

Efecto de la Psicoterapia Cognitiva en la regulación del Sistema Cortico-Límbico-Hipotálamo-Hipófiso-Adrenal en pacientes con Estrés Crónico

Gustavo E. Tafet y Diego J. Feder

Departamento de Psiquiatría y Neurociencias, Universidad Maimónides,
Hidalgo 775, Buenos Aires (1405), Argentina
psychiatry@maimonides.edu

Resumen

Se ha demostrado ampliamente, tanto a nivel neurobiológico como psicológico, la asociación entre el estrés crónico y el origen y desarrollo de cuadros depresivos. En ese sentido, numerosos estudios han demostrado que la activación sostenida y prolongada de los sistemas de respuesta al estrés produce la alteración de los circuitos de control del sistema cortico-límbico-hipotálamo-hipófiso-adrenal. Dicha alteración, con el consiguiente aumento en los niveles de cortisol, ha sido ampliamente descrita en condiciones de estrés crónico y depresión. Se ha demostrado la eficacia de diversos abordajes psicoterapéuticos en el tratamiento de dichos trastornos, donde se destaca la psicoterapia cognitiva, ya sea por si sola o en combinación con psicofarmacoterapia. En investigaciones recientes hemos observado que un grupo de pacientes con estrés crónico, quienes además presentaban elevados niveles de cortisol, respondieron favorablemente a la psicoterapia cognitiva normalizando sus niveles de cortisol en conjunto con su mejoría clínica. De esta manera, nuestras investigaciones constituyen una demostración del efecto benéfico de un abordaje psicoterapéutico, tanto a nivel psicológico como biológico.

Palabras Clave:

Psicoterapia Cognitiva, Cortisol, Ansiedad, Estrés

Abstract

The association between chronic stress and depression has been demonstrated at the psychological and neurobiological levels. Furthermore, several studies have demonstrated that sustained and prolonged activation of the stress system may produce an altered response of the cortico-lymbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis, with the consequent increase in cortisol levels, as it has been observed in chronic stress as well as in depression. It has been demonstrated the efficacy of different psychotherapies in both conditions, such as cognitive therapy (CT), alone or combined with psychopharmacotherapy. In a recent research we studied the efficacy of CT in a group of patients with chronic stress, who also presented increased levels of cortisol. Accordingly, a significant improvement at the clinical level, as it was reflected in HAM-A scores, along with significant changes in plasma cortisol levels, were observed after completion of treatment with CT. These observations contribute to demonstrate that the effect of certain psychotherapeutic approaches may be observed at both psychological and biological levels.

Keywords:

Cognitive Therapy, Cortisol, Anxiety, Stress

Introducción

El estrés psicosocial es una situación habitual en la vida de toda persona, ante la cual el organismo reacciona con una respuesta adaptativa. Dicha respuesta es un proceso dinámico que incluye la percepción de estímulos ambientales, su procesamiento y evaluación, la atribución de un cierto tono emocional, y la activación de respuestas neurales y neuroendocrinas, que se desencadenan como dos oleadas sucesivas ante la presencia del estímulo. La primera involucra la liberación de noradrenalina a nivel del sistema nervioso central (SNC) y la activación del sistema nervioso autónomo (SNA), en especial el sistema simpático, con la consecuente producción de adrenalina por parte de la medula suprarrenal y su liberación a nivel periférico. La segunda implica la activación de estructuras límbicas, particularmente la amígdala y el hipocampo, que a su vez regulan la activación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HPA), con la consecuente síntesis y liberación de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) a nivel hipotalámico, de corticotrofina (ACTH) a nivel hipofisario, y de glucocorticoides, particularmente cortisol, a nivel de la corteza suprarrenal [1]. Los diferentes aspectos de la respuesta adaptativa dependen de numerosos factores, incluyendo características propias del estímulo, también llamado factor de estrés o “estresor”, y de los recursos propios del sujeto, los cuales a su vez determinan la evaluación subjetiva y las posibles estrategias de afrontamiento [2]. Este proceso estaría orientado a promover una respuesta adecuada ante situaciones de estrés concretas y específicas, como en el caso del estrés agudo, de manera que su activación crónica puede provocar diversas alteraciones fisisiológicas. En ese sentido, una situación de estrés que se mantenga de manera sostenida y prolongada, donde los factores sean percibidos como indeseables, impredecibles o

incontrolables, puede conducir a una activación persistente del sistema de respuesta al estrés, con la consecuente alteración de los circuitos de control de los sistemas involucrados. Esto resulta evidente en el caso del eje HPA, donde se produce la alteración de los circuitos de retroalimentación negativa mediados principalmente por el propio cortisol, llevando en última instancia a un aumento persistente y sostenido del mismo. Por lo tanto, el estrés crónico, producido por la exposición prolongada y sostenida ante diversos factores de estrés, percibidos como indeseables o inevitables, junto con la incapacidad para afrontar la situación, o la percepción subjetiva de dicha incapacidad o de pérdida de la controlabilidad, puede conducir a la activación persistente del eje HPA [3]. De esta manera, la actividad normal del eje HPA, caracterizada por un ritmo circadiano con picos matutinos y marcados descensos vespertinos, se altera en situaciones de estrés crónico [4], resultando en un aumento sostenido de los niveles de cortisol [5]. Dicha alteración se expresa en un aplanamiento de la curva circadiana, debido al aumento sostenido de los niveles vespertinos, y discretos cambios en los niveles matutinos [6]. Esta activación sostenida, con el consiguiente aumento en los niveles de cortisol, ha sido ampliamente descrita en diferentes condiciones clínicas, tales como los trastornos de ansiedad y la depresión [7, 8]. En ese sentido, se ha demostrado una asociación altamente significativa entre el estrés crónico y la depresión, en la cual el aumento sostenido del cortisol representa uno de los marcadores biológicos más consistentes y mejor estudiados en ambos síndromes.

Estrés crónico y depresión

Varios autores han postulado que dicho aumento en los niveles de cortisol estaría involucrado en los mecanismos moleculares que subyacen a la relación entre ambos cuadros

clínicos [9, 10]. A nivel molecular, el cortisol actúa mediante la unión a receptores de tipo mineralocorticoide (*mineralocorticoid receptor*, MR) y de tipo glucocorticoide (*glucocorticoid receptor*, GR), los cuales pertenecen a una familia de factores de transcripción. En presencia de cortisol se constituye un complejo hormona-receptor, a partir del cual estos receptores sufren un cambio conformacional que les permita interactuar con un sitio de consenso específico (*glucocorticoid response element*, GRE), en la región reguladora de ciertos genes. De esta manera, el complejo hormona-receptor, constituido por cortisol y GR, puede regular la expresión de diversos genes, algunos de ellos involucrados en procesos de neurotransmisión. En ese sentido, se ha demostrado que el cortisol puede estimular la recaptación de serotonina, exactamente lo opuesto al efecto producido por los antidepresivos que inhiben este proceso, indirectamente por medio de la activación transcripcional del gen del transportador de serotonina [10]. De esta manera, así como el sistema endocrino es regulado por el SNC, este recibe información, y a su vez puede resultar afectado por el sistema endocrino. Esta interacción recíproca entre ambos sistemas provee una explicación acerca de cómo las emociones y los procesos cognitivos pueden afectar la regulación del sistema endocrino, tal como se observa en el estrés crónico. Dado que la hiperactividad del eje HPA representa un posible eslabón en la cadena de eventos moleculares que vincula al estrés crónico con el origen y desarrollo de la depresión, las personas con estrés crónico, que además presenten elevados niveles de cortisol, podrían presentar una mayor vulnerabilidad para desarrollar cuadros depresivos, en el caso de persistir la situación de estrés y de no mediar ningún tipo de tratamiento.

**Psicoterapia Cognitiva y
Psiconeuroendocrinología**

Existen numerosos trabajos que demuestran la eficacia de diferentes abordajes psicoterapéuticos en el tratamiento de los trastornos de ansiedad y del ánimo. Entre ellos se destacan los estudios realizados con psicoterapia cognitiva (PC) en el tratamiento de pacientes con depresión o trastornos de ansiedad [11], demostrando su eficacia, por sí misma o en combinación con psicofarmacoterapia, en el tratamiento de la depresión, así como también en los trastornos de ansiedad, como el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) [12, 13]. Se ha demostrado ampliamente la correlación entre los síntomas psicológicos y las manifestaciones somáticas que presentan los pacientes con estrés crónico, así como también se ha descrito la buena evolución que presentan dichos pacientes, en respuesta a una psicoterapia eficaz. De esta manera, la eficacia de la psicoterapia en el tratamiento del estrés crónico sería evidente no solo restableciendo el equilibrio emocional del paciente, lo cual puede ser comprobado en la mejoría clínica, sino también restableciendo las funciones somáticas afectadas en concordancia con la clínica, incluyendo los síntomas neurovegetativos como así también el desequilibrio del eje HPA. En función de esta hipótesis, nos propusimos investigar la eficacia de un abordaje psicoterapéutico, como es la PC, en el tratamiento de pacientes con estrés crónico, de acuerdo a parámetros psicológicos, observables en la clínica, y parámetros bioquímicos representativos de la función del eje HPA.

Con respecto a la definición de estrés crónico y sus criterios diagnósticos, el DSM IV define varios trastornos de ansiedad, incluyendo aquellos que se caracterizan por su curso crónico, entre los cuales se destaca el TAG. Este cuadro se caracteriza por un marcado estado de ansiedad y excesiva preocupación acerca de diferentes factores, lo cual representa una situación de considerable estrés, que además se sostiene durante un cierto periodo,

siendo por lo tanto un cuadro característico de estrés crónico [14]. Esto puede ocasionar la activación sostenida y prolongada del eje HPA, con el consiguiente incremento en los niveles de cortisol circulante, tal como hemos observado en un estudio en el cual numerosos pacientes con TAG presentaron elevados niveles de cortisol, similares a los registrados en pacientes con depresión mayor [14].

De esta manera, un grupo de pacientes con estrés crónico fueron seleccionados en el marco del programa de investigaciones sobre estrés, desarrollado en el Departamento de Psiquiatría de la Universidad Maimónides. Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron adecuadamente diagnosticados de acuerdo a los criterios del DSM IV para el TAG [15]. La severidad del cuadro presentado al momento de la consulta fue establecida de acuerdo a los síntomas relacionados con el cuadro de ansiedad, de acuerdo a la escala de Hamilton para Ansiedad (HAM-A). Con el propósito de evaluar la función del eje HPA, se tomaron muestras de sangre para evaluar los niveles de cortisol plasmático matutino y vespertino, al comienzo y al final del tratamiento. Los pacientes que adicionalmente requirieron del uso de psicofármacos, como así también el uso de corticoides, fueron excluidos del estudio. De esta manera, un total de 17 pacientes completaron el tratamiento con PC durante 24 semanas, a razón de una sesión semanal, al cabo del cual fueron nuevamente evaluados de acuerdo a los mismos parámetros. La investigación demostró que los pacientes que originalmente presentaban marcados niveles de ansiedad al momento de la consulta inicial, mostrando un promedio de 29,5 puntos según la escala HAM-A, habían disminuido notablemente dichos niveles al concluir el tratamiento, alcanzando un promedio de 10 puntos en la misma escala, lo cual además resultaba evidente en la observación clínica. De la misma manera, la evaluación del eje HPA demostró que, si bien los valores de cortisol

matutino no mostraban diferencias significativas, ya que este permanecía dentro de los valores normales en ambos casos, los niveles de cortisol vespertino, inicialmente elevados al momento de la consulta, habían disminuido significativamente luego del tratamiento, desde un promedio de 14,6 ng/dl al comienzo, alcanzando un promedio de 7,9 ng/dl al finalizar el tratamiento [16]. Para la evaluación del cortisol plasmático se tomó como parámetro normal un valor entre 2-9 ng/dl [17]. Los resultados observados en nuestro trabajo son coherentes con aquellos observados por otros investigadores [12, 13], y demuestran además la eficacia de un abordaje psicoterapéutico en pacientes con estrés crónico, evidenciada en la clínica y a la vez sustentada por parámetros psicológicos y biológicos [16].

Psico-educación y Psico-plasticidad

Se ha postulado que la PC de los trastornos por estrés crónico se basa en el modelo cognitivo de vulnerabilidad [18], el cual refleja el balance entre la amenaza percibida y los recursos disponibles. De acuerdo a este modelo, la información acerca de diversos estímulos ambientales puede ser percibida como un factor de estrés, que a su vez se puede interpretar, de acuerdo a la evaluación cognitiva de cada sujeto, como una señal de alarma, peligro o potencial amenaza. La evaluación cognitiva contempla diversos aspectos pertinentes a los estímulos percibidos, como así también los recursos con que cuenta el sujeto para poder afrontar adecuadamente la supuesta amenaza. Cuando la evaluación cognitiva refleja un desequilibrio, en el cual los factores de estrés son percibidos como de excesiva amenaza, o los recursos disponibles son percibidos como insuficientes para poder afrontarlos, la sensación de vulnerabilidad puede derivar en estados emocionales de miedo y desesperanza, que a su vez generan sentimientos de ansiedad,

angustia, frustración, temor y preocupación, característicos de los cuadros de estrés crónico. Los efectos terapéuticos de la PC pueden explicarse como parte de las modificaciones producidas en el proceso de evaluación cognitiva. Esto incluye la percepción subjetiva de mejores posibilidades de afrontar la incertidumbre, la remodelación de esquemas disfuncionales, y el desarrollo de estrategias más efectivas orientadas a identificar creencias disfuncionales y controlar la angustia y la preocupación excesivas [19]. En ese sentido, se ha postulado que un aspecto característico de la angustia y la preocupación es precisamente la falta de control, lo que a su vez constituye un aspecto central del TAG [20], de manera que el efecto terapéutico observado en estos pacientes, puede ser interpretado como el resultado de una evaluación más adaptativa, que a su vez se traduce en una sensación de mayor control y mayor eficacia en las estrategias de afrontamiento.

De esta manera, los efectos terapéuticos de la PC pueden entenderse como parte de un proceso de psico-educación, en el cual el sujeto aprende a identificar la relación entre sus creencias disfuncionales, la influencia que ejercen en su evaluación cognitiva distorsionada, y los síntomas que se expresan en sus emociones y sus conductas mal-adaptativas. Como parte de este proceso psico-educativo, el sujeto aprende a desarmar los esquemas cognitivos disfuncionales para reemplazarlos por otros más adaptativos. Este proceso de aprendizaje supone la creación de

nuevos contenidos en la memoria de largo plazo, lo cual involucra eventos transcripcionales y la síntesis de nuevas proteínas como parte de un proceso de neuro-plasticidad. Dicho proceso de aprendizaje a nivel molecular tendría su correlato a nivel cognitivo, como una suerte de psico-plasticidad, que junto con la neuro-plasticidad garantizan la durabilidad de los efectos terapéuticos obtenidos.

Conclusiones

Los datos aportados por nuestra investigación, donde observamos claramente cómo un grupo de pacientes con estrés crónico, que además presentaban elevados niveles de cortisol, respondieron favorablemente a la PC normalizando sus niveles de cortisol en conjunto con su mejoría clínica, constituyen una demostración científica del efecto benéfico de un abordaje psicoterapéutico, tanto a nivel psicológico como biológico.

Dado que la psicoterapia por sí misma, como así también en combinación con psicofarmacoterapia, ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de pacientes con estrés crónico, se podría indicar su utilización, no solo en el tratamiento de pacientes con distintos cuadros por estrés, sino también como parte de una estrategia para el desarrollo de programas de prevención de otras condiciones vinculadas al estrés crónico, que a su vez también cursan con alteraciones del eje HPA, como es la depresión.

Referencias Bibliográficas

- 1 CHROUSOS, G. P., GOLD, P. W. (1992). The concepts of stress and stress system disorders. *JAMA*, 267, 1244-1252.
- 2 LAZARUS, R. S., FOLKMAN, S., (1984). *Stress, appraisal and coping*. New York: Springer.
- 3 HENRY, J. P., (1992). biological basis of the stress response. *Integrative Physiology and Behavioral Science*, 27, 66-83.

- 4 HALBREICH, U., ASNIS, G. M., SCHINDLEDECKER, R., ZUMOFF, B., SWAMI NATHAN, R., (1985). Cortisol secretion in endogenous depression. I. basal plasma levels. *Arch Gen Psychiatry*, 42, 904-908,
- 5 OTTENWELLER, J. E., NATELSON, B. H., PITMAN, D. L., DRASTAL, S. D., (1989). Adrenocortical and behavioral responses to repeated stressors: toward an animal model of chronic stress and stress-related mental illness. *Biological Psychiatry*, 26, 829-841.
- 5 CHROUSOS, G. P., GOLD, P. W., (1998). A healthy body in a healthy mind- and vice versa-The damaging power of uncontrollable stress. *J Clin Endocr Metabol*, 83(6), 1842-1845.
- 6 GOLD, P. W., GOODWIN, F. K., CHROUSOS, G. P., (1988). Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to neurobiology of stress (part I). *N Eng J Med*, 319(6), 348-353.
- 8 GOLD, P. W., GOODWIN, F. K., CHROUSOS, G. P., (1988). Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to neurobiology of stress (part II). *N Eng J Med*, 319(6), 413-420.
- 9 HOLSBOER F: The corticosteroid hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* (2000), 23:477-501.
- 10 TAFET, G. E., TOISTER-ACHITUV, M., SHINITZKY, M., (2001). Enhancement of serotonin uptake by cortisol: a possible link between stress and depression. *Cognitive, Affective, and Behavioral Neuroscience*, 1(1), 96-104.
- 11 BECK, A. T., RUSH, A. J., SHAW, B. F., EMERY, G., (1979). *Cognitive therapy of depression*. New York: Guilford Press.
- 12 BORKOVEC T. D, RUSCIO A. M., (2001). Psychotherapy for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 11:37-42
- 13 GORMAN, J. M., (2002). Treating generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*;63 Suppl 8:17-23.
- 14 TAFET, GE, IDOYAGA-VARGAS, VP, ROFFMAN, SS, ABULAFIA, DP, CALANDRIA, J, CHIOVETTA, A & SHINITZKY, M. (2001) Correlation between cortisol level and serotonin uptake in patients with chronic stress and depression. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience* 1(4):388-393
- 15 AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (1994), *Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th edition*, American Psychiatric Press, Washington DC
- 16 TAFET, GE, FEDER, DJ, ABULAFIA, DP & ROFFMAN, SS (2005). Regulation of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Activity in Response to Cognitive Therapy in Patient with Generalized Anxiety Disorder. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience* 5(1):37-40
- 17 SAPSE, A., (1997). Cortisol, high cortisol diseases and anticortisol therapy. *Psychoneuroendocrinology*, 22 (suppl. 1), S3-S10.
- 18 BECK, A. T., (1976). *Cognitive therapy and the emotional disorders*. New York: International Universities Press.
- 19 BUTLER, G., (1994). Treatment of worry in generalized anxiety disorder. In Davey, G. and Tallis, F. (Eds) *Worrying: Perspectives on theory, assessment and treatment*. pp. 209-228 Wiley, Chichester, UK.
- 20 WELLS A., BUTTLER G., (1997), Generalized anxiety disorder, in *Science and practice of cognitive behaviour therapy*. Edited by Clark DM and Fairburn CG. Oxford University Press, UK, pp 155-178