos decir que la búsqueda de una comprensión mayor en el proceso del enfermar, de la relación del ambiente cotidiano, siempre cambiante, con las enfermedades, y de las diferencias individuales en ese proceso de enfermar, va agregando nuevas nociones como las de **alostasis** y **carga alostática** que nos permiten conceptualizaciones más operativas para la investigación, la clínica y la terapéutica. Es así como, por ejemplo, evaluando los parámetros biológicos de la **carga alostática**, obtenemos un instrumento clínico y paraclínico para estudiar el impacto que está sufriendo el organismo en el proceso de adaptación.

Tanto la **alostasis** como la **carga alostática**, complementan y vuelven más complejos temas clásicos como el estrés y la homeostasis, nos amplían los límites científicos al transformarse en miradas más abarcativas e integradoras de la realidad, una clínica siempre compleja y, por último, nos acercan a conocer con mayor precisión las nuevas formas de intervención terapéutica.