

CAPÍTULO IX

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y ESTRÉS

Julián A. Herrera., M.D.

El estrés es un mecanismo de alerta para el organismo. Cuando alcanza niveles muy elevados o se vuelve crónico tiene un efecto negativo sobre el sistema cardiovascular, pues ayuda a desarrollar aterosclerosis e isquemia coronaria. Los factores de riesgo psicosociales secundan el desarrollo de la aterosclerosis e isquemia coronaria e incrementan sus consecuencias clínicas con trastornos del ritmo cardíaco, aumento en la agregación plaquetaria y en la viscosidad sanguínea principalmente por hemoconcentración, disfunción endotelial y vasoconstricción¹. Los factores de riesgo psicosociales que más se han asociado con enfermedad cardiovascular son la ansiedad, la depresión, la personalidad tipo A, el aislamiento social y el estrés crónico^{1,2}. La depresión incrementa los niveles de proteína c reactiva, los cuales se han visto acrecentados en pacientes con insuficiencia cardíaca e inflamación³.

El estrés psicosocial aumenta conductas que no son buenas para la salud cardiovascular, como el tener una dieta inapropiada o fumar en exceso con elevación de la agregación plaquetaria². El estrés psicosocial en seres humanos activa el sistema nervioso simpático y produce taquicardia e hipertensión arterial; en animales experimentales acelera el desarrollo de aterosclerosis carotídea y coronaria. En la mayoría de experimentos el estrés psicosocial ha desencadenado disfunción endotelial transitoria² que interfiere con la producción del óxido nítrico, prostaglandinas vasodilatadoras y con la agregación plaquetaria.

El estrés psicosocial aumenta la liberación de hormona liberadora corticotrópica (ACTH)³. Por su parte, el receptor corticotrópico tipo II estimula la liberación de endotelina tipo I sin afectar la liberación de óxido nítrico⁴. La disfunción endotelial transitoria producida por estrés agudo y la ACTH tienen un papel básico en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular⁴. Las interrelaciones entre el endotelio vascular, la actividad plaquetaria y la serotonina son uno de los campos de investigación más importantes en esta área hoy en día⁵, cuando el estrés psicosocial juega un papel clave en la génesis de la enfermedad coronaria.

La depresión crónica generalmente asintomática es bastante común con el paso de los años siendo más frecuente en mujeres que en hombres, suele asociarse con la disfunción endotelial, inflamación, anormalidades metabólicas y hematológicas y con el incremento de la actividad del sistema nervioso simpático⁶. Un estudio realizado con 245 mujeres afroamericanas evaluó la correlación entre los factores psicosociales y los niveles de la presión arterial. Se observó que las mujeres que tenían los más altos niveles de estrés y los más bajos niveles de soporte psicosocial mostraron los más altos niveles de depresión y de presión arterial diastólica.

En los pacientes con depresión crónica, el hábito de fumar es más frecuente con una tendencia a consumir menos frutas y menos vegetales. La depresión es el mediador entre el estrés y las cifras de presión arterial diastólica⁶, lo cual explica que los pacientes con síntomas depresivos tengan aumentados los niveles de serotonina con un conocido efecto vasoconstrictor⁷. La depresión hace que los pacientes colaboren menos con el tratamiento; aquellos que sufrieron un primer infarto agudo de miocardio con depresión grave tuvieron en los seis meses siguientes una tasa de mortalidad cinco veces mayor con respecto a los pacientes que tenían menores niveles de depresión o que no estaban deprimidos, lo cual se debe a que la depresión aumenta la probabilidad de presentar arritmias cardíacas⁸.

El síndrome metabólico cursa con hipertensión arterial, aumento del colesterol con predominio de bajos niveles de la lipoproteína de alta densidad (HDL), una intolerancia a los carbohidratos y un aumento del perímetro abdominal. El síndrome metabólico es más frecuente en poblaciones de bajo nivel socioeconómico, por diferencias en la dieta y en la actividad física. Los factores psicosociales elevan el riesgo del síndrome metabólico por la activación del sistema neuroendocrino. Altos niveles de glucocorticoides promueven el depósito de grasa visceral en los tejidos subcutáneos grasos.

Los adipositos de la grasa abdominal secretan citocinas proinflamatorias consideradas como las mayores responsables de la oxidación y el daño celular⁹. Con el incremento del índice de masa corporal el estrés reduce la capacidad de los glucocorticoides para inhibir la respuesta inflamatoria en el hombre lo cual eleva el riesgo cardiovascular¹⁰.

La angina de pecho es la manifestación clínica de la isquemia coronaria que se hace evidente con el esfuerzo físico cuando el aporte de oxígeno es insuficiente con relación a las necesidades de oxígeno por el miocardio. La manifestación clínica es un dolor típicamente opresivo en la región retro-esternal que cede con el reposo cuando se restablece el equilibrio entre el aporte de oxígeno con respecto a las demandas. La isquemia coronaria se produce por estrechamiento progresivo del calibre del vaso por formación de placa aterosclerótica. Hasta la década de los ochenta el estudio de esta enfermedad fue restringido a los factores de riesgo exclusivamente biológicos (hipertensión arterial, hiperlipidemia, obesidad, hábito de fumar, vida sedentaria) y al estrés se le había dado hasta ese entonces un papel secundario. En 1984, Medalie, médico familiar investigador, reportó los resultados de un estudio en el que se evaluaron factores de riesgo biomédicos (cardiovasculares) y factores psicosociales. Para ello se midió de manera prospectiva a cinco años el desarrollo de angina de pecho en 10.059 hombres israelíes mayores de cuarenta años. Luego completó el seguimiento hasta veintitrés años para evaluar la mortalidad cardiovascular. Mediante regresión logística para controlar variables de confusión se demostró cómo el alto estrés acompañado de bajo soporte social de la pareja incrementaba la incidencia de angina de pecho hasta un 29%, lo cual demostró que el riesgo psicosocial era un factor de riesgo independiente para la enfermedad coronaria¹¹. El estudio de seguimiento a largo plazo confirmó que la hipertensión arterial es una variable de riesgo independiente para la mortalidad cardiovascular y que la hiperlipidemia era una variable de riesgo independiente para angina de pecho y para mortalidad cardiovascular¹². Por su parte, el estrés y el soporte social no fueron asociados con mortalidad cardiovascular a largo plazo¹², pero sí se asociaron estrechamente con la aparición de angina de pecho. Un estudio prospectivo realizado en Suecia reveló que los factores de estrés personal, familiar y social aumentaron en tres veces la mortalidad cardiovascular en aquellas personas que carecían de una red de apoyo social (esposa, familia, amigos) lo cual no fue observado en personas que contaban con dicha red¹³.

En pacientes que han tenido un primer ataque cardíaco y continúan con una conducta agresiva en sus relaciones interpersonales se aumenta el riesgo de nuevos ataques cardíacos. Se sabe que después de un episodio de ira la posibilidad de un ataque cardíaco continúa hasta dos horas después¹⁴, lo cual puede ser explicado en parte porque el estado de ira desciende la fracción de eyección entre un 5% y un 7%. Un estudio que evaluó la mortalidad a los cincuenta años con respecto a los niveles de hostilidad de estudiantes de medicina reveló que aquellos con mayores niveles de agresividad tuvieron una tasa de mortalidad siete veces mayor que quienes tenían niveles bajos de hostilidad o no eran hostiles en la universidad¹⁵. La represión de la rabia eleva la presión arterial. Por eso se piensa que lo importante es que la agresividad y la hostilidad no se conviertan en algo crónico y en este punto el médico de atención primaria y el equipo de salud juegan un papel importante puesto que hay evidencia que la reducción de la agresividad y de la rabia, en los hombres, disminuye hasta un 44% la incidencia de nuevos ataques cardíacos. La confianza es un antídoto eficaz contra la irritabilidad.

El estrés psicosocial se identificó como un factor de riesgo independiente con respecto a la mortalidad por enfermedad cerebrovascular al ajustar variables de confusión¹² específicamente el estrés familiar (HR= 1.34 IC 95% 1.04-1.72) y la ausencia de soporte social (HR= 1.20 IC 95% 1.27 IC 95% 1.03-1.37)¹⁶.

El modelo biopsicosocial ha sido uno de los fundamentos para la práctica de la medicina familiar, soportado no solamente por la experiencia clínica sino por los estudios epidemiológicos, por la explicación psicofisiológica o fisiopatológica apoyada en la biología molecular. La angina de pecho es el ejemplo que validó inicialmente este modelo¹¹. En esta enfermedad interactúan factores biológicos, psicológicos y socioculturales que facilitan su desarrollo por intermedio de procesos moleculares que llevan a disfunción endotelial⁵.

En Colombia tenemos el modelo biopsicosocial para la reducción de la morbilidad y la mortalidad materna y perinatal. Desde la década de los años ochenta con estudios descriptivos y de casos y controles se evaluó el efecto del estrés psicosocial sobre la morbilidad y la mortalidad materna y perinatal observando en la embarazada que la interacción del riesgo biológico con el psicosocial (ansiedad con falta de apoyo social) aumentaba en un 50% el poder de predicción con respecto a la evaluación aislada del

riesgo biológico¹⁷, lo cual fue más evidente para preeclampsia¹⁸ y para bajo peso al nacer¹⁹. En la década de los noventa se construyó un modelo biopsicosocial para la embarazada, que fue evaluado inicialmente en 778 mujeres en control prenatal en un hospital nivel II en el norte del departamento del Cauca. Se describió por primera vez el modelo biopsicosocial para embarazadas en Colombia^{20,21}. Luego se hizo un estudio de validación que incluyó 15.432 embarazadas en la región occidental de Colombia (siete departamentos), lo que permitió observar que la identificación del riesgo biológico y social con la respectiva intervención de los riesgos de manera integral reducía la mortalidad materna y perinatal en la población obstétrica más vulnerable de Colombia, puesto que eran las pacientes con seguridad social del Estado por su pobreza extrema²² (Mortalidad materna con el modelo = 34.2×10^3 nacidos vivos. Mortalidad materna sin el modelo = 74.2×10^3 nacidos vivos).

El modelo biopsicosocial fue validado inicialmente en Colombia y América Latina¹⁸⁻²¹ y posteriormente en los países asiáticos²³⁻²⁵. Se demostró cómo el desarrollo y la reducción de riesgo de preeclampsia pueden ser explicados por este modelo que hace parte desde 1998 de la política nacional de salud sexual y reproductiva en Colombia²⁶ ratificada en el Plan Nacional de Salud Pública desde 2007. La interacción de factores biológicos, psicológicos y socioculturales facilita la génesis de esta grave enfermedad por la vía de la disfunción endotelial. Tener en cuenta estos factores para su prevención de manera integral ha demostrado su beneficio¹⁹⁻²¹⁻²⁶. Al igual que para la angina de pecho en el tema cardiovascular, estos estudios en la mujer embarazada también validan el modelo biopsicosocial.

Una de las inmunoglobulinas de más bajo peso molecular es la de tipo E y se le conoce como la gran hipócrita de las inmunoglobulinas porque con tan poco peso molecular puede producir desde una leve rasquiña hasta la muerte. Normalmente hay una producción fisiológica de IgE que se mantiene reprimida por los linfocitos T supresores con unos niveles circulantes fisiológicos de IgE en los adultos no mayores de 200 kU/L. Hay condiciones que aumentan sus niveles como la desnutrición, algunos parásitos intestinales y la alergia. Las situaciones de estrés psicosocial pueden aumentar los niveles de IgE de manera importante por su efecto sobre la relación linfocitos T ayudadores/supresores. En 1992 reportamos cómo el estrés familiar aumenta la IgE en pacientes con rinitis alérgica y asma, lo cual altera su capacidad de respuesta inmune específica para

la *giardia lamblia*²⁷. Es interesante observar cómo los factores de estrés psicosocial pueden alterar la capacidad de respuesta inmune al favorecer la presencia de un parásito que se ha asociado con mala nutrición infantil.

Se ha sugerido que la IgE es mediadora de la activación plaquetaria y de vasoconstricción²⁸. En un estudio que incluyó 578 pacientes mayores de 40 años que habían tenido infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, o compromiso vascular periférico, los promedios de IgE plasmática estuvieron entre un 78% y un 164% más altos que los pacientes normales. Se demostró que los niveles plasmáticos de IgE fueron un factor independiente asociado al riesgo cardiovascular sólo en hombres ($p= 0.03$)²⁸, después de controlar las variables de confusión mediante regresión logística. Un estudio de seguimiento de nueve años observó que los niveles de Ig E fueron asociados a síndrome coronario agudo en hombres, pero no fueron asociados con infarto agudo de miocardio²⁹. Otro estudio reveló niveles de IgE significativamente más altos en pacientes con angina de pecho inestable o con infarto agudo del miocardio con relación a pacientes con angina de pecho estable o pacientes sanos³⁰. Varios estudios han observado incrementos de la IgE días después del episodio del infarto agudo de miocardio con disminución gradual³¹⁻³³. Todos estos estudios demuestran que la Ig E es un mediador en la respuesta aguda inflamatoria en la enfermedad coronaria. Incluso algunos autores han postulado que los mastocitos podrían estar involucrados en la estabilidad de la placa ateromatosa³³.

La aterosclerosis y la preeclampsia son enfermedades paralelas. Ambas son multifactoriales, comparten factores de riesgo (obesidad, anormalidad de los lípidos, aumento de la homocisteína), tienen cambios bioquímicos similares (altos niveles de triglicéridos, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL), tienen como vía común la disfunción endotelial y están asociadas con el estrés³⁴ y con altos niveles de IgE³⁵. Por esto los programas preventivos que han sido exitosos en reducir la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por preeclampsia han incluido todos estos factores en su conjunto y no de manera fragmentada e individual, porque se ha partido de la premisa de que ambas son enfermedades multifactoriales.

Es reconocido que el estrés psicosocial, al activar el sistema simpático aumenta los niveles de presión arterial. Sin embargo, la asociación entre el estrés psicosocial y la preeclampsia parece más relacionada con la depresión inmunológica producida por el estrés^{34,35} que con la actividad del sistema nervioso simpático. Se sabe que existen receptores específicos para

catecolaminas en los linfocitos CD4 que inhiben su acción, además del efecto inmunosupresor al activarse el eje hipotálamo-hipófisis suprarrenal por la liberación de los glucocorticoides. Se sabe que la preeclampsia es una enfermedad que solo se presenta en la especie humana, no en los animales. Sin embargo, se ha reproducido experimentalmente en animales gestantes sometidos a estrés³⁴. Durante el embarazo los niveles de IgE no presentan cambios con respecto al desarrollo de preeclampsia³⁶. Sin embargo, una vez se desarrolla la enfermedad se observan niveles mucho más altos, en comparación con las mujeres embarazadas que permanecen normotensas³⁶. Todos estos estudios demuestran que la IgE es un mediador en la respuesta aguda inflamatoria en la preeclampsia y en el infarto agudo de miocardio.

La importancia de la investigación en este campo es que despierta el interés de los profesionales de la salud al mirar estas patologías de manera integral para un trabajo interdisciplinario, sobre todo en los campos de la prevención⁵. Los factores de riesgo biopsicosocial han probado tener una influencia directa en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular así como en el estilo de vida y algunas conductas¹. La intervención psicosocial, en conjunto con los programas de rehabilitación cardíaca, ha demostrado reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular¹. Los factores de riesgo biopsicosocial han probado tener una influencia directa en la fisiopatología de la preeclampsia^{17-19, 23, 26}. La intervención de los factores de riesgo obstétrico, en conjunto con los factores de riesgo psicosocial con la aplicación de un modelo biopsicosocial, han demostrado reducir la morbilidad y mortalidad materna por preeclampsia^{21,26,37} lo cual validó igualmente el modelo biopsicosocial en el riesgo materno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saner H. Stress and cardiovascular risk factor. *Ther Umsch* 2005; 62:597-602.
2. Rozansky A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychosocial factor on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999; 99:2192-217.
3. Mills PJ, Linke S, Hong S, Redwine L, Dimsdale J, Rutledge T, Greenberg B. Predictors of depressed mood in hearth failure. 15th Annual meeting. The psychoneuroimmunology research society. Abstract. Page 56. Madison, WI, USA, 2008.
4. Wilbert-Lampen U, Trapp A, Modrizk M, Fieder B, Starube F, Plasse A. Effects of corticotropin-releasing hormone (CRH) on endothelin-1 and NO release, mediated by CRH receptor subtype R2: a potential link between stress and endothelial dysfunction? *J. Psychosom Res* 2006; 61:453-60.
5. Hornstein C. Stress, anxiety and cardiovascular disease: an interdisciplinary approach. *Vertex* 2004; 15 S1:21-31.
6. Artinian NT, Washington OG, Flack JM, Hockman EM, Jen KL. Depression, stress, and blood pressure in urban African-American women. *Prog Cardiovasc Nurs* 2006; 21:68-75.
7. Lenoir H, Lacombe JM, Dufouil C, Ducimetière P, Hanon O, Ritchie K et al. Relationship between blood pressure and depression in the elderly. The Three-City Study. *J Hypertens*. 2008 26(9):1765-1772.
8. Frasure Smith N. Depression after myocardial infarction. *JAMA* Oct 1993.
9. Abraham NG, Brunner EJ, Eriksson JW, Robertson RP. Metabolic syndrome: psychosocial, neuroendocrine, and classical risk factor in type 2 diabetes. *Ann NY Acad Sci* 2007;1113:256-75.
10. Wirtz H Petra, Ehlert U, Emini L, Suter T. With increased body mass index (BMI) mental stress reduces the capacity of glucocorticoids to suppress inflammatory cytokine production in men. Abstract. Pag 76. 15TH Annual meeting of The Psychoneuroimmunology research society. Madison, WI, USA, 2008.
11. Medalie JH. Angina pectoris: a validation of the biopsychosocial model. *J Fam Pract* 1990; 20:273-80.
12. Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Factors predictive of long-term coronary heart disease mortality among 10.059 male Israeli civil servants and municipal employees. A 23-year mortality follow-up in the Israeli Ischemic Heart Disease Study. *Cardiology* 1993; 82: 100-21.
13. Rosengren A, Orth-Gomer K, Wedel H, Wilhelmsen L. Stressful life events, social support and mortality in men born in 1933. *BMJ*. 1993 Oct 30;307(6912):1102-5.

14. McEwen B, Stellar E. Stress and individual mechanisms leading to disease. *Archives of Internal Medicine* 1993; 153(18):2093-101.
15. Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, Mulry RP, Tofler GH, Jacobs SC et al. Triggering of myocardial infarction onset by episodes of anger. Determinants of myocardial infarction onset study investigators. *Circulation* 1995; 92 (7): 1720-5.
16. Tanne D, Goldobourt U, Medalie JH. Perceived family difficulties and prediction of 23-year stroke mortality among middle-aged men. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18:277-82.
17. Herrera JA, Hurtado H, Cáceres D. Antepartum biopsychosocial risk and perinatal outcome. *Fam Pract Res J* 1992; 12: 391-399.
18. Herrera JA, Alvarado JP & Restrepo W. Riesgo biopsicosocial prenatal y preeclampsia. *Atenc Primaria* 1995; 16:9,552-55.
19. Herrera JA Salmerón B., Hurtado H. The biopsychosocial risk assessment and the low birthweight. *Soc Sci Med* 1997; 44:8, 1107-14.
20. Herrera JA. La mortalidad perinatal y el modelo biopsicosocial. *Medicina Fam* 1993; 4:98.
21. Herrera JA, Cáceres, D & Hurtado, H. Aplicación de un modelo biopsicosocial en la predicción de complicaciones perinatales. *Med Fam* 1994; 6: 42-46.
22. Herrera JA, Chaudhuri G., C, López-Jaramillo P. Is infection a major risk to preeclampsia? *Hypoth Med* 2001; 57: 3, 393-7.
23. Herrera JA, Erscheng G, Shahabuddin AKM *et al.* Riesgo biopsicosocial en la predicción de las complicaciones maternas y perinatales en países asiáticos 2002-2003. *Colombia Med* 2006, 37 (1S): 1-8.
24. Herrera JA, Shahabuddin AKM, Ersheng G , Wei Y, García R, López- Jaramillo P. Calcium plus linoleic acid therapy for pregnancy-induced hypertension. *Int J Obstet Gynecol* 2005. 91: 221-227.
25. Herrera JA, Arevalo-Herrera M, Shahabuddin AKM, Ersheng G , Herrera S, García R, López- Jaramillo P. Calcium and conjugated linoleic acid reduces pregnancy-induced hypertension and decreases intracellular calcium in lymphocytes. *Am J Hypert* 2006; 19:381-87.
26. Ministerio de la Salud. Aplicación de un modelo biopsicosocial para la reducción de la morbilidad y mortalidad materna y perinatal en Colombia. Segunda edición, 2001. Editorial Trazo Digital Editores Ltda. Bogotá.
27. Herrera JA, Herrera S & Arévalo M. Stress and lambliasis in patients with respiratory allergic disease. *Stress Med* 1992; 8:105-110.
28. Criqui MH, Lee ER, Hamburguer RN, Klauber MR, Coughlin SS. IgE and cardiovascular disease. Results from a population-based study. *Am J Med* 1987; 82:964-8.
29. Langer Rd, Criqui MH, Feigelson HS, McCann TJ, Hamburger RN. IgE predicts future nonfatal myocardial infarction in men. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:203-9.

30. Korksmaz ME, Oto A, Saraclar Y, Oram E, Oram A, Ugurlu S et al. Levels of Ig E in the serum of patients with coronary artery disease. In *J Cardiol* 1991; 31:199-204.
31. Buyukberber S, Sencan O, Buyukberber N, Tuncer C, Akyol O, Turgay M *et al.* Serum immunoglobuline E (Ig E) levels after myocardial infarction. *Acta Cardiol* 1997; 52:335-45.
32. Petrasová D, Kollár J, Lacková V, Hijová E. Immunoglobulin E and acute myocardial infarct. *Vnitr Lek* 1993; 39:559-63.
33. Erdogan O, Gul C, Altun A, Ozbay G. Increased immunoglobulin E response in acute coronary síndromes. *Angiology* 2003; 54:73-9.
34. Takiuti NH, Kahhale S, Zugaib M. Stress in pregnancy: a new Wistar rat model for human preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186 (3):544-50.
35. Esklid A, Nilsen TI, Jeansson S, Jenum PA, Vatten LJ. Serum levels of immunoglobulin E and the subsequent risk of preeclampsia: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 373-6.
36. Alanen A. Serum IgE and smooth muscle antibodies in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63:581-2.
37. Herrera Julián A., Cáceres Delcy, Gracia Beatriz, Contreras Adolfo, Herrera Rodolfo. Aplicación de un modelo Biopsicosocial para la reducción de Morbilidad y Mortalidad Materno y Perinatal en Colombia. Resultados finales. Programa Editorial Universidad del Valle 3ª edición Cali, 2009.