

## **CAPÍTULO I**

### **ANSIEDAD Y ESTRÉS**

*Julián A. Herrera, M.D.*

La ansiedad es una emoción universal que se presenta cuando nos enfrentamos a situaciones que percibimos como amenazantes (fuentes externas) o cuando existen conflictos intrapsíquicos no resueltos (fuentes internas). El temor y la ansiedad tienen manifestaciones similares, con la diferencia que el temor es más agudo y la ansiedad es más crónica. Los trastornos de ansiedad superan ese estado fisiológico y se convierten en expresiones que tienen una intensidad y frecuencia que no corresponden a un estado de alerta fisiológico descritas como una sensación vaga, desagradable y difusa de inquietud, aprensión o zozobra.

El estrés se menciona frecuentemente como algo cotidiano de la vida diaria y su presencia ha sido interpretada de manera diferente. Se acepta que es cualquier estímulo que se percibe como amenaza<sup>1</sup>; por lo tanto, es propio de los seres vivos y se considera como un mecanismo de adaptación a diferentes cambios<sup>1</sup>. Es necesario que también la percepción de amenaza física o psíquica vaya acompañada de una percepción de incapacidad para afrontarla, lo que produce estrés. Las alteraciones de la conducta pueden influir secundariamente en la salud somática, como bien lo precisó Juvenal con su frase “cuerpo sano en mente sana”. El estrés como mecanismo de defensa no es nocivo, siempre y cuando no se presente en niveles altos o de manera crónica.

Existen diferencias individuales en el estrés producido por un mismo estímulo o acontecimiento, lo cual indica que hay una respuesta diferente que depende de la capacidad individual para manejar las situaciones amenazadoras, y de la evaluación que el propio individuo hace de esa capacidad, en un caso dado. Una situación objetivamente estresante puede no ser percibida como una amenaza, bien por defecto de información en cuyo caso la evaluación primaria no le dará importancia, o bien porque el sujeto posee o cree que posee experiencia y habilidad para afrontarla con éxito. Una situación no tan importante puede percibirse como amenazante en determinadas condiciones, según el carácter del estímulo, las experiencias anteriores y, fundamentalmente, los pensamientos y emociones que caractericen al individuo. Por esta razón la respuesta de un niño con mucha frecuencia es totalmente diferente de la de un adulto ante la misma situación o ante el mismo estímulo.

En 1929 Walter Cannon habló de la reacción de lucha o huida (estrés agudo) y en 1936 Hans Selye se pronunció sobre el estrés crónico, llamándolo síndrome de adaptación general. En el estrés se producen cambios neurohumorales característicos como la activación del Sistema Ergotrofo – Adrenérgico – Simpático (SEAS). A través de *locus coeruleus* se produce una descarga de monoaminas, con aumento de su concentración plasmática. Inicialmente hay una depleción en el sistema nervioso, pero con el estrés continuo la síntesis llega a compensar la pérdida y el contenido global de monoaminas del cerebro puede aumentar. Hay cambios similares en catecolaminas, dopamina, serotonina y también en acetilcolina y opioides endógenos (endorfinas, encefalinas). El estrés produce aumento en la producción de neuropéptidos hipotalámicos, fundamentalmente vasopresina, oxitocina y hormona liberadora de corticotropina (CRH). Aparte de sus acciones periféricas como antidiurético, la vasopresina aumenta la capacidad de recuerdo, mientras que la oxitocina, además de ser estimulante del miometrio, tiene un efecto amnésico. La vasopresina, junto con la CRH, estimula la secreción de adrenocorticotropina (ACTH) en primates, mientras que la oxitocina parece inhibir su producción. Paralelamente a la ACTH, la hipófisis descarga beta-endorfinas en la circulación periférica<sup>2</sup>; la ACTH induce un aumento de secreción de cortisol por la corteza suprarrenal.

El estrés puede producir una reacción normal, con la activación del SEAS, descarga de catecolaminas e hiperfunción hipofiso-suprarrenal. Esta

activación no es más que una movilización de los recursos orgánicos, que pueden evolucionar hacia lo patológico si existen deficiencias fisiológicas. La reacción anormal, bien por estrés excesivo o estrés crónico con agotamiento del SEAS. Una actividad serotoninérgica excesiva puede asociarse con un cuadro emocional, fundamentalmente depresivo, con inhibición inmunitaria, desánimo y conducta de abandono (desesperanza, invalidez).

La acetilcolina causa vasodilatación, mientras que la noradrenalina (o la norepinefrina) produce vasoconstricción, y la adrenalina (epinefrina) tiene ambas acciones, lo cual depende del tipo de receptores y de las condiciones hormonales. El flujo adecuado de sangre se mantiene mientras hay un equilibrio entre el simpático (catecolaminas) y el parasimpático (acetilcolina).

La ansiedad aumenta la adrenalina, mientras que la tensión se asocia con descarga de noradrenalina. La amenaza percibida depende de una serie de variables intermedias, como la personalidad del sujeto, sus experiencias anteriores, su capacidad de afrontamiento y el apoyo social con que cuenta. La evaluación cognitiva es algo más que la simple percepción de un estímulo, esto es, la cognición inmediata, intuitiva y no deliberada del mismo como una amenaza.

En 1936 Walter Canon y Hans Seyle observaron en animales de experimentación reacciones orgánicas muy similares al inyectar diferentes sustancias o estresores, a las que denominaron reacción de alarma o de huida y de adaptación general o estrés, caracterizadas por cambios de conducta, cambios metabólicos (aumento del catabolismo) o histoquímicos como involución tímica y linfática, linfocitopenia e hipergammaglobulinemia que coinciden con altos niveles de ACTH y cortisol. Si el estímulo persiste se desarrolla tolerancia, y si es muy intenso descompensa al paciente o al animal y puede incluso causar la muerte<sup>2</sup>. El estrés produce una alteración transitoria del sistema inmunológico, pero cuando la condición es permanente la alteración inmunológica puede convertirse en permanente. Hasta hace poco se pensaba que el cerebro influía las funciones periféricas de manera unidireccional; sin embargo, investigaciones recientes han observado que la interacción entre el sistema nervioso central (SNC) y el organismo es mucho más dinámica y compleja de lo que se pensaba, porque hay moléculas que desde el sistema inmune (SI) alteran las funciones psicológicas y neurológicas tanto centrales como periféricas que sugieren que esa comunicación es bidireccional, lo cual es un concepto novedoso<sup>1</sup>.

El concepto de estrés que se manejó en estos primeros estudios (fisiológicos) corresponde a un modelo lineal de estímulo–respuesta, como relación de causa–efecto, mientras que el concepto moderno implica un modelo circular en el cual hay múltiples interacciones que corresponden más a la Teoría General de Sistemas que a un modelo lineal. El estrés se produce cuando hay un procesamiento defectuoso de las interacciones sujeto–ambiente que perciben a éste como amenazante o excediendo sus recursos, y que ponen en peligro su bienestar.

Existen muchos ejemplos o modelos de estrés real y simulado, agudo y crónico, así: físico<sup>3</sup> (trauma, cirugía, quemaduras, infecciones), académico<sup>4</sup> (exámenes), psicológico o emocional<sup>5</sup> (problemas interpersonales, disgustos)<sup>6</sup>, metabólico (deshidratación, hemorragias, cetoacidosis, hipoglicemia)<sup>7</sup>, farmacológico (cocaína, anfetaminas, hipoglicemias, 2-deoxi-D-glucosa)<sup>7</sup>, vuelos espaciales<sup>8</sup>, ejercicio físico<sup>9</sup>, cuidado de enfermos crónicos especialmente con demencia tipo enfermedad de Alzheimer, aislamiento sobre todo en áreas inhóspitas<sup>10</sup>, desastres naturales y estrés postraumático<sup>11</sup> y estrés celular. Todos los seres vivos experimentan y requieren estrés para adaptarse a nuevas condiciones que a menudo producen lesión; también sufren estrés las bacterias y los virus.

La evaluación primaria que se tiene de un acontecimiento o situación el individuo puede considerarla como irrelevante, como un suceso positivo o benigno o como estresante. En este último caso puede percibirse como un daño o pérdida, como una amenaza física o no, o como un reto, un desafío. A la evaluación primaria sigue una evaluación secundaria, en la que el individuo utiliza toda su dotación psíquica para apreciar su capacidad de enfrentarse con la situación (expectativa de eficacia) y el probable desarrollo de las consecuencias (expectativa de resultado). La evaluación depende de factores personales, actitudes y creencias, y de factores de situación como la novedad, predictibilidad e incertidumbre del suceso, de su duración e inminencia. También influye el momento de la vida del sujeto en que sucede. Es evidente que la evaluación representa una atribución de propiedades y casualidades a los acontecimientos. La evaluación cognitiva añade a la atribución la dimensión del significado de tal atribución para el bienestar de la persona. En general, los sujetos atribuyen los acontecimientos a algo externo, independiente de ellos mismos, a veces a fuerzas inevitables y oscuras, o a sus propias conductas y acciones, lo que los convierte en responsables.

Las estrategias de afrontamiento son múltiples. Dentro de las adaptativas las clasifican en defensas psicológicas, que eluden o deforman la percepción del entorno; conductas sustitutivas, como comer, beber, hacer ejercicios, fumar, inventar o intensificar el trabajo, entregarse a la actividad sexual, etc.; y estrategias objetivas, para modificar el entorno, bien sea directas o mediante apoyo social.

Existen dos formas de afrontamiento: la enfocada en la emoción y la enfocada en el problema. Dentro de la primera están, sin duda, las defensas psicológicas y las conductas sustitutivas, que son mecanismos clásicamente conceptuados como destinados a aliviar la ansiedad, como la evitación, la minimización, el distanciamiento, la atención selectiva, las comparaciones positivas, la evaluación positiva de sucesos negativos y otros, que equivalen a un autoengaño, naturalmente inconsciente, sin duda relacionado con procesos cognitivos. Las conductas sustitutivas representan una distracción más o menos deliberada. En ciertos casos, el sujeto aumenta su malestar emocional, llora, se autoculpa, se autocastiga, como un medio de ocultar su estrés y la deficiente capacidad de afrontamiento. Las estrategias enfocadas al problema pueden dirigirse a modificar el acontecimiento o situación estresante, dando solución al reto o eliminando la amenaza mediante procedimientos que no son aparentemente muy numerosos, pero que en una indagación más atenta se demuestra que son altamente específicos.

Dentro de las estrategias de afrontamiento se incluyen la búsqueda, obtención y uso de apoyo social, aunque algunos autores estiman el apoyo social como una variable más independiente. El punto de vista sociológico o epidemiológico considera el apoyo social como una característica del ambiente, y se ha centrado tradicionalmente en la llamada red social, o sea el conjunto específico de relaciones entre un conjunto definido de personas. Esa red brinda respaldo, pero también crea exigencias. Su influencia puede ser positiva o negativa. Sin duda puede aceptarse que el entramado de relaciones personales tiene importancia para el bienestar del sujeto, y también es admisible, en general, que la pobreza de relaciones interpersonales aumenta la vulnerabilidad de las personas.

Se distinguen tres tipos de funciones de apoyo social. En primer lugar, el apoyo emocional, que incluye el dar confianza y ánimo, el preocuparse, el amor y el cuidado, etc. En segundo lugar, el apoyo de información que da consejo y crítica constructiva acerca de lo que el sujeto hace. En tercer lugar, el tangible en forma de ayuda financiera, atención personal o

servicios diversos. Pero lo psicológicamente importante es la percepción del apoyo social, es decir, aquella información que conduce a la persona a creer que es atendida y amada, estimada y considerada miembro de una red de mutuas obligaciones. Esto es especialmente importante en el embarazo, donde el soporte social se convierte en el antagonista del estrés organizado. Así vemos cómo mujeres embarazadas, con altos niveles de estrés, sin soporte social presentan hasta un 90% de complicaciones maternas y perinatales, en contraste, cuando a pesar de tener alto estrés hay buen soporte social las complicaciones se reducen a un 32%<sup>12</sup>.

La respuesta de adaptación orgánica o estrés tiene tres etapas: alarma o reacción, adaptación y descompensación. Las dos primeras se consideran frecuentes, cotidianas y benéficas para la vida, aumentan levemente las hormonas de estrés y mejoran las funciones orgánicas para lograr adaptación o triunfar sobre retos estresantes; esos niveles de estrés se advierten en situaciones aun placenteras tales como comer, reír, hacer ejercicio moderado y cuando los problemas estresantes encuentran solución o escape. La tercera fase o descompensación del estrés es negativa para el organismo, predisponiendo el desarrollo de enfermedades agudas, crónicas y mortales. La tolerancia y la adaptación al estrés son influidas por la genética y experiencias traumáticas previas del individuo. Todos estos factores hacen que el estado de salud de un individuo pueda deteriorarse cuando está sometido a estrés crónico y sobre todo desbordando la posibilidad de soluciones. Si miramos el proceso de salud y enfermedad como un proceso dinámico vemos cómo el estrés del individuo, la familia y la sociedad se puede convertir en elemento negativo para la salud del individuo.

Hay evidencias del profundo impacto del estrés agudo y crónico en la susceptibilidad y evolución de enfermedades agudas y crónicas por inducir desórdenes en la inmunorregulación en las cadenas de citocinas inmunorregulatorias<sup>1,4</sup>. Las situaciones clínicas asociadas con estrés son muchas en medicina: infecciones, trauma, cáncer<sup>13</sup>, alergia y autoinmunidad<sup>14</sup>.

La comunicación bidireccional entre el sistema inmunológico y el sistema nervioso central se inicia en el embrión, cuando se presenta gran actividad de moléculas inmunorregulatorias como TNF- $\alpha$ , que señalan diferenciación tisular y morfogénesis somática y del sistema nervioso central, por ejemplo ratones transgénicos diseñados para secretar niveles altos y permanentes de TNF- $\alpha$ , TGF, IFN e IL-3 que enferman con gravedad el sistema nervioso central; específicamente la IL-3 estimula la proliferación

astroglial, y la diferenciación de neuronas colinérgicas en excesiva cantidad induce ataxia, bradiquinesia, parálisis y síndrome linfoproliferativo. Esa comunicación continúa toda la vida al demostrarse los efectos neuropsicológicos de las citocinas, la activación inmune y los efectos inmunomoduladores del sistema neuroendocrino; por ello se exploran intensamente los efectos de las citocinas en enfermedades neuropsicológicas, inflamatorias y degenerativas<sup>15</sup> como depresión, esquizofrenia, Alzheimer y más aún en envejecimiento, donde se demuestra producción de citocinas proinflamatorias e inmunodesviación TH2 aunque aún no se comprende si esto es causa o consecuencia de esos graves problemas de salud.

Las neurociencias e inmunología son campos científicos que están progresando significativamente y que se superponen y se comunican de manera bidireccional, el cerebro modula las respuestas inmunes y el sistema inmunológico, un órgano sensorial que explora el medio interno para descubrir infecciones y traumas e informar al sistema nervioso central.

El sistema nervioso central elabora mensajes endocrinos y neurotransmisores que regulan la respuesta inmune para evitar la hiperactividad inmunoinflamatoria que puede lesionar al huésped; así, el estrés físico y psíquico intenso altera el sistema inmune en varias formas: 1. Origina inmunodeficiencia celular cuantitativa (por atrofia del timo) y funcional o cualitativa (por la inmunodesviación TH0/TH2/TH3) generando condiciones para el desarrollo de infecciones oportunistas en las unidades de cuidados intensivos e infecciones crónicas en la comunidad. 2. Altera las cadenas de citocinas para participar o desarrollar enfermedades de etiología inflamatoria aguda como sepsis (IL-12, TNF- $\alpha$ /IL-10), además participa en complicaciones de enfermedades infecciosas como el fenómeno de Koch en TBC, la reacción leprótica o fenómeno de Lucio en lepra (TH0) y las alergias, caquexia, anergia y oncogénesis en SIDA (TNF- $\alpha$ /IL-10 y TH0/TH2/TH3). 3. Los desórdenes de citocinas inducidos por estrés son muy variados; la investigación con frecuencia los muestra participando en la producción de enfermedades crónicas inflamatorias y degenerativas tipo autoinmunes (hay enfermedades TH1 y TH2), Alzheimer (TH2), y en enfermedades más comunes como aterosclerosis y sus consecuencias (asociadas con niveles altos y persistentes de IL-6 generados por estrés)<sup>16</sup> 4. El estrés intenso crónico y agudo influye la reactivación viral sobre todo de los virus herpes por el desorden de citocinas inducido por estrés; a ello se suma el desorden de citocinas que inducen los virus con su arsenal de

viroquinas. Este desequilibrio de las citocinas es una vía amplia de investigación para entender la etiopatogenia de enfermedades autoinmunes y tumores, sobre todo aquellos tumores y enfermedades asociados con infección. 5. En la enfermedad depresiva se ha demostrado un perfil bioquímico similar, endocrino e inmunológico, que en el estrés<sup>2</sup>. La depresión cursa con activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, elevados niveles de PG E2 y en el sistema inmunológico se describen alteraciones similares a las que produce el estrés, sobre todo liberación espontánea de IL-1, IL-6 e inmunodesviación TH2<sup>17</sup>.

Los órganos linfoides están extensamente inervados por fibras adrenérgicas que pueden liberar norepinefrina y neuropéptido Y, lo cual puede afectar la respuesta inmune por acción en los receptores adrenérgicos alfa y beta y del neuropéptido Y. Las catecolaminas producidas por el sistema nervioso simpático juegan un importante papel en la regulación de respuesta inmune. Los macrófagos son una fuente importante de citocinas proinflamatorias que expresan altos niveles de receptores beta 2 adrenérgicos y median la acción de la adrenalina y noradrenalina<sup>18</sup>. El estrés social produce cambios inmunológicos, en parte por la activación del sistema nervioso simpático<sup>19</sup>. La sobrerregulación del adrenergico receptor  $\alpha$  1 se ha observado en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas asociado a catecolaminas<sup>20</sup>. En las mujeres adolescentes con fatiga se han observado mayores niveles de cortisol, de citocinas pro-inflamatorias, de proteína c reactiva y una mayor sensibilidad en los receptores para glucocorticoides<sup>21</sup>.

Este enigmático y fascinante campo de investigación ha tenido importantes desarrollos en la última década y ha generado conocimientos útiles para planificar acciones para la prevención, la curación y la rehabilitación en la práctica clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Schneiderman N, Ironson G, Siegel SD. Stress and health: psychological, behavioral, and biological determinants. *Annu Rev Clin Psychol.* 2005; 1:607-28.
2. O'Mahony, Palder SB, Mannick JA, *et al.* Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *J Trauma* 1984; 24: 869-875.
3. Abraham E. Host defense abnormalities after hemorrhage, trauma, and burns. *Critic Care Med* 1989; 17: 934-939.
4. Marshal GD, Agarwal SK, Lloyd C, *et al.* Cytokine dysregulation associated with exam stress in healthy medical students. *Brain Behav Immun* 1998; 19: 297-307.
5. Miller AH. Neuroendocrine and immune system interactions in stress and depression. *Psychiatr Clin North Am* 1998; 21: 443-463.
6. Bushe-Kirsdbaum N. Preliminary evidence for herpes labialis recurrence following experimentally induced-disgust. *Psychother Psychosom* 2001; 70: 86-89.
7. Miller ES, Klínger JC, Akin C, *et al.* Inhibition of murine splenic T lymphocyte proliferation by 2-deoxy-d-glucose-induced metabolic stress. *J Neuroimmunol* 1994; 52: 165-173.
8. Stowe RP, Pierson DL, Feeback DL, *et al.* Stress induced reactivation of Epstein Barr virus in astronauts. *Neuroimmunomodulation* 2000; 8: 51-85.
9. Fitzgerald L. Exercise and the immune sytem. *Immunol Today* 1998; 9: 337-338.
10. Tingate TR, Lugg DJ, Muller HK, Stowe RP, Pierson DL. Antartic isolation: immune and viral studies. *Immunol Cell Biol* 1997; 75: 275-283.
11. Kawamura M. Suppression of cellular immunity in men with a past history of post-traumatic disorder. *Am J Psychol* 2000; 158: 484-486.
12. Nuckolls K, Kaplan BH, Cassel J. Psychosocial assets, life crisis and the prognosis of pregnancy. *Am J Epidemiol* 1972; 95 (5):431-41.
13. Goto S. Analysis of Th1 and Th2 cytokine production by peripheral blood mononuclear cells as a parameter of immunological dysfunction in advanced cancer patients. *Cancer Immunol Immunoth* 1999; 48: 435-449.
14. Wilder RL, Elenkov IJ. Hormonal regulation of tumor necrosis factor-- $\alpha$ , IL-12 and IL-10 production by activated macrophages. A disease-modifying mechanism in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus ? *Ann NY Acad Sci* 1999; 876: 14-31.

15. Sugita Y, Zhao B, Shankar P, *et al.* CNS interleukine 13 (IL-3) expression in antisense IL-3 trasgenic mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58: 480-486.
16. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, *et al.* Inflammation, obesity, stress, and coronary hearth disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209-214.
17. Licinio J, Wong ML. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neurodegeneration. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 317-321.
18. Grebe K, Hickman H, Bennik J, Yewdell J. The sympatethic nervous system influences anti-influenza immunity. Abstract. Page 41. 15th Annual meeting The psychoneuroinmunology research society. Madison, WI, USA, 2008.
19. Hanke M, Bailey M, Powell N, Stiner L, Sheridan J. Beta-2 adrenergic blockade decreases the immunomodulatory effects of social diruption stress. Abstract. Page 41. 15th Annual meeting The psychoneuroinmunology research society. Madison, WI, USA, 2008.
20. Liatis AI, Millar AH, Mletzko TM, Heim CM, Bonsal R, Pace TW. Increased stress-induced plasma IL6 responses in male depressed patients with increased early life stress: role of catecholamines. Abstract. Page 52. 15th Annual meeting The psychoneuroinmunology research society. Madison, WI, USA, 2008.
21. Heijnen C, Wolbek M, Dornen L, Kavelaars A. Fatigue in adolescent girls: a psychoneuroimmunology approach. Abstract. Pp 43. 15th Annual meeting The psychoneuroinmunology research society. Madison, WI, USA, 2008.