

Ejes neuroendocrinos del estrés, síndrome metabólico y alteraciones psiquiátricas del síndrome de Cushing

FEDERICO URIBE LONDOÑO¹, JULIANA GÓMEZ FRANCO², LUISA FERNANDA MESA
FRANCO³, LEIDY ALEXANDRA LEZCANO TOBÓN³

Si una mariposa, con su aleteo agita hoy el aire de Pekín, puede modificar
los sistemas climáticos de Nueva York el mes que viene
J. Gleick

Nomenclatura de las principales abreviaturas utilizadas

ACTH	Hormona adrenocorticotropina
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
GC	Glucocorticoides
GH	Hormona de crecimiento
GnRH	Hormona liberadora de corticotropina
HHA	Hipotálamo- Hipófisis-Adrenales
HTA	Hipertensión arterial
LCR	Líquido cefalorraquídeo
NA	Noradrenalina

.....

¹ Médico Internista, endocrinólogo, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

² Médica Psiquiatra, Universidad de Antioquia

³ Estudiantes, XII semestre de medicina, Universidad de Antioquia

Recibido: junio 10 de 2005

Aceptado: agosto 30 de 2005

NPV	Núcleo paraventricular
Rec CRH-1	Receptor para CRH tipo 1
Rec CRH- 2	Receptor para CRH tipo 2
SC	Síndrome de Cushing
SEPT	Síndrome de estrés postraumático
SM	Síndrome metabólico
TRH	Hormona liberadora de tiotropina
TSH	Hormona estimulante de la tiroides

RESUMEN

Se ANALIZA el papel de las anormalidades del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales (HHA) en el estrés sostenido y la depresión. Además se pone en evidencia que algunos problemas hasta hace poco considerados puramente endocrino-metabólicos como el síndrome de Cushing (SC) (clínico o subclínico) y la obesidad, principalmente cuando hace parte del síndrome metabólico (SM), pueden tener una base etiológica común, como evento primario, comorbilidad o disparador en individuos con susceptibilidad genética a los estados de estrés crónico maladaptativo.

Se describen algunas acciones lesivas del hipercortisolismo severo y/o sostenido en algunas áreas cerebrales y la posibilidad de producir alteraciones permanentes en algunos circuitos neuronales. Por último se explora, de acuerdo con algunas evidencias clínicas, el papel terapéutico potencial de fármacos antiglucocorticoides en el manejo de la depresión refractaria y el papel que pueden jugar la intervención psiquiátrica temprana y el tratamiento farmacológico antidepresivo, en algunos pacientes con síndrome metabólico y/o aumento del riesgo cardiovascular.

PALABRAS CLAVE

ALTERACIONES PSIQUIÁTRICAS
HIPERCORTISOLISMO
OBESIDAD
SÍNDROME DE CUSHING
SÍNDROME METABÓLICO

SUMMARY

NEUROENDOCRINE AXIS OF STRESS, METABOLIC SYNDROME AND PSYCHIATRIC DISORDERS IN CUSHING'S SYNDROME

The role of abnormalities of the hypophysis-hypothalamus-adrenal gland axis (HHA) in the ongoing stress and depression is analyzed. Besides, it is evidenced that some problems, until recently considered merely endocrine-metabolic such as Cushing's syndrome (either clinical or subclinical) and obesity (mainly when it is part of the metabolic syndrome) may have a common etiological basis, be it a primary event, a comorbidity or a trigger in individuals with genetic susceptibility to states of maladaptive chronic stress.

Some harmful effects of severe and/or ongoing hypercortisolism on some brain areas and the possibility of permanent alterations in some neuronal circuits are described. Finally, and according to some clinical evidences, the potential therapeutic role of antiglucocorticoids in the management of refractory depression is explored, as well as the role that early psychiatric intervention and antidepressant pharmacological treatment may play in some patients with the metabolic syndrome or increased cardiovascular risk.

KEY WORDS

CUSHING'S SYNDROME

HYPERCORTISOLISM

METABOLIC SYNDROME

OBESITY

PSYCHIATRIC DISORDERS

INTRODUCCIÓN

HISTÓRICAMENTE, para entender mejor el funcionamiento de los fenómenos de la naturaleza, se ha fraccionado el conocimiento de los sistemas y se han creado límites definidos, para facilitar su comprensión y estudio; sin embargo, la realidad es mucho más compleja, y existen relaciones en muchos sentidos entre los sistemas y su entorno, lo que hace que un cambio en el funcionamiento de

algún componente del sistema repercuta en el de todo el conjunto.

El hilo común en el estrés agudo y crónico, el síndrome metabólico y el síndrome de Cushing, es la secreción excesiva y/o inadecuada de cortisol; estas entidades establecen entre sí relaciones multidireccionales, que ilustran lo complejo y multifactorial del ser humano y de su relación con el medio.

Por otra parte la susceptibilidad individual y cultural de cada persona en los momentos críticos de su vida, y el efecto de esta situación en toda la fisiología del cuerpo, hacen reflexionar sobre la inexistencia de límites entre los fenómenos de cada órgano o sistema corporal y sus repercusiones a corto y largo plazo en la salud humana.

Se entienden entonces los efectos del estrés y la hipercortisolemia como un complejo grupo de reacciones que afectan múltiples sistemas y dimensiones del ser humano y se relacionan entre sí. Este artículo pretende ser un acercamiento a cada una de estas relaciones, tal como se plantean en la figura N° 1.

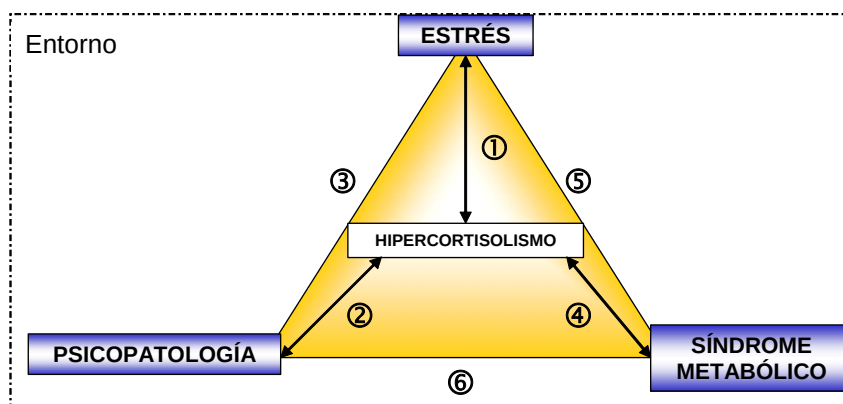


Figura N° 1. Relaciones

- | | |
|---|--|
| 1. Estrés frente al hipercortisolismo | 2. Psicopatología frente al hipercortisolismo |
| 3. Psicopatología frente al estrés | 4. Síndrome metabólico frente al hipercortisolismo |
| 5. Estrés frente al síndrome metabólico | 6. Síndrome metabólico frente a la psicopatología |

Estrés e hipercortisolismo

El estrés se define como una reacción de ajuste que modifica nuestro comportamiento y activa cambios hormonales para mantener la homeostasis, mejorando nuestra probabilidad de supervivencia. En esta reacción participan elementos estructurales y neuroendocrinos, con funciones bien definidas entre las cuales ocupan un lugar central la secreción de CRH y la activación del locus ceruleus (noradrenérgico). Además de su activación durante el estrés, estos elementos se activan al despertar y al fijar la atención.

El sistema mesocorticolímbico (dopaminérgico) está relacionado con las respuestas anticipatoria y compensatoria al estrés y la amígdala interviene en la generación del miedo.¹

Los eventos adversos de la vida actúan en cada persona de acuerdo con su vulnerabilidad individual, lo cual determina el efecto del estrés en el futuro. El sustrato orgánico del aumento de la vulnerabilidad, puede explicarse por alteraciones establecidas en los circuitos neuronales en los que participa la CRH.²

Tanto en condiciones normales como en situaciones de estrés, el eje HHA se activa de diferentes formas. Un papel central en su respuesta a condiciones adversas lo desempeña el incremento en la secreción de CRH en el núcleo paraventricular del hipotálamo. En este, predominan las terminaciones gabaérgicas y adrenérgicas. La información de los factores fisiológicos estresantes, que debe ser procesada por las estructuras cerebrales superiores, llega al hipotálamo por medio de impulsos ascendentes aminérgicos. El locus ceruleus y la amígdala modulan el tono simpático y la corteza frontal procesa los impulsos excitatorios externos e internos, lo cual facilita la respuesta global al estrés. Finalmente, el hipocampo participa como mediador de la información metabólica y autonómica, de acuerdo con las respuestas, el contexto y el factor estresante.^{3,4}

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

El exceso de GC en el cerebro puede llevar a atrofia neuronal que es potencialmente reversible, cuando dicho exceso persiste únicamente por algunas semanas, pero si la exposición excesiva permanece durante varios meses existe la posibilidad de llegar a la pérdida neuronal.⁵ Se puede dar el caso de que los efectos del hipercortisolismo sostenido se reflejen en el hipocampo, situación en la cual hay riesgo aumentado de defectos en la memoria, la cognición, la atención y alteraciones graves del afecto y el comportamiento.

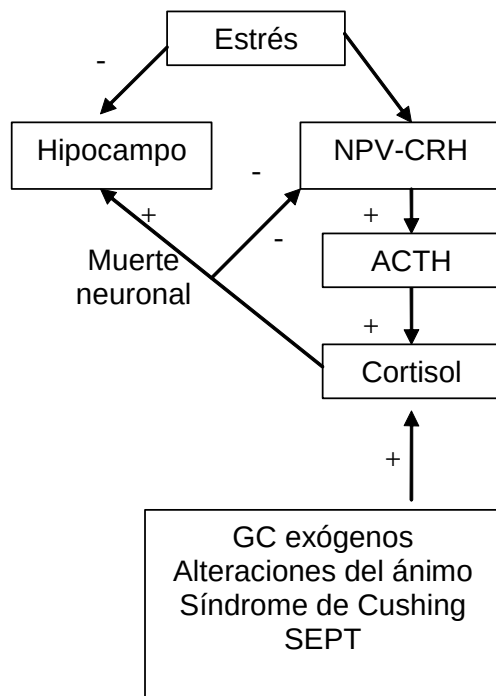
Se sugiere que la función adaptativa del eje depende críticamente de la retroalimentación de los GC para disminuir la activación inducida por el factor estresante y suspender la secreción de cortisol. Los niveles elevados de cortisol pueden llevar a la muerte neuronal en el hipocampo, al perturbar la respuesta de las neuronas a otras noxas como la hipoxia, la isquemia, las convulsiones, la hipoglucemia y los radicales libres.

El exceso sostenido de CRH en el estrés crónico lleva a la disminución del número de sus receptores en la hipófisis y la corteza prefrontal (regulación hacia abajo). Simultáneamente puede producirse la atrofia hipocampal por remodelación de las células dendríticas y piramidales. Estos cambios se han relacionado con un aumento en las concentraciones extracelulares de glutamato durante el estrés. Esto se apoya en el hecho de que tal remodelación puede prevenirse con el bloqueo de los receptores de glutamato y fenitoína.⁴

Por otra parte, el daño hipocampal asociado al exceso de GC altera el efecto inhibitor del hipocampo sobre el núcleo paraventricular hipotalámico, lo cual incrementa la producción de

CRH y GC y esto se traduce en una hiperactividad del eje HHA, que a su vez lleva a una mayor atrofia del hipocampo (Figura N° 2).⁶

Figura N° 2
DAÑO DEL HIPOCAMPO MEDIADO POR GC



Fuente: modificado de referencia N° 6

En personas sanas los GC hacen regulación hacia abajo en el eje HHA y de manera indirecta en el hipocampo que al ser estimulado hace inhibición de la liberación de CRH en el NPV. Los estados de hipercortisolismo generan daño estructural del hipocampo y por lo tanto se pierde el efecto de regulación indirecta, llevando a hiperactividad del eje, hipercortisolismo y mayor daño hipocámpal.

(+) Estimulación

(-) Inhibición

Se sabe que los GC tienen receptores nucleares capaces de activar la síntesis de hormonas específicas, y se ha descubierto recientemente la presencia de receptores de membrana para esteroides

endógenos, capaces de ejercer efectos rápidos en ella y de entrar en conjunción con los receptores nucleares para ejercer un efecto mayor.⁷

La exposición a un nuevo evento de la vida, que se perciba como estresante, hace que los circuitos corticolímbicos, poblados abundantemente por receptores para GC, respondan con una expresión aún mayor de los mismos.⁸

Recientemente se ha descubierto la presencia de moléculas activadoras y represoras de la acción del receptor de GC, con el poder de modular la respuesta y obtener la generación o supresión de factores de transcripción específicos para cada acción.⁸

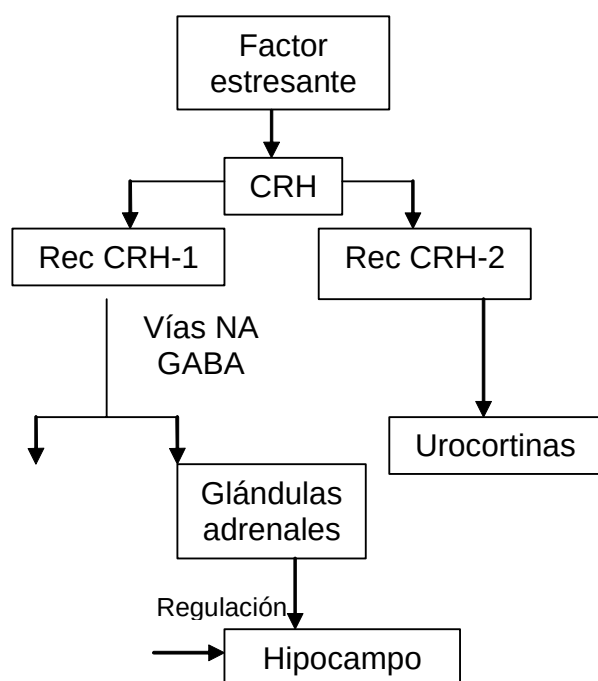
Se ha creado un modelo para explicar la respuesta al estrés en el que participan, además de los receptores para GC, los receptores cerebrales para mineralocorticoides con la capacidad de ser activados por los GC circulantes y en el caso de los mineralocorticoides, con un importante papel para mantener la homeostasis en eventos generadores de estrés agudo.

Ante un evento estresante, por vía de la CRH, hay una respuesta rápida mediante receptores para CRH tipo 1 que incluyen las neuronas del núcleo paraventricular, la amígdala y las vías noradrenérgicas del locus ceruleus. En la periferia, la corteza adrenal produce, entre otras sustancias, cortisol y en la médula se producen catecolaminas.

El sistema lento de respuesta, mediado por receptores tipo 2 para CRH, promueve la recuperación y adaptación al estrés. Las urocortinas II y III son péptidos de diferente localización en el cerebro reconocidos como ligandos del receptor CRH-2 y poseen acciones ansiolíticas, por lo que las vías de los receptores de CRH-2 se convierten en antagonistas, y hacen que se conserve la homeostasis en un momento determinado de exposición al estrés.

Sin embargo, será el equilibrio CRH / urocortinas el que determine la aparición de la ansiedad y la depresión (Figura N° 3).

Figura N° 3
ESQUEMA DE LA RESPUESTA CEREBRAL AL ESTRÉS



Ante la aparición de un factor estresante, la respuesta a CRH será mediada por dos tipos de receptores: CRH1 es una vía rápida, donde se implican diferentes zonas cerebrales y la respuesta de la médula adrenal; los receptores CRH-2 median una respuesta lenta con producción de urocortinas. Las acciones de CRH en los dos tipos de receptores desencadenan respuestas antagónicas; la relación entre ellas es la que determina el balance de adaptación al estrés.

Finalmente, es necesario replantear la relación estrés-GC para no limitar la respuesta al estrés únicamente al hipercortisolismo sino mirarla de una manera más amplia como una disfunción del eje HHA. Este concepto puede reforzarse con la ob-

servación de que el estrés y el trauma pueden asociarse en ocasiones a concentraciones bajas de cortisol en humanos. Por esta razón sería mejor interpretar el exceso de GC en un momento dado, únicamente como una evidencia hormonal del estrés.³

Estos hallazgos pueden facilitar la comprensión de la relación entre las respuestas normales y anormales al estrés y la aparición de diferentes enfermedades.

Hipercortisolismo y psicopatología

Se ha documentado bien la relación entre el síndrome de Cushing y trastornos psiquiátricos de los cuales se han descrito entre otros: depresión, manía, ansiedad y trastornos de la memoria y de la atención.^{2,7}

Sin importar el origen del hipercortisolismo y por mecanismos de acción incompletamente comprendidos, se han encontrado las siguientes alteraciones en orden de frecuencia: fatiga, irritabilidad, problemas de memoria, ganancia de peso, ánimo depresivo, trastornos del sueño, dificultades para la concentración, disfunciones sexuales, ansiedad y llanto fácil. Estos síntomas son comunes además en la depresión, el estrés postraumático, la enfermedad de Alzheimer y otras alteraciones psiquiátricas.⁷

Desde el punto de vista fisiopatológico, y como ya se ha mencionado, el exceso de GC circulantes puede llevar entre otras alteraciones a la pérdida de sus receptores en el hipocampo.

Independiente del mecanismo, las personas con exceso de GC adrenales con frecuencia requieren tratamiento para trastornos afectivos manifestados por ansiedad, disforia, agitación, trastornos del sueño y episodios psicóticos.

Otros estudios^{7,9} han reportado alteraciones psiquiátricas asociadas al tratamiento con GC

Locus
ceruleus
Amígdala
Corteza
frontal

exógenos en dosis suprafisiológicas, que incluyen manías, depresión, paranoia, confusión y alucinaciones.

Por otro lado, en un estudio con voluntarios jóvenes y sanos, se les administraron pequeñas dosis de GC. No hubo reportes de alteraciones psiquiátricas importantes, pero el 75% de los individuos estudiados relataron sentimientos de tristeza, desasosiego y confusión.^{10, 11}

En estudios amplios de pacientes con SC se ha encontrado que la depresión aparece en la fase prodrómica de la enfermedad en 25% de los pacientes.^{2,12}

Desde el punto de vista imaginológico, la estructura hipocampal de una persona con trastorno depresivo muestra una atrofia comparable a la de los ancianos. Se han encontrado reducciones de volumen de entre 12 y 15% si se comparan con personas sin trastornos psiquiátricos apareadas por género, edad, peso y nivel educativo. Además, se ha encontrado correlación entre la duración de la depresión y la magnitud de la atrofia.

En pacientes con SC se han encontrado proporciones similares de atrofia la cual es bilateral y simétrica, a diferencia de aquellos pacientes con trastornos depresivos y sin SC, en los cuales también se encuentra atrofia bilateral pero asimétrica.

En pacientes con estrés postraumático también se ha encontrado atrofia hipocampal, pero en este caso unilateral, de cualquiera de los dos hemisferios.⁵

En el hipercortisolismo, además de la mencionada desensibilización de los receptores para GC y la consecuente alteración en la retroalimentación inhibitoria del eje HHA, se encuentra alterada la relación entre los receptores para serotonina 5HT1 y 5HT2; este último se encuentra en mayor proporción. Sin embargo, esto no parece explicar com-

pletamente la depresión en los pacientes con SC.⁹ Los sistemas mesolímbico y mesocortical, esencialmente dopaminérgicos, participan también en la génesis de trastornos psiquiátricos relacionados con el SC. Se ha investigado cómo el hipercortisolismo afecta los índices de actividad dopaminérgica en el núcleo accumbens y la corteza prefrontal aunque sin encontrar diferencias significativas en las concentraciones de DOPA. Además se encontró que el cortisol inhibe la síntesis de dopamina en zonas cerebrales específicas como el núcleo accumbens pero no en la corteza prefrontal, lo cual puede contribuir a la explicación de los síntomas depresivos en pacientes con cualquier tipo de hipercortisolismo crónico.¹³

Se ha reportado una alta prevalencia de depresión atípica en pacientes con SC. La depresión atípica consiste en la presencia de un estado melancólico asociado a un aumento del apetito, fatiga y sueño excesivo. Esto hace más difícil el diagnóstico de depresión, porque tales síntomas pueden corresponder también a las manifestaciones clínicas típicas del SC.

Es difícil el diagnóstico diferencial entre SC endógeno o exógeno y pseudocushing y se ha encontrado que este último se asocia con depresión en el 50% de los casos. Se ha sugerido que todos ellos tienen un origen común relacionado de alguna manera con el hipercortisolismo.²

Se ha estudiado bien la presencia de cortisol elevado en pacientes con depresión y al compararla con el hipercortisolismo del SC se encontró que la secreción de cortisol en este último responde a un aumento en la frecuencia de los pulsos de cortisol, mientras que en los trastornos depresivos se puede hablar de pulsos más sostenidos y con mayor cantidad de cortisol secretado, sin perder la arquitectura normal de los pulsos, ni el ciclo circadiano.⁷

En los pacientes con depresión típica y síntomas melancólicos, se encuentra un incremento en la

secreción de la CRH, mientras que en aquellos con depresión atípica se ha descrito disminución en la secreción de la misma. La coexistencia de depresión atípica y CRH baja en el hipotálamo es un hallazgo común en pacientes con SC activo, trastorno afectivo estacional, síndrome de fatiga crónica, fibromialgia y depresión postparto.¹⁴

Los pacientes con alteraciones psiquiátricas asociadas al SC son frecuentemente resistentes al tratamiento psiquiátrico y se logran mejores resultados con la corrección del hipercortisolismo que con los antidepresivos tradicionales; no obstante, la respuesta de las alteraciones psiquiátricas al tratamiento específico que corrija la causa del SC es gradual.

Se han estudiado longitudinalmente pacientes en quienes se logró un tratamiento exitoso del hipercortisolismo y se encontró que el 67% continuaron con psicopatologías después del tratamiento, con recuperación de las mismas en un 54% a los 3 meses. La recuperación fue directamente proporcional a la normalización del cortisol de la mañana. También se encontró que en pacientes que no se recuperaron, la explicación pudo estar en la existencia de psicopatología previa que se manifestó en presencia del SC.^{2,14}

Se ha reportado que después del tratamiento por 8 semanas con antagonistas de los GC en pacientes con depresión crónica grave resistente al tratamiento con antidepresivos convencionales, un control posterior con el test de Hamilton para depresión mostró mejoría en 3 de cada 4 pacientes. También se han documentado pacientes con psicosis reactivas, con y sin SC, que han respondido al tratamiento con antagonistas del cortisol.¹⁵

Por otro lado se ha informado sobre ataques de pánico en pacientes que han sido tratados radicalmente para SC. Al parecer este trastorno se debe

a una respuesta exagerada de las catecolaminas asociada a una deficiencia relativa de GC.¹⁴

En algunos casos de pacientes con psicopatología previa y que sufrieron SC se dispararon las manifestaciones psicopatológicas cuando se corrigió el hipercortisolismo. Esto evidencia la complejidad de la respuesta de los circuitos neuroendocrinos ante las variaciones en el funcionamiento del eje HHA.¹⁴

Algunos artículos de revisión han mostrado la posibilidad de que los ancianos sean más susceptibles a los efectos del cortisol en el SNC, específicamente con respecto a la pérdida neuronal del hipocampo, lo cual puede generar una amplia gama de psicopatologías.

Enfermedades comunes en los pacientes ancianos, como la depresión o la demencia tipo Alzheimer, se asocian con desregulación del eje HHA e hipercortisolismo. Los pacientes con Alzheimer asociado con depresión, tienen altas concentraciones de cortisol en la sangre y una resistencia importante a la supresión con dexametasona.⁷

La depresión típica se acompaña de una hipersecreción de CRH, la cual se encuentra anormalmente alta en el LCR de estos pacientes. Contrariamente, y como ya se mencionó, algunos estudios reportaron niveles bajos de CRH en pacientes con depresión atípica. Usualmente las concentraciones de CRH se normalizan con el tratamiento farmacológico o por medio de la terapia electroconvulsiva. Adicionalmente se encontró una mayor frecuencia de recaídas del cuadro depresivo en los pacientes que, luego del tratamiento de la depresión, continuaron con niveles altos de CRH. Esto ha llevado a postular que si bien la concentración alta de CRH en el LCR no puede considerarse un indicador adecuado de gravedad, sí podría ser un marcador de pronóstico y de la posibilidad de recidivas.

Finalmente, está documentado que el estrés por eventos vitales negativos en la infancia como abuso sexual o físico y/o negligencia, aumenta la vulnerabilidad para desarrollar trastornos de ansiedad y depresión en la vida adulta. Se ha postulado que esto es secundario a un aumento prolongado de la CRH en el núcleo del rafe dorsal, principal sitio de origen de la inervación serotoninérgica en el cerebro, la cual juega a su vez un importante papel en la fisiopatología y el tratamiento de la depresión y los trastornos de ansiedad.⁴

Estrés y psicopatología

En algunos estudios sobre el papel causal del estrés psicosocial en la neurobiología de los trastornos afectivos mayores se ha encontrado relación entre este tipo de estrés y la aparición del primer episodio depresivo.⁷

La CRH en el núcleo del rafe y el locus ceruleus estimula la actividad de la serotonina y la adrenalina; allí actúa como el principal modulador del estrés implicado en el desarrollo de los trastornos de ansiedad y depresión.⁴

El estrés agudo se asocia con la hipersecreción de CRH y la activación del eje HHA. En el estrés crónico, sobre todo en el asociado con irritabilidad y ansiedad, se encuentra con frecuencia disminuida la actividad del eje HHA pues se asocia más con disfunción del receptor 5-HT₂.⁹

Como ya se ha mencionado, los receptores para GC en el cerebro se regulan por lo bajo en el estrés crónico, y un posible tratamiento de intervención podría ser su regulación mediante los antiglucocorticoides lo cual normalizaría la sensibilidad de los ejes que se encuentran alterados en los trastornos psiquiátricos.

Teóricamente se pueden mitigar o prevenir los efectos psicotóxicos sobre el hipocampo al bloquear la síntesis de cortisol.⁷ Lo anterior lo plantea Yehuda en su artículo *Stress and Glucocorticoid* ³

en el cual expone que se ha encontrado en sobrevivientes de trauma con SEPT disminución del volumen del hipocampo, a diferencia de aquellos que no desarrollan SEPT o de los controles sin alteraciones psiquiátricas. Se presume que el nivel de cortisol en los pacientes que desarrollan SEPT es mayor en el momento del trauma y disminuye posteriormente hasta niveles crónicamente menores de cortisol sérico. Esto es diferente de lo que se observa en pacientes que desarrollan depresión mayor y que no presentan SEPT en los cuales el cortisol postrauma permanece elevado. Sin embargo, por imposibilidad técnica, no se puede descartar en los pacientes que desarrollaron SEPT que el cortisol inicial estuviera lo suficientemente alto para producir un daño permanente del hipocampo, a pesar del corto período de exposición.

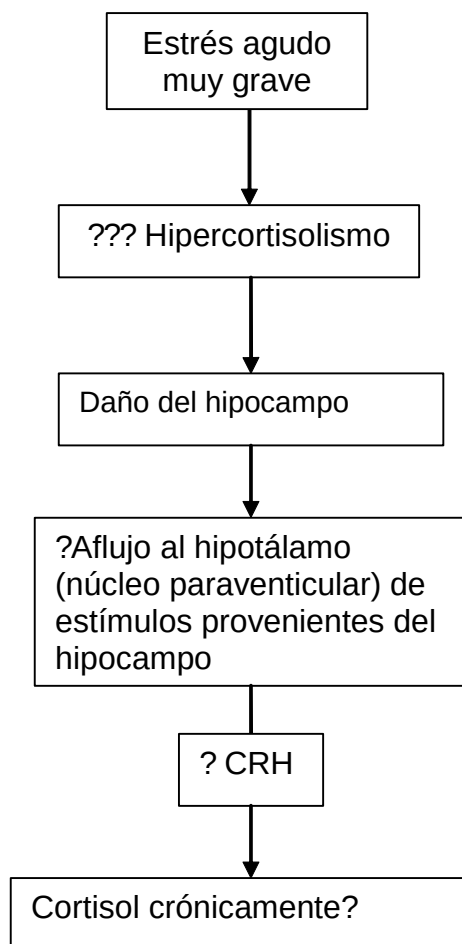
El SC, el SEPT y la depresión se asocian a disminución en el volumen hipocampal, posiblemente con una explicación etiológica común de los hallazgos anatómicos pero con manifestaciones clínicas diferentes aunque no necesariamente excluyentes³ (Figura N° 4). La mayor atrofia del hipocampo en los pacientes con SC y depresión, los lleva a tener un peor pronóstico que el de aquellos con depresión pero sin SC; por esa razón requieren mayor tiempo para recuperar la homeostasis del eje HHA.²

Hipercortisolismo y síndrome metabólico

Aunque todavía se sabe poco de las causas del síndrome metabólico, predominan al respecto las hipótesis multifactoriales que incluyen alteraciones neuroendocrinas, cardiovasculares e incluso emocionales. Se han estudiado la influencia del entorno, la situación psicosocial y el comportamiento ante situaciones de estrés y se han observado objetivamente las respuestas neuroendocrinas.

La exposición crónica a niveles aumentados de cortisol plasmático se correlaciona con el desarrollo

Figura N° 4
POSIBLE MECANISMO DE DAÑO EN EL
ESTRÉS AGUDO GRAVE EN PACIENTES CON
SEPT



de obesidad central, hipertensión arterial, resistencia a la insulina, alteraciones del perfil lipídico e hipercoagulabilidad, lo que aumenta el riesgo cardiovascular de los pacientes con hiperkortisolismo de cualquier causa (SC clínico o subclínico o SM).¹⁵

Un estudio doble ciego de casos y controles¹⁶ evaluó 183 hombres laboralmente activos entre los

45 y 63 años, de los cuales 30 tenían SM. Se les midieron variables como secreción de cortisol, excreción de metabolitos de catecolaminas en 24 horas, IL-6, proteína C reactiva (PCR), viscosidad sanguínea y variables cardiovasculares, con el fin de examinar la asociación entre SM, actividad autonómica cardiovascular, marcadores sanguíneos de SM y riesgo cardiovascular y alteraciones en los ejes HHA y simpatoadrenal. En segundo lugar, se estudió la reversibilidad del síndrome, evaluando pacientes que con tratamientos médicos dejaron de cumplir los criterios para SM y se relacionaron todos los hallazgos con el entorno psicosocial y comportamental de los individuos enfermos.

En los resultados se encontró asociación del SM con niveles elevados de metabolitos del cortisol y catecolaminas en orina de 24 horas, aumento de la actividad autonómica cardiovascular y disminución de estas alteraciones en los pacientes que con la intervención médica reversaron las manifestaciones del SM.

También se encontró una relación de causalidad entre el estrés, las situaciones psicosociales adversas y el desarrollo de SM, al parecer mediado por activación crónica del eje HHA.

Tanto en la obesidad con características de SM como en el SC, se encuentran altos niveles de secreción de cortisol y de IL-6, lo cual sugiere una fisiopatología relacionada aunque con diferente grado de intensidad.¹⁶

Se han asociado muchos de los efectos metabólicos de la obesidad con altos niveles circulantes de glucocorticoides; sin embargo, en algunas personas obesas se encuentran concentraciones séricas de cortisol normales o bajas lo cual podría estar relacionado con un aumento en su depuración asociado a mecanismos centrales, de origen posiblemente genético, en la actividad del eje HHA, con regulación hacia abajo de la CRH y la ACTH debidas a deficiencia de receptores para glucocorticoides en el hipocampo.¹

Por otro lado, es importante mencionar que con la aparición y frecuente utilización de la tomografía computarizada y la resonancia magnética en pacientes con diferentes problemas toracoabdominales, se encuentran ocasionalmente adenomas adrenales (incidentalomas) asintomáticos o con manifestaciones clínicas sutiles asociadas a una excesiva producción de cortisol. El cortisol secretado por este tipo de adenomas no alcanza a producir los signos clínicos clásicos del SC, como cara de luna llena, giba de búfalo o estrías cutáneas violáceas, pero es suficiente para alterar las pruebas de supresión con dexametasona y producir otros signos de hipercortisolismo como hipertensión arterial, obesidad e intolerancia a la glucosa.¹⁷

El SC subclínico producido por incidentalomas se asocia frecuentemente con sobrepeso y resistencia a la insulina, por lo cual puede estar fácilmente oculto en un cuadro de SM. Catargi y colaboradores¹⁸ evaluaron la prevalencia de SC subclínico en pacientes con diabetes mellitus y pobre control metabólico y la encontraron relativamente alta. Desafortunadamente, ni este ni otros estudios han evaluado de forma controlada el impacto del tratamiento del SC subclínico en el control metabólico. Existen, sin embargo, algunos reportes aislados que han mostrado que el tratamiento del SC subclínico mejora la sensibilidad a la insulina, el metabolismo de la glucosa y el riesgo cardiovascular.¹⁸

El SM se asocia a obesidad central, resistencia a la insulina y desequilibrio en la homeostasis de la glucosa, la cual es regulada por las adipocinas resistina, leptina y adiponectina. Un estudio reciente examinó la relación entre el SC y la resistencia a la insulina; encontró que los pacientes con SC tienen mayores niveles de resistencia además de un aumento en los niveles séricos de colesterol total y triglicéridos. Por otro lado se encontró que solo la resistina y no las otras adipocinas presentaba un aumento significativo en las mujeres con SC comparadas con las mujeres control.¹⁹

En este mismo estudio se encontró que luego del tratamiento del SC se presentaba una disminución de la grasa corporal total y central, la leptina, el colesterol total, el colesterol LDL y la glucosa, pero esta diferencia no fue significativa.¹⁹

De estos resultados parece desprenderse que los altos niveles de resistina en el SC son importantes en la asociación entre la resistencia a la insulina y el hipercortisolismo en este síndrome.

La resistina (elevada en los pacientes con SC) es un péptido producido por adipocitos y macrófagos que se encuentra en altas concentraciones en el tejido adiposo subcutáneo de la grasa abdominal, pero no en otras grasas subcutáneas. Así mismo, en mujeres con SC y no en hombres, se ha encontrado una relación directa entre los niveles de leptina y el porcentaje de grasa corporal total.

En cuanto al comportamiento de la leptina luego del tratamiento del SC, aunque los resultados en algunos estudios muestran diferencias, se acepta que disminuye, contribuyendo a la mejoría en la resistencia a la insulina y la composición de la grasa corporal. Los niveles de adiponectina han sido relacionados en proporción inversa con la resistencia a la insulina, pero esto no fue confirmado en el estudio que se viene mencionando.¹⁹

Síndrome metabólico y estrés

Se resaltan dos vías patológicas del estrés: la adrenal y la de los mediadores inflamatorios. Al incrementarse estos últimos se consideran marcadores importantes de riesgo cardiovascular.

En momentos de estrés se genera una respuesta hormonal compleja que puede amplificarse en los pacientes obesos. En estos pacientes, en los días de trabajo, hay un aumento generado por el estrés físico y mental de la secreción de ACTH y secundariamente, del cortisol en orina de 24 horas.¹

La activación de la CRH, la ACTH y el cortisol causa inhibición de otras hormonas (GnRH, GH, TRH y TSH) que puede contribuir al desarrollo de obesidad visceral con sus comorbilidades cardiovasculares y metabólicas.¹

La obesidad abdominal está asociada con un hipercortisolismo relativo y estos pacientes desarrollan un fenotipo consistente en resistencia a la insulina, hipertensión arterial y acumulación de grasa intraabdominal característicos también del SC.

Surge entonces la pregunta sobre la causa de la hiperactividad del eje HHA en la obesidad.

En modelos animales que tienen anormalidades genéticamente determinadas para la secreción de la CRH se ha encontrado una respuesta exagerada al estrés, acompañada de obesidad. Además, en estos animales se demuestra hiperactividad del sistema nervioso simpático frente al estrés, lo cual contribuye de manera adicional a la resistencia a la insulina, la acumulación de grasa corporal y la hipertensión arterial. Teniendo en cuenta que en el SM se encuentran alteraciones similares se podría concluir que el tipo de respuesta al estrés por parte de los individuos obesos podría estar relacionado con polimorfismos en los genes para estos receptores.¹

En un estudio realizado en cerca de 200 trabajadores²⁰ entre los 45 y 59 años, con un alto grado de compromiso laboral y gran desequilibrio entre el esfuerzo y la recompensa, se midieron variables como el cortisol en la saliva y la presión arterial. La respuesta del cortisol en estos pacientes fue muy pronunciada y superior al punto de corte, comparados con otros trabajadores. En pacientes muy sobrecargados de trabajo se encontraron concentraciones más altas de cortisol en la saliva a las 6:00 a. m. lo cual se asoció a un mayor reporte de problemas de sueño. A los 30 minutos de iniciar el

trabajo y al medio día se presentaron nuevos picos de secreción de cortisol significativamente mayores que los del grupo control. Adicionalmente, estos resultados se correlacionaron con una pobre autoestima, alteraciones psiquiátricas, dependencia al alcohol y diferentes enfermedades crónicas.

Se midió la presión arterial sistólica en personas con y sin sobrecarga laboral, y se halló una diferencia promedio de 7 mm/Hg, la cual no se consideró significativa para una medición puntual, pero este incremento se mantuvo todo el día y la diferencia se hizo más notable en la tarde y la noche debido a una disminución de las cifras de presión arterial en los controles durante estas horas.

La asociación entre ocupación excesiva en el trabajo y tasas elevadas de cortisol puede ser un "marcador" que apoye estudios posteriores acerca del papel del eje HHA en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas. Finalmente, todas estas alteraciones se asocian también con problemas del sueño, lo que genera en la mañana siguiente deterioro en el estado mental, emocional y psicológico; afecta el rendimiento laboral y lleva a un mayor estrés.

La respuesta inadecuada de los mediadores del estrés en obesos se modifica por la pérdida de peso por medio de un plan nutricional exitoso. Esto ha sido demostrado con la normalización de las respuestas del eje HHA luego del estímulo con CRH.¹ Por el contrario, la inactividad física genera una elevación crónica de los GC con un retardo en la acción de la insulina, lo cual promueve la formación de depósitos de grasa y de placas ateromatosas aumentando el riesgo cardiovascular.²¹

Finalmente, el estrés produce alteraciones del sistema inmune por dos mecanismos principales; el primero es la regulación hacia abajo del tránsito

de los leucocitos a los tejidos y el segundo es la desensibilización de los receptores a sus citoquinas. De esta manera, en las personas que tienen predisposición genética para enfermedades autoinmunes o inflamatorias, el estrés puede desencadenar su aparición o su reactivación.²⁰

Síndrome metabólico y psicopatología

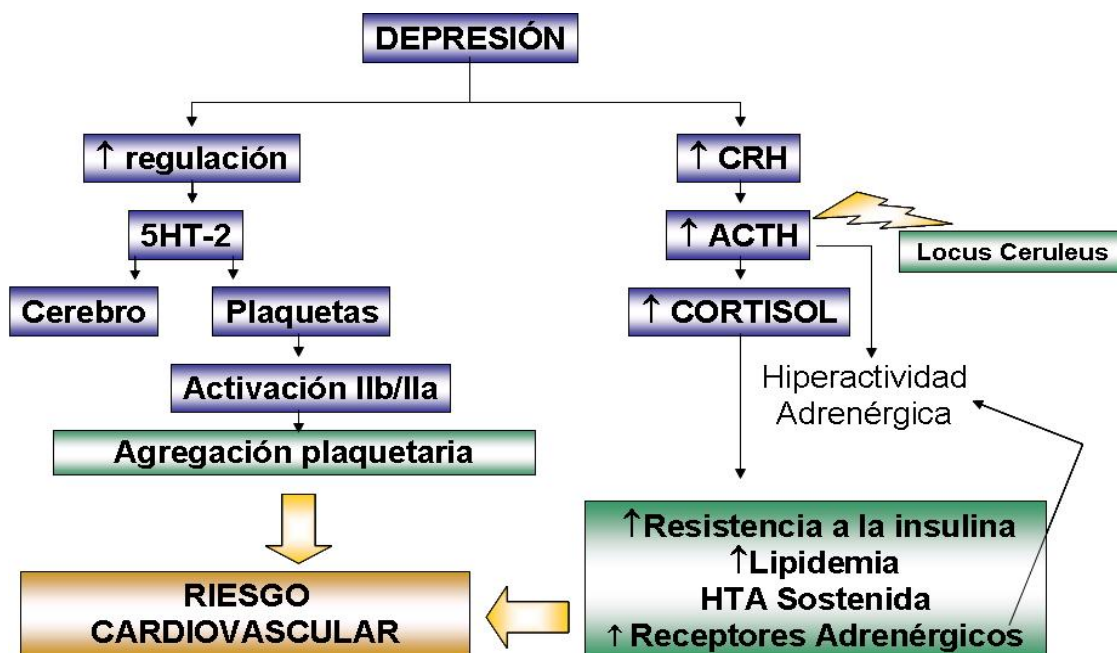
La depresión vista como una respuesta de mala adaptación al estrés es una entidad clínica que, además de sus componentes psicológicos y sociales, afecta múltiples parámetros biológicos que, como ya se mencionó en el caso del estrés, llevan entre otros problemas a un incremento del riesgo

cardiovascular. Además de la desregulación del eje HHA y de la hiperactividad adrenérgica sostenida, se ha descrito una regulación hacia arriba de los receptores 5HT₂ en las plaquetas y el cerebro, los cuales favorecen la activación del factor IIb/IIIa promoviendo así la agregación plaquetaria y la formación de trombos²² (Figura N° 5).

En mujeres de edad media se ha reportado la aparición de síntomas depresivos después de siete años en promedio de sufrir el SM.²²

Se sugiere que hay grandes diferencias de género en la aparición de depresión asociada al SM, pero cuando este se presenta los riesgos para la salud son equiparables.¹⁴

Figura N° 5
MECANISMOS DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA DEPRESIÓN



La similitud entre las numerosas alteraciones fisiológicas descritas en el SM y la depresión ha llevado al diseño de diferentes estudios clínicos que buscan establecer más precisamente la asociación entre estas dos enfermedades.²²

En un estudio reciente Weber y colaboradores encontraron que el aumento de la grasa abdominal era mayor en los pacientes deprimidos con hipercortisolismo que en los que tenían el cortisol normal; sugirieron que tanto el aumento del cortisol como la depresión en sí, están implicados en la acumulación de la grasa visceral y el aumento del riesgo cardiovascular.²³

En un reporte de casos²⁴ se muestra cómo en algunos pacientes deprimidos se encuentra una respuesta alterada en la curva de tolerancia a la glucosa que corrige luego del tratamiento antidepresivo, con mejoría además del perfil lipídico y de la presión arterial.

Investigaciones recientes²⁵ sugieren que la depresión es un factor de riesgo cardiovascular importante e independiente, tanto en personas sanas como en aquellas con enfermedad cardiovascular. Es posible que la depresión sea simplemente un marcador de un amplio fenotipo consistente en afecto negativo, o de un mecanismo de expresión de factores psicosociales de riesgo, como por ejemplo agotamiento vital, pobre apoyo social, tipos de personalidad, expresiones de enojo, hostilidad, emociones negativas y ansiedad. Sin embargo, los estudios sugieren que el riesgo cardiovascular se relaciona principalmente con el afecto negativo y la depresión.

Como resultado de estos hallazgos clínicos Lett y colaboradores sugieren intervenciones psicológicas tempranas en los pacientes con alto riesgo cardiovascular, con el fin de detectar oportunamente la depresión e iniciar su tratamiento, como parte de un enfoque integral.²⁵

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DOUYON L, SCHTEINGART DE. Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone, and cortisol secretion. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2002; 31: 173-189.
2. SONINO N, FAVA GA. Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome. *CNS Drugs* 2001; 15: 361-373.
3. YEHUDA R. Stress and glucocorticoid. *Science* 1997; 275: 1.662-1.663.
4. ARBORELIUS L, OWENS MJ, PLOTSKY PM, NEMEROFF CB. The role of corticotrophin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol* 1999; 160: 1-12.
5. SAPOLSKY R. Why stress is bad for your brain. *Science* 1996; 237: 749-750.
6. HÖSCHL C, HAJEK T. Hippocampal damage mediated by corticosteroids - a neuropsychiatric research challenge. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251: 81-88.
7. KIRALY SJ, RAYMOND JA, DIMITROVA G. The relationship of endogenous cortisol to psychiatric disorder: a review. *Can J Psychiatry* 1997; 42: 415-420.
8. KLOET ER. Hormones, brain and stress. *Endocr Regul* 2003; 37: 51-68.
9. PATTERN SB, NEUTEL CI. Corticosteroid-induced adverse psychiatric effects. *Drug Saf* 2000; 22: 111-122.
10. MITCHELL A. Steroids and depression. *BMJ* 1998; 316: Editorial. 244-245.
11. WOLKOWITZ OM, RUBINOW D, DORAN AR, BREIER A, et al. Prednisone effects on neurochemistry and behavior. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 963-968.
12. HASKETT RF. Diagnostic categorization of psychiatric disturbance and Cushing's syndrome. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 911-916.

13. PACAK K, TJURMINA O, PALKOVITS M, GOLDSTEIN DS, KOCH CA, HOFF T, CHROUSOS GP. Chronic hypercortisolemia inhibits dopamine synthesis and turnover in the nucleus accumbens: an in vivo microdialysis study. *Neuroendocrinology* 2002; 76:148-157.
14. DORN LD, BURGESS ES, FRIEDMAN TC, et al. The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 912-919.
15. TAUCHMANOVA L, ROSSI R, BIONDI B. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4.872-4.878.
16. BRUNNER EJ, HEMINGWAY H, WALKER BR, et al. Adrenocortical, autonomic and inflammatory causes of the metabolic syndrome. *Circulation* 2002; 106: 2.659-2.665.
17. PEARSON BE, FILIPINI D, GHADIRIAN AM. Possible use of glucocorticoid receptor antagonists in the treatment of major depression. *J Psychiatry Neurosci* 1993; 18: 209-213.
18. CATARGI B, RIGALLEAU V, POUSSIN A, RONCI-CHAIX N, BEX V, VERGNOT V, et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5.808-5.813.
19. KRSEK M, SILHA JV, JEZKOVA J, HANA V, MAREK J, WEISS V, et al. Adipokine levels in Cushing's syndrome; elevated resistin levels in female patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 350-357.
20. STEPTOE A, SIEGRIST J, KIRSCHBAUM C, MARMOT M. Effort-reward imbalance, overcommitment, and measures of cortisol and blood pressure over the working day. *Psychosom Med* 2004; 66: 323-329.
21. STEWART TD, ATLAS SA. Syndrome X, depression, and chaos: relevance to medical practice. *Conn Med* 2000; 64: 343-345.
22. KINDER LS, CARNETHON MR, PALANIAPPAN LP, KING AC, FORTMANN SP. Depression and the metabolic syndrome in young adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom Med* 2004; 66: 316-322.
23. WEBER B, HENTSCHEL F, KNIEST A, DEUSCHLE M, COLLA M, LEDERBOGEN F, HEUSER I. Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat. *Psychosom Med* 2002; 64: 274-277.
24. TASHIRO A, HONGO M, OTA R, UTSUMI A, IMAI T. Hyper-insulin response in a patient with depression. Changes in insulin resistance during recovery from depression. *Diabetes Care* 1997; 20: 1.924-1.925.
25. LETT HS, BLUMENTHAL JA, BABYAK MA, SHERWOOD A, STRAUMAN T, ROBINS C, et al. Depression as a risk factor for coronary artery disease: Evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med* 2004; 66: 305-315.

