Artículo de Revisión

Alostasis y carga alostática de las enfermedades.

*Dr. Juan Carlos Sotolongo López https://orcid.org/0000-3065-1588-9730
**Dr. Marcel D Mendieta Pedroso https://orcid.org/0000-0003-1588-282X
*Máster en Ateroesclerosis, Especialista de primer grado en Medicina Interna y MGI, Profesor Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital General Docente "Leopoldito Martínez". Mayabeque; Cuba.
**Doctor en ciencias médica, Especialista de segundo grado en Medicina Interna y MGI, Máster en urgencias médicas en APS, Profesor Auxiliar e Investigador Agregado. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital General Docente "Leopoldito Martínez". Mayabeque; Cuba.
*Autor para la correspondencia: juancs@infomed.sld.cu

RESUMEN

La homeostasis es la propiedad fundamental de los sistemas biológicos de preservar el medio interno. La presión arterial, el pH, las concentraciones plasmáticas de sodio y glucosa son ejemplos de patrones homeostáticos, donde el propósito de la regulación fisiológica es fijar cada parámetro interno en un "punto de ajuste", detectando errores y corrigiéndolos con realimentación negativa. Los fisiólogos han evidenciado que muchos errores no son constantes sino adaptativos. El objetivo de este trabajo es exponer conceptos novedosos acerca de la influencia de un ambiente de estrés sobre nuestra fisiología y sus efectos deletéreos a largo plazo. Se realizó una revisión bibliográfica utilizando en el motor de búsqueda Google Académico los descriptores: Homeostasis, Alostasis y Carga alostática. La alostasis es el precio que el cuerpo paga por verse obligado a adaptarse a situaciones psicosociales o físicas adversas. La obesidad, la diabetes, la insulinoresistencia, la hipertensión arterial, son variables alostáticas, no homeostáticas, no son parámetros constantes, sino adaptativos, el organismo cambiará su medio interno para enfrentar el desafío o perturbación que le llega desde el exterior. Pensar en muchas de estas patologías bajo un modelo alostático puede enriquecer los recursos conceptuales del médico y modificar el abordaje de enfermedades prevalentes.

Palabras clave: Homeostasis, Alostasis, Carga alostática.

ABSTRACT

Homeostasis is a fundamental property of biological systems settled to preserve their internal environment. Those as the blood pressure, PH, sodium and glucose plasma concentrations are examples of homeostatic patterns where the purpose of the physiological regulation is to fix each internal parameter at a set point and thus, detecting errors and correcting them through negative feedback. Evidence is accumulating in physiology, it shows that many errors are not constant but adaptive. The purpose of this work is to expose novel concepts about the influence of a stressful environment on our physiology and its deleterious long-terms effects. A literature review was conducted using Google Scholar search engine related to the following descriptors: homeostasis, allostasis and allostatic load. Allostasis is the price the body pays for being forced to adapt to adverse psychosocial or physical situations.

Obesity, diabetes, insulin resistance, arterial hypertension are allostatic variables, not homeostatic; they are not constant parameters but adaptive. The organism will change its internal environment to face the challenge or perturbation coming from the outside.

Thinking about many of these pathologies under an allostatic model can enrich the physician's conceptual resources and modify the approach to prevalent diseases.

Key words: Homeostasis, Allostasis, Allostatic load.

INTRODUCCIÓN

Existen una serie de conceptos claves para comprender una realidad que es poco difundida, pero puede cambiar el modo se razona la clínica. Es importante sumar herramientas conceptuales para enriquecer la manera en que se piensa muchas enfermedades que a diario se enfrenta en la práctica médica. (1)

Todo organismo vivo debe mantener estable una serie de variables sistémicas como la presión arterial, la volemia, la osmolaridad, el pH, la PO2, la PCO2, la temperatura corporal, las concentraciones plasmáticas de sodio, de potasio y de glucosa, para que se mantenga el equilibrio del medio interno o la homeostasis. (2)

En ocasiones en la práctica médica existen desvío de parámetros de su punto de ajuste, como una hiponatremia, una hipopotasemia o una hipoglucemia e intervenimos para corregir el defecto, sin embargo, muy frecuentemente se presentan problemas como la hipertensión esencial, la obesidad, la insulinoresistencia y la diabetes tipo 2, donde estas variables no son homeostáticas, sus desvíos no son errores, sino adaptaciones para corregir un error en un contexto determinado. La alostasis es el costo de la adaptación fisiológica a una alta demanda del ambiente, esta propone una ¨estabilidad a través del cambio¨, mientras que la homeostasis significa permanecer en el mismo estado. (3)

El concepto de alostasis parte de que el organismo cambiará su medio interno para enfrentar el desafío o perturbación que le llega desde el exterior. La fisiología se muestra sensible a la influencia del ambiente. Por lo tanto, la alostasis considera al valor inusual de un parámetro no como una falla respecto de un supuesto mecanismo que debería defender un punto de referencia fijo, sino más bien como una respuesta adaptativa a alguna predicción. Son señales neuronales sostenidas que surgen de las interacciones ambientales insatisfactorias con una alta demanda. (4)

El papel del cerebro es esencial en la alostasis porque predice el entorno y permite el ajuste, de modo que la presión arterial o el nivel de glucosa en sangre pueden ser relevantes para lo que sucederá. La eficiencia requiere predecir lo que se necesitará justo a tiempo, por ejemplo: la presión arterial fluctúa de acuerdo con el cambio constante en predicción de lo que podría ser necesario; la secreción de insulina se anticipa a la ingesta mediante el imput sensorial recibido (olor, visión, sabor), o ante un esfuerzo intenso (competición) vemos como se eleva la glucosa para abastecer a los músculos. (5)

La mente se extiende a todo el cuerpo y a la comunicación bilateral entre el cerebro y el sistema cardiovascular, sistema inmunitario y otros a través de mecanismos neurales y endocrinos. Si los estímulos son muy intensos, se repiten frecuentemente o persisten por mucho tiempo, se satura la capacidad de adaptación, se presenta una disregulación de la homeostasis orgánica y se genera una carga alostática. (6)

Varios estudios se han enfocado en identificar la carga alostática a través de marcadores biológicos (6, 7 y 8) como el cortisol, la dihidroepiandrosterona (DHEA), la epinefrina, la norepinefrina, el colesterol, la hemoglobina glicosilada, la presión de sangre sistólica y diastólica, el índice de masa corporal, y la proporción de la cintura-cadera.

Responder a las demandas impuestas por las experiencias estresantes puede llevar al crecimiento, a la adaptación y a formas de aprendizaje beneficiosas que promueven la resiliencia y salud con calidad. En contraposición, otras experiencias estresantes pueden propiciar la proliferación de cambios neuronales, fisiológicos, conductuales, cognitivos y emocionales recursivos que aumentan la vulnerabilidad a las enfermedades y muerte prematura por varias enfermedades crónicas. (9, 10)

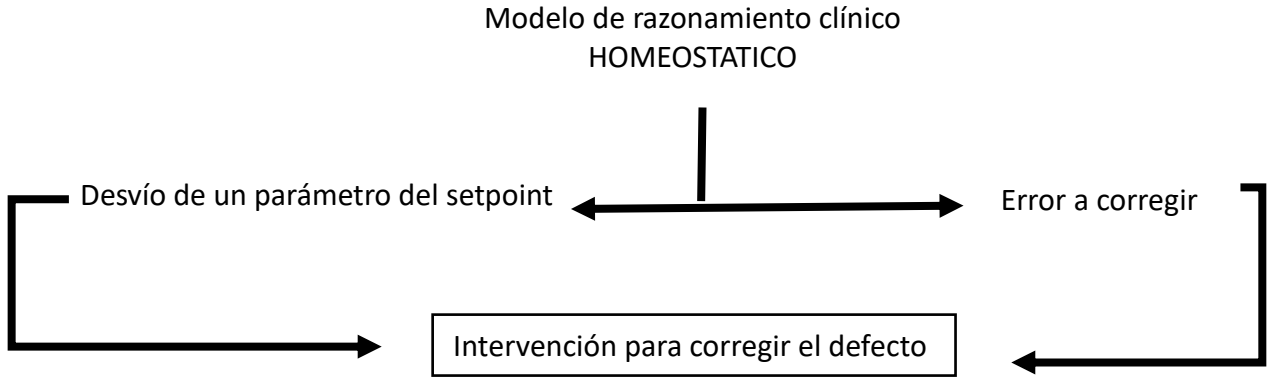
En un artículo publicado en la revista *The FASEB* se enumeraban 12 enfermedades no acompañadas de los clásicos signos de inflamación, sin embargo, este fenómeno se asociron a numerosos procesos patológicos, entre ellos la aterosclerosis, la obesidad, la depresión, la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia, la osteoporosis. A este listado se le pueden añadir el asma, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2. (11, 12, 13, 14 y 15)

Pensar en muchas de estas entidades bajo un modelo alostático puede enriquecer los recursos conceptuales del médico y modificar el abordaje de enfermedades prevalentes de nuestra comunidad.

Desarrollo

La homeostasis describe la característica esencial de todos los seres vivos que definen un interior y lo mantienen estable en un ambiente inestable. Esto procede de los clásicos trabajos del fisiólogo Claude Bernard en 1865 (*Milieu interieur*) y del nombre acuñado por el fisiólogo Walter Cannon en 1929. (3)

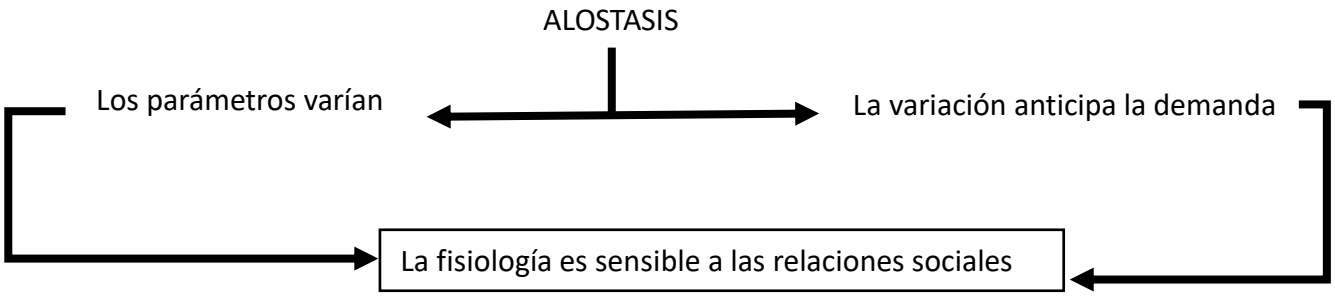
Este concepto ha dominado la fisiología y la medicina desde que Claude Bernard declaró: *"Todos los mecanismos vitales... tienen un solo objetivo: preservar constantes las condiciones del medio interno"*. Esto significa que el propósito de la regulación fisiológica es fijar cada parámetro interno en un "punto de ajuste" (*setpoint*) detectando los errores y corrigiéndolos con realimentación negativa. (3) (Figura 1).



De este modelo se deduce que cuando un parámetro se desvía de su valor de referencia se debe a que se ha “roto” algún mecanismo interno, se trata de un error. En consecuencia, aplicamos terapias para restaurar el valor "inapropiado" a su valor "normal". (3)

Muchos científicos finalmente, han encontrado nuevos hechos que no encajan en el modelo homeostático. Los fisiólogos, acumulan evidencia acerca de que muchos parámetros no son constantes, y sus variaciones, en lugar de significar un error, aparentemente están diseñadas para reducir el error. La variación es adaptativa y predictiva a las demandas del ambiente. (3)

Para ello se ha creado otro modelo: la alostasis ("estabilidad a través del cambio") que tiene prácticamente la visión opuesta. Sugiere que el objetivo de la regulación no es la constancia, sino mantener la aptitud física en la selección natural. Lo ideal es tener el estado interno más relevante para el estado externo particular (adaptación). (16) (Figura 2)



La palabra alostasis significa un estado cambiante, mientras que la homeostasis significa permanecer en el mismo estado. La idea de alostasis es que el organismo cambiará su medio interno para enfrentar el desafío o perturbación que le llega desde el exterior. La presión arterial no es constante, pero será mayor si el organismo tiene que ser muy activo y más baja si eso no es necesario. (17)

La alostasis usa el conocimiento previo, tanto innato como aprendido, para prevenir errores y minimizarlos (predictiva), anticipa cuál será el estado interno más relevante para el próximo momento. Pone de manifiesto una característica fisiológica importante: mirar hacia el futuro a tiempo. Mientras que la homeostasis espera errores y luego los corrige (reactiva), trata de conservar un estado y, por lo tanto, mirar hacia atrás en el tiempo. (18)

Las experiencias estresantes no producen un deterioro uniforme de la salud. En el corto plazo pueden llevar a crecimiento, adaptación y nuevo aprendizaje. Sin embargo, en el largo plazo se vuelven problemáticas para la salud cuando son crónicas, incontrolables, imprevisibles y difíciles de enfrentar debido a la falta de recursos de apoyos personales, sociales y del entorno. (18, 19)

En consecuencia, el modelo de alostasis redirigiría la terapia, en vez de manipular los mecanismos de bajo nivel (moleculares), el enfoque sería mejorar los niveles más altos (carga ambiental) para restablecer la fluctuación predictiva y la adaptación eficiente que según este modelo son el sello distintivo de la salud. (19)

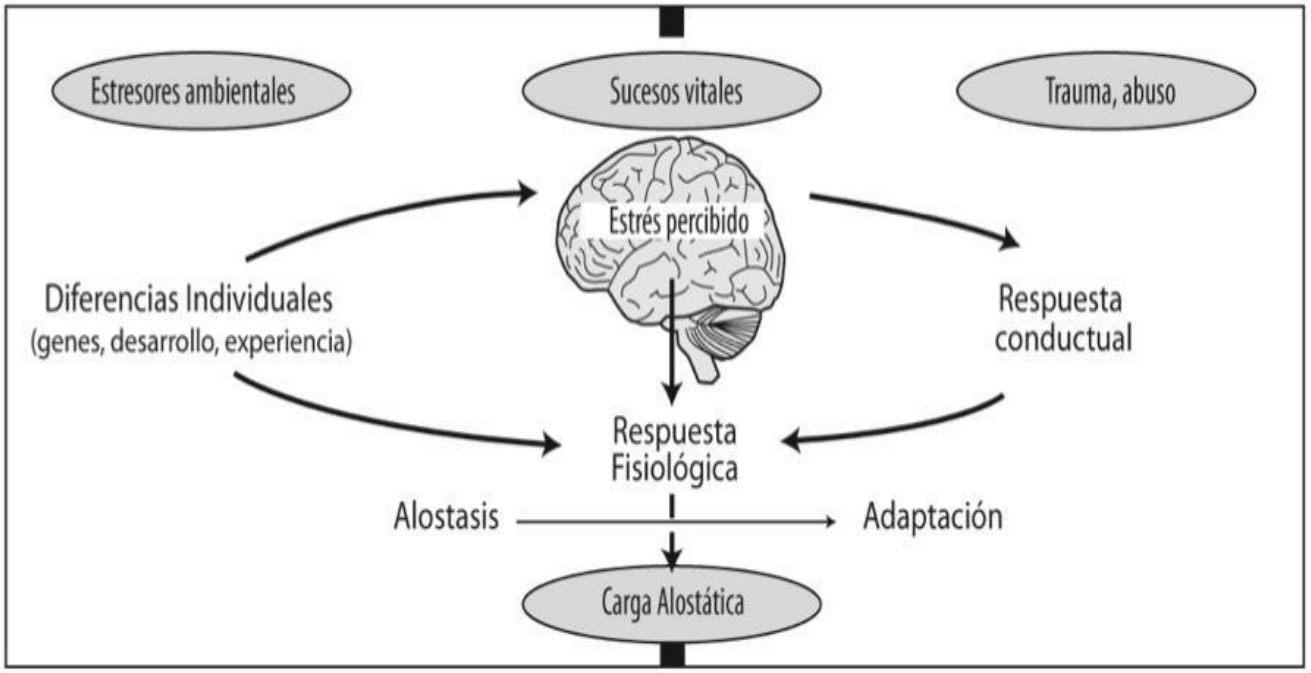
El cerebro, el estrés y la carga alostática

Hans Selye (1907-1982) definió ante la Organización Mundial de la Salud el término *estrés* (del griego *stringere*= tensión) como la respuesta no específica del organismo a cualquier demanda del exterior. También consideró que algunas enfermedades como la hipertensión

arterial y los trastornos emocionales o mentales son consecuencia de cambios fisiológicos que resultan de un estrés mantenido. (20)

De acuerdo con McEwen (21), existen sistemas que participan de manera importante durante el estrés, tales como el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) y el sistema nervioso autónomo. El cerebro percibe y determina lo que es amenazador, así como el comportamiento y respuestas fisiológicas frente al estresor, que no sólo se utilizan para la adaptación ("alostasis") sino también contribuyen a la fisiopatología ("carga alostática/sobrecarga") cuando esas respuestas son sobreutilizadas y disreguladas.

La reacción de estrés es un ejemplo de alostasis: cuando hay un tigre en la habitación, es muy relevante movilizar todos los recursos disponibles. La presión arterial y muchos otros parámetros aumentan rápidamente. La reacción de estrés de emergencia es una ventaja para la supervivencia, pero solo cuando hay un factor estresante que afrontar. Si la reacción es crónica o permanente, puede resultar muy peligrosa. (21)



Papel central del cerebro en la alostasis y la respuesta conductual y fisiológica a los estresores.

La carga y sobrecarga alostática representan los grados de un efecto acumulativo en el cuerpo y el cerebro, son términos que reconocen que los mismos mediadores, cuando son excesivamente utilizados y desregulados entre sí, causa una fisiopatología, en especial si se

sostiene en el tiempo. Esto representa estados alostáticos de disregulación de la actividad en el cerebro y el cuerpo que pueden ocurrir en el desarrollo de enfermedades somáticas y psiquiátricas. (21)

Los estresores ambientales que provocan alteraciones en los sistemas del organismo de manera sostenida, como sucede en el estrés crónico, determinan cambios funcionales (conductuales y fisiológicos) que redundan en un aumento de la resiliencia, la adaptación y la sensibilidad a nuevos factores estresantes, o el establecimiento de un estado anómalo (trastornos psiquiátricos). (22)

El stress agudo y crónico puede causar un desbalance en los circuitos neuronales que intervienen en la cognición, en la toma de decisiones, en la ansiedad, el humor con un incremento o una disminución de su expresión en la conducta. Este desbalance afecta la fisiología sistémica neuroendocrina, autonómica, inmune y metabólica a través de distintos mediadores. (22)

En el corto plazo, ya sea por un incremento del miedo, la vigilancia o la ansiedad en un ambiente amenazante, estos cambios pueden resultar adaptativos. No obstante, si la situación amenazante se supera, pero el estado conductual y de los circuitos neurales persisten “atascados”, esa maladaptación requiere de una intervención combinada de fármacos y terapias conductuales para “desatascarlas”, como en los casos del trastorno crónico de ansiedad, o el trastorno depresivo mayor. (22)

Los cambios en la arquitectura neural influencian no solo el comportamiento sino también la fisiología sistémica que se retroalimenta con el cerebro de manera epigenética. Estos cambios epigenéticos se refieren a la regulación de la expresión de genes mediante la vía de procesos moleculares que promueven cambios postraslacionales de histonas, metilación de bases del ADN, acciones de regulación de la transcripción del ARN mediante separación y edición. Los elementos transponibles representan hasta el 40% del genoma humano y desempeñan un papel importante en la regulación del estrés y el envejecimiento del cerebro humano. (23)

Por lo tanto, no es posible “volver el reloj hacia atrás” después de una experiencia estresante y es más apropiado hablar de “resiliencia” o de “recuperación” que de “reversión”, las cosas no serán como eran antes. Sin embargo, las alteraciones en la estructura y función neuronal pueden parecer como que presentan “reversión” pero ya no serán las mismas que antes. (23)

Carga alostática y enfermedades cardiovasculares.

El cerebro procesa no solo estímulos sensoriales externos del ambiente sino también estímulos internos del cuerpo. Este procesamiento simultáneo permite al cerebro controlar y coordinar los ajustes conductuales y fisiológicos generados por factores externos o internos que afectan la homeostasis. (24)

Las manifestaciones fisiológicas debidas al estrés son el resultado de una compleja respuesta orquestada y codificada a nivel del sistema nervioso central (SNC), autónomo, endocrino y motor. El estrés involucra la comunicación bidireccional entre el cerebro y los sistemas cardiovasculares, inmunes, y otros mecanismos nerviosos y endocrinos. (25)

El cuerpo responde a muchas experiencias liberando mediadores químicos, por ejemplo, las catecolaminas que aumenta los latidos del corazón y la presión de sangre. Estos mediadores promueven la adaptación a un estrés agudo, la elevación crónica de estos mismos mediadores, produce cambios fisiopatológicos del sistema cardiovascular como la disfunción endotelial y la ateroesclerosis que puede favorecer infartos cardiacos y cerebrovasculares. (26)

Durante la actividad física hay una demanda energética, esto hace que se movilicen los almacenes de carbohidratos y grasas, también aumentan los niveles de catecolaminas y glucocorticoides ya que el cerebro y el organismo en general requieren de estas moléculas debido a esta demanda. Estas adaptaciones mantienen esencialmente el metabolismo y la temperatura corporal. El estrés promueve la liberación de catecolaminas y glucocorticoides que facilitan la producción de células del sistema inmune, estas células se dirigen a diferentes destinos del cuerpo en donde se requieren para luchar contra alguna infección o para producir una respuesta inmune. (27)

La condición física obliga a la regulación adaptativa de aspectos de la fisiología para ser eficiente en el ambiente cambiante al que se expone el individuo, implica evitar errores y minimizar los costos. Ambas necesidades se logran mejor utilizando la información previa para predecir la demanda y luego ajustando todos los parámetros para afrontarla con las condiciones necesarias. (27)

Ejemplo de regulación adaptativa y predictiva en nuestro organismo lo constituye el peso corporal, el cual no se considera una regulación homeostática sino alostática, predice la alta

carga de sustratos oxidables (comida) y dispone los mecanismos metabólicos para sobrellevar esa demanda (almacenamiento en forma de grasa y resistencia a la insulina). El control de la presión arterial en condiciones de alta demanda ambiental (stress) adopta un comportamiento predictivo alostático, anticipando la alta carga que debe afrontar el organismo en un contexto determinado, mediante la activación sostenida de los ejes hipotálamo / hipófiso / adrenal y simpático. (27)

Los disruptores de los ritmos circadianos afectan tanto al cerebro como a la fisiología sistémica conduciendo al acortamiento de las neuronas prefrontales, a la rigidez cognitiva, así como a la resistencia a la insulina y a la leptina. Las alteraciones del sueño deterioran en equilibrio simpático/parasimpático, incrementan la inflamación sistémica y la regulación de la glucosa. (28, 29)

Como un adjunto a la terapia farmacéutica, las intervenciones de apoyo social y las modificaciones conductuales como la actividad física regular, la regulación de horarios de comida y de sueño, reducen la carga de tensión crónica y beneficia la salud del cerebro y del cuerpo. (30)

Conclusiones

Enfermedades cardiometabólicas y los trastornos emocionales o mentales son consecuencia de cambios fisiológicos que resultan de un estrés mantenido.

Los comportamientos deletéreos para la salud contribuyen a una sobrecarga alostática.

Los comportamientos promotores de la salud son un componente esencial para una alostasis. exitosa junto con un sueño y función circadiana normales y una función energética eficiente.

Referencias Bibliográficas

1. Flichtentrei D. ¿Qué es la alostasis? Cursos de Intramed. Cátedra Libre de Pensamiento Clínico. Intramed. 2020

2. Chovatiya R, Medzhitov R. Stress, Inflammation, and Defense of Homeostasis Molecular Cell. Vol 54 (2), 24 April 2014, 281-288 Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.03.030Get rights and content

3. Sterling P, Eyer J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. In Fisher S., Reason J. editors, Handbook of life stress, cognition and health, New York: John Willey & Sons 1988: 629-49. Disponible en: https://www.scirp.org/(S(351jmbntvnsjt1aadkposzje))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=846297

4. Sterling P. What Is Health? Allostasis and the Evolution of Human Design. Cambridge, MA. MIT Press (2019) ISBN: 9780262043304 264 pp. February 2020

5. Sterling P. Homeostasis vs Allostasis. Implications for Brain Function and Mental Disorders. Fuente: JAMA Psychiatry October 2014 Volume 71, Number 10

6. Guidi J, Lucente M, Sonino N, Fava GA. Allostatic Load and Its Impact on Health: A Systematic Review. Psychother Psychosom 2021; 90:11–27. DOI: 10.1159/000510696

7. Johnson SC, Cavallaro FL, Leon DA. A systematic review of allostatic load in relation to socioeconomic position: poor fidelity and major inconsistencies in biomarkers employed. Soc Sci Med. 2017 Nov; 192: 66–73.

8. McEwen BS. Biomarkers for assessing population and individual health and disease related to stress and adaptation. Metabolism. 2015 Mar; 64(3 Suppl 1): S2–10.

9. De Angelis, R.T., Taylor, J. Parental Status and Biological Functioning: Findings from the Nashville Stress and Health Study. Popul Res Policy Rev 39, 365–373 (2020). https://doi.org/10.1007/s11113-019-09534-1

10. Schulkin J and Sterling P. Allostasis: A Brain-Centered, Predictive Mode of Physiological Regulation. Trends in Neurosciences, Month 2019, Vol. xx, No. xx https://doi.org/10.1016/j.tins.2019.07.010

11. Antonelli M, Irving Kushner I. It's time to redefine inflammation. FASEB J. 2017 May;31(5):1787-1791. Disponible en: https://doi: 10.1096/fj.201601326R

12. Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Reyna-Villasmil E, Herrera-Moya P. Proteína C reactiva ultrasensible y perfil lipídico posterior a dieta hipocalórica en sujetos obesos. Revista Ciencia UNEMI. Vol. 13, Nº 32, Enero-Abril 2020, pp. 123 - 130

13. Tatiane Martins Matos T, De Souza-Talarico JN. How stress mediators can cumulatively contribute to Alzheimer's disease An allostatic load approach. Dement. neuropsychol. vol.13

no.1 São Paulo Jan./Mar. 2019 Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1980-57642019000100011

14. Ellen E. Lee. Inflammation in Schizophrenia: Cytokine Levels and Their Relationships to Demographic and Clinical Variables. Am J Geriatr Psychiatry. 2017 January; 25(1): 50–61. Disponible en: doi: 10.1016/j.jagp.2016.09.009.

15. Leslie RD, Vartak T. Allostasis and the origins of adult-onset diabetes. Diabetología (2020) 63:261–265. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00125-019-05048-9

16. Mc Ewen Bruce S, Wingfield John C. What is in a name? Integrating homeostasis, allostasis and stress. Horm Behav. 2010 Feb; 57(2): 105–11. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2815096/

17. De Nicola AF. Mecanismos neuroendocrinos de respuesta durante el estrés y la carga alostática. CIENCIA E INVESTIGACIÓN, 65 (1), 2015

18. Fava GA, Mc Ewen BS, Guidi J, Gostoli S, Offidani E, Sonino N. Clinical characterization of allostatic overload. Psychoneuroendocrinology 108 (2019) 94–101. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.05.028

19. Guidi J, Lucente M, Sonino N, Fava GA. Allostatic Load and Its Impact on Health: A Systematic Review. Psychother Psychosom 2021; 90:11–27. DOI: 10.1159/000510696

20. Mucio-Ramírez JM. La neuroquímica del estrés y el papel de los péptidos opioides. REB 26(4): 121-128, 2007

21. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. Physiol Rev. 2007;87(3):873904.

22. Oken B, Chamine I, Wakeland W. A Systems Approach to Stress, Stressors and Resilience in Humans. Behavioural Brain Research 282:144-154, Abr 2015

23. Bruce S. McEwen. Allostasis and the Epigenetics of Brain and Body Health Over the Life Course The Brain on Stress. JAMA Psychiatry. Published on line April 26, 2017. doi: 10. 1001/jama psychiatry. 2017. 0270

24. James GD. The Adaptive Value and Clinical Significance of Allostatic Blood Pressure Variation. Curr Hypertens Rev [Internet]. 2019 [citado 19 Dic 2020];15(2):93-104. Disponible

en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6635646/ doi: 10.2174/1573402115666190301144316.

25. Costa de Robert SC. Impacto de la carga alostática en el nivel cognitivo, la memoria y la masa del ventrículo izquierdo. REV ARGENT CARDIOL 2019; 87:40-46. Disponible en: http://dx.doi.org/10.7775/rac.v87.i1.13508

26. Song H, Fang F, Arnberg FK. Estrés y riesgo cardiovascular. BMJ 2019;365:l1255

27. Sterling P. HTA, obesidad, diabetes y el sistema de recompensa. Endothelium: 1-12, Jun 2018

28. Bruce S. McEwen and Huda Akil. Revisiting the Stress Concept: Implications for Affective Disorders. The Journal of Neuroscience, January 2, 2020 • 40(1):12–21

29. Bruce S. McEwen. The untapped power of allostasis promoted by healthy lifestyles. World Psychiatry 19:1 - February 2020

30. Suvarna B, Suvarna A, Phillips R, Juster RP, Mc Dermott B, Sarnyai Z. Health risk behaviours and allostatic load: A systematic review. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 108 (2020) 694–711. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.12.020