

Impacto de la carga alostática en el nivel cognitivo, la memoria y la masa del ventrículo izquierdo

Impact of Allostatic Load on Cognitive Level, Memory and Left Ventricular Mass

SARA C. COSTA DE ROBERT¹

RESUMEN

Introducción: La carga alostática (CA) se ha propuesto como un marco general para comprender los efectos acumulativos del estrés a lo largo de la vida de las personas. A pesar de su creciente interés no se han realizado, en la Argentina, investigaciones que relacionen su impacto en el corazón y en el cerebro.

Objetivos: Evaluar la asociación de CA, definida en forma operativa por un rango de mediciones de los sistemas simpático, parasimpático, el eje hipotálamo hipofisario adrenal, y de los sistemas inflamatorio, con el nivel cognitivo (NC), la memoria y la masa del ventrículo izquierdo en adultos de mediana edad.

Resultados: Fueron estudiados 86 pacientes con un promedio de edad de 53,5 años IC (intervalo de confianza) 95% de 51,3 a 55,7. La CA se asoció en forma inversa y significativa con el NC: coeficiente -1,1 Error estándar (EE) 0,5 $p = 0,04$ independientemente de la edad, el sexo y el nivel educacional R cuadrado ajustado 0,40 $p < 0,001$. De los 7 sistemas estudiados solo el cardiovascular y el inflamatorio mantuvieron una asociación inversa y significativa. También la CA se asoció en forma inversa con la memoria. En cuanto a su impacto en el corazón, la CA se asoció en forma positiva con la masa del ventrículo izquierdo (VI), coeficiente 10,86 $p < 0,001$. R cuadrado ajustado 0,23 $p < 0,001$.

Conclusiones: La CA nos permite contar con una herramienta objetiva para medir el estrés crónico. Los resultados obtenidos indican que el incremento de la CA produce un daño en el cerebro (déficit cognitivo y en la memoria tempranos) y en el corazón (incremento de la masa del VI).

Palabras clave: Estrés Fisiológico - Alostasis - Disfunción Cognitiva - Memoria -Hipertrofia Ventricular Izquierda

ABSTRACT

Background: Allostatic load (AL) has been proposed as a general framework for understanding the cumulative effects of life stress on individuals. Despite growing interest in AL, no research has been conducted in Argentina associating its impact on the heart and brain.

Objective: The aim of this study was to evaluate the association of AL (operationalized by a range of measurements of the sympathetic and parasympathetic systems, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and inflammatory, cardiovascular and metabolic systems) with cognitive level (CL), memory and left ventricular mass in middle-aged adults.

Results: A total of 86 patients were evaluated, mean age was 53.5 years (95% CI: 51.3 to 55.7). Allostatic load had an inverse and significant association with CL (coefficient -1.1; standard error: 0.5; $p = 0.04$) that was independent of age, sex and educational level (adjusted R-squared: 0.40; $p < 0.001$). Of the seven systems evaluated, only the cardiovascular system and inflammation maintained an inverse and significant association. An inverse association as observed between AL and memory and a positive association with left ventricular (LV) mass (coefficient: 10.86; $p < 0.001$; adjusted R-squared: 0.23; $p < 0.001$).

Conclusions: Allostatic load is an objective tool to measure chronic stress. The results obtained indicate that high AL damages the brain (early cognitive and memory deficits) and the heart (increased LV mass).

Key words: Stress, Physiological - Alostasis - Cognitive Dysfunction - Memory - Hypertrophy, Left Ventricular

Abreviaturas

A	Adrenalina	MIDUS	Midlife in the United States
ACE	Addenbrooke's Cognitive Examination	NA	Noradrenalina
BMI	Índice de masa corporal	NC	Nivel cognitivo
CA	Carga alostática	NE	Nivel educacional
CC	Índice cintura cadera	NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
ECV	Enfermedad cardiovascular	PAD	Presión arterial diastólica
EE	Error estándar	PAS	presión arterial sistólica
EPS	Estrés psicosocial	PCR	Proteína C reactiva
HHa	Hipotálamo hipofisario adrenal	SNP	Sistema nervioso parasimpático
HTA	Hipertensión arterial	SNS	Sistema nervioso simpático
HVI	Hipertrofia ventricular izquierda	VI	Ventrículo izquierdo
IC	Intervalo de confianza	VOP	Velocidad de onda de pulso

REV ARGENT CARDIOL 2019;87:41-47. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v87.i1.13508>

Recibido: 11/07/2018 - Aceptado: 28/09/2018

Clínica Privada del Carmen, Zarate, Pcia de Buenos Aires.

¹ UBA. Metodología de la Investigación UBA.

INTRODUCCIÓN

El concepto de “alostasis” ha desempeñado un papel destacado en la investigación reciente del estrés en animales y humanos. Las personas están expuestas a múltiples factores estresantes, tanto psicosociales como ambientales, que inducen a una respuesta al estrés. (1) La alostasis es un proceso de actividad fluctuante de los sistemas fisiológicos del organismo como respuesta a esos factores. Los sistemas primarios de alostasis y la respuesta al estrés incluyen el eje neuroendocrino, sistema nervioso simpático (SNS), inmune, metabólico, cardiovascular e hipotálamo hipofisario adrenal (HHA).

Cuando los estresores tanto físicos como psicosociales alcanzan un nivel elevado, o son crónicos, repetidos en el tiempo, tanto el cerebro como el resto del organismo pagan un precio por la adaptación, y a ese precio se lo denomina CA. (2)

La CA implica un daño en los mecanismos reguladores de múltiples sistemas, como los que actúan en la respuesta primaria al estrés y los factores de riesgo tradicionales, que dependen además de factores constitucionales y hereditarios.

Hasta fines del siglo pasado el estrés psicosocial era medido en forma subjetiva por el estrés situacional o percibido. En el momento actual contamos con una batería de biomarcadores para medir la carga alostática en forma objetiva. El foco está centrado en cómo percibe el individuo y si tiene o no capacidad para adaptarse a esa carga de experiencias de la vida.

En un inicio Seeman y colaboradores describieron diez indicadores de carga alostática. (3, 4) Estos marcadores están bien respaldados por investigaciones fisiológicas y también lograron predecir la declinación cognitiva en adultos de edad avanzada. (5, 6)

El estudio *Midlife in the United States* (MIDUS) (8) del año 2014 consideró los marcadores por sistemas: *Cardiovascular, Metabolismo de la glucosa, Metabolismo lipídico, Inflamación, Eje HHA, SNS, sistema nervioso parasimpático (SNP)*.

Algunos autores consideran el impacto de la CA sobre la mortalidad, (7, 9, 10) otros, sobre la morbilidad. (11-13) Pero el impacto del estrés acumulado no solo afecta el cuerpo, sino también el cerebro produciendo deterioro en el nivel cognitivo, memoria, atención, actividades visoespaciales, entre otros. (14-19)

En cuanto a los estudios que miden el impacto de la carga CA en la cognición y la salud cabe destacar el estudio realizado por Seeman y colaboradores. Ellos usaron una medición de CA y evaluaron cuatro categorías de salud, en 1.189 hombres y mujeres con edades entre 70 y 79 años. Un alto puntaje en el *score* de CA se asoció en forma significativa con incremento de riesgo en la mortalidad, incidentes de eventos cardiovasculares, declinación cognitiva y menor funcionamiento físico. Además, fue mejor predictor que el síndrome metabólico. (20)

En el año 2012 Kobrosly y colaboradores (21) estudiaron a 4.511 adultos de mediana edad que participaban en el NHANES III, e investigaron acerca de la relación que había entre una medición de CA y la función cognitiva. Los resultados sugieren que la CA está asociada con la memoria de trabajo.

En el año 2014 fue publicado por Booth y colaboradores (22) un estudio donde relacionaban la carga CA, con mediciones de volumen cerebral y habilidad cognitiva en una amplia cohorte de adultos mayores. Encontraron que la CA se correlacionaba en forma inversa con el volumen total cerebral, y el volumen de sustancia blanca, y positivamente, con el volumen del hipocampo. También estuvo asociada en forma inversa con la habilidad cognitiva general.

En el estudio NHANES (23) fueron examinadas las mediciones de carga CA, desde 2001 a 2010, en personas con promedio de edad de 29,4 SD 23,6 años, con discapacidad o personas sin discapacidad. Las personas con discapacidad tenían significativamente más elevado el índice de masa corporal (BMI), la proteína C reactiva, el porcentaje de neutrófilos, y más bajo el HDL colesterol, es decir, más CA que las personas sin discapacidad.

En el estudio MIDUS, (8) se examinó la asociación entre la CA con la performance cognitiva, en una amplia muestra poblacional de jóvenes, adultos de mediana edad y adultos mayores. Ellos encontraron una fuerte relación inversa entre CA y memoria episódica y función ejecutiva; sin relación con la edad. De los siete sistemas considerados para medir la CA, solamente el sistema cardiovascular estaba asociado con ambos, la inflamación con la memoria episódica, y el metabolismo de la glucosa con la función ejecutiva.

En los últimos años ha cobrado especial interés el estudio del estrés psicosocial (EPS) en relación con la enfermedad cardiovascular (ECV), tanto en el infarto agudo de miocardio como en el accidente cerebrovascular. (24, 25). Sin embargo, son escasos los estudios disponibles que midan su impacto en los marcadores intermedios de la ECV, como incremento de la masa del VI, presencia de placas, e incremento de la velocidad de onda de pulso (VOP).

Los estudios en animales muestran que el estrés crónico exacerba la hipertensión arterial (HTA), como así también la hipertrofia del VI, la disfunción diastólica del VI, la fibrosis, el estrés oxidativo. Potencia, además, la inflamación de los tejidos adiposo cardíaco y visceral. (26) También la aculturación estuvo asociada con la masa del VI. (27)

Pickering estudió la relación entre el estrés psicológico y el desarrollo de la HTA y la enfermedad coronaria y concluyó que los hombres que realizaban trabajos de alta tensión tenían más probabilidades de ser hipertensos y de mostrar HVI que los hombres que realizaban trabajos menos estresantes. (28)

Siegrist y colaboradores plantean la relación entre hipertensión, hipertrofia del VI, y riesgo psicosocial, y

concluyen: que la mayor incidencia de ECV entre los grupos socioeconómicos más bajos se explica por una comanifestación de los factores de riesgo establecidos, incluida la hipertrofia del VI y los factores psicosociales que miden el estrés crónico en el trabajo. (29)

La relación entre la carga alostática y la hipertrofia del VI podría estar dada por el componente cardiovascular de ese índice multisistema de la CA. Pero quizás intervengan otros factores derivados de la actividad neurohormonal como activación del SNS, la disfunción del SNP y la activación del eje HHA o componentes inflamatorios. Cabe entonces preguntarnos si el incremento de la CA podría predecir el incremento de la masa del VI.

Sobre la base de estas consideraciones nuestro objetivo fue determinar el impacto de carga alostática en el cerebro y en el corazón de adultos de mediana edad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población y muestra

Población blanco: pacientes de mediana edad con factores de riesgo cardiovascular, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular conocida ni otras enfermedades crónicas invalidantes.

Muestra: pacientes que concurren en forma consecutiva a un consultorio externo de cardiología, que consienten participar en el estudio y que cumplen con los criterios de inclusión y de exclusión de la población blanco. Fueron incluidos 98 pacientes de los cuales 86 completaron todos los estudios.

Variables

El nivel educacional (NE) fue medido de acuerdo con la siguiente escala: (0) sin educación, (1) primaria incompleta, (2) primaria completa, (3) secundaria incompleta, (4) secundaria completa, (5) terciaria o universitaria incompleta, (6) terciaria o universitaria completa.

Se efectuó una ecografía Doppler color cardíaco, de vasos de cuello y de arterias femorales y se obtuvo la masa de ventrículo izquierdo indexada por metro cuadrado de superficie corporal, presencia de placas, espesor íntima media carotídeo y velocidad de onda de pulso VOP.

Para medir la carga alostática se utilizó un índice multisistemas como en el estudio MIDUS (8) donde se incluyeron los distintos indicadores:

Cardiovascular: PAS ≥ 143 mmHg, presión de pulso en reposo ≥ 65 mmHg, frecuencia cardíaca en reposo ≥ 77 latidos por minuto. Promedios de tres mediciones.

Metabolismo de la glucosa: Hg glicosilada $\geq 6,1\%$, glucosa en ayunas ≥ 105 mg/dl, modelo homeostático evaluado por resistencia a la insulina (HOMA) $\geq 4,04$.

Metabolismo lipídico: BMI $\geq 32,3$ kg/m², índice cintura cadera (CC) $\geq 0,97$, LDL col ≥ 128 mg/dl, HDL col $\leq 41,4$ mg/dl, triglicéridos séricos ≥ 160 mg/dl.

Inflamación: PCR $\geq 3,18$ mg/l, fibrinógeno ≥ 390 mg/dl.

Eje HHA: Cortisol urinario ≥ 21 mcg/gr de creatinina, sulfato DHEA ≤ 31 µg/dl.

SNS: A urinaria $\geq 2,54$ mcg/g de creatinina, NA urinaria $\geq 33,3$ mcg/gr de creatinina.

SNP: (variabilidad de la frecuencia cardíaca): Desviación estándar del intervalo RR $\leq 23,5$ ms.

Cada uno de los sistemas estuvo puntuado de 0-1, y su sumatoria correspondió a la CA global. Se consideró que cada sistema estaba desregulado cuando el 50% o más de las mediciones estuvieran por encima de los valores considerados, o

cuando los pacientes, pese a no superar esos valores, recibieran tratamiento, por ej: hipolipemiente, hipotensor, etc.

Para medir el nivel cognitivo se utilizó el *Addenbrooke's Cognitive Examination* (ACE). Es una batería breve, de 15-20 minutos de duración, recientemente desarrollada y validada en inglés por Mathuranath et al., (30) para detectar demencia temprana, corregida por Mioshi E y colaboradores, (31) y validada en español por García Caballero y por Sarasola y colaboradores. (32,33)

El puntaje máximo para el test ACE corregido fue 100, integrado por 10 puntos para orientación, 8 atención, 26 memoria, 14 fluencia verbal, 26 lenguaje y 16 para actividades visoespaciales.

Análisis estadístico

Para efectuar el análisis se utilizó el paquete estadístico *Statistix*. Las variables continuas fueron descriptas como media, error estándar, e intervalos de confianza (IC) del 95%, las variables dicotómicas como porcentajes e intervalos de confianza del 95%.

Las comparaciones fueron efectuadas a través de *t* test de Student para las variables continuas y con test de chi cuadrado para las discretas. Se empleó análisis de regresión lineal múltiple para determinar la asociación entre variables corregido por nivel educacional, edad y sexo.

Consideraciones éticas

Los pacientes que concurrían al consultorio externo de cardiología acordaron participar en el estudio firmando un consentimiento informado.

RESULTADOS

Fueron estudiados en forma consecutiva 98 pacientes, de los cuales completaron todos los estudios 86 pacientes con un promedio de edad de 53,5 años IC del 95% de 51,3 a 55,7. Del total, 38 eran varones con un promedio de edad de 53,7 años IC 95% 50,5 a 56,8, y 48 mujeres con un promedio de edad de 53,3 IC 95% de 50,1 a 56,5 años.

En la Tabla 1 se describe el porcentaje de individuos discriminado por sexo, que tienen alterados los distintos sistemas que componen la carga alostática. También se analizó, discriminados por sexo, edad, PAS, PAD, la masa del VI y número de individuos. Como surge de la tabla la mayoría de los pacientes tenían uno o más factores de riesgo cardiovascular, alteraciones en el SNS, SNP, en el eje HHA y en el sistema inmune.

También analizamos en la Tabla 2; los resultados del ACE global, y los puntajes de atención, memoria, actividades visoespaciales, y fluencia verbal, además, del nivel educacional variable relacionado con el nivel cognitivo en todos los estudios.

Relación de la CA y de los subsistemas que forman parte de ella con el NC

Se empleó un modelo de regresión lineal múltiple donde intervinieron como variable dependiente el NC por medio del puntaje total del ACE, y como variable independiente la CA corregida por edad, sexo y nivel educacional. Los resultados muestran una fuerte asociación inversa entre la CA y el NC global. A mayor CA menor NC.

Tabla 1. Descripción de los sistemas que componen la CA, edad y masa del VI

	Totales	Mujeres	Varones	P
Edad	53,5 ± 1,12	53,3 ± 1,60	53,7 ± 1,55	0,17
Alteraciones cardiovasculares	48 (56)	26 (54)	22 (58)	0,72
PAS	138,2 ± 2	139,5 ± 2,8 mmHg	136,5 ± 2,7 mmHg	0,13
PAD	81,5 ± 1,4	79,2 ± 1,8 mmHg	84,2 ± 2,0 mmHg	0,07
Alteración del met. de los HC	17 (20)	12 (25)	5 (13)	0,17
Alteración del met. de los lípidos	26 (30)	13 (27)	13 (34)	0,47
Alteración de la inflamación	31 (36)	20 (42)	11 (29)	0,25
Alteración del eje HHA	46 (54)	26 (54)	20 (54)	0,99
Alteración del SNS	60 (69)	39 (81)	21 (55)	0,01
Alteración del SNP	17 (20)	5 (10)	12 (32)	0,03
Carga alostática	2,83 ± 0,13	2,9 ± 0,18	2,7 ± 0,2	0,46
Masa del VI en g/m ²	127 ± 4,7 IC 95% 118,5 a 137,2	125,4 ± 5,8	131,1 ± 7,7	0,37
N	86	48 (56)	38 (44)	

NS: no significativo. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. HC: Hidratos de Carbono. HHA: Hipotálamo hipofisario adrenal. SNS: Sistema nervioso simpático. SNP: Sistema nervioso parasimpático. N: número de individuos. IC 95%: Resultados expresados proporciones. EE: media y error estándar significación estadística por test *t* de Student para variables continuas y test de chi cuadrado para discretas.

Tabla 2. Test cognitivo ACE c con puntajes global y discriminado por sistemas y nivel educacional

	Totales	Mujeres	Varones	P
ACE: 100 puntos máximo	85,6 ± 0,8	85,02 ± 1,1	86,4 ± 1,3	0,41
Orientación: 10 puntos máximo	9,9 ± 0,03	9,9 ± 0,05	9,9 ± 0,04	0,92
Atención: 8 puntos máximo	7,8 ± 0,1	7,7 ± 0,1	7,9 ± 0,06	0,22
Memoria: 26 puntos máximo	19,5 ± 0,4	19,4 ± 0,5	19,6 ± 0,6	0,86
Fluencia: 14 puntos máximo	10,9 ± 0,3	10,7 ± 0,3	11,2 ± 0,6	0,44
Actividades visoespaciales: 16 puntos máximo	15 ± 0,2	14,7 ± 0,2	15,4 ± 0,3	0,08
Nivel educacional	3,3 ± 0,16	3,1 ± 0,20	3,5 ± 0,25	0,23
N	86	48 (56%)	38 (44)	

ACE: Addembrooke's Cognitive Examination Corregido. Media y error estándar significación estadística por test *t* de Student.

También se analizó el impacto de los distintos subsistemas de la carga CA sobre el NC. De los 7 subsistemas solo el cardiovascular y el inflamatorio mostraron una fuerte relación inversa con el nivel cognitivo global medido por ACE, corregidos por edad sexo y NE. (Tabla 3)

Relación de la CA y del subsistema cardiovascular e inflamatorio sobre la memoria corregidos por edad, sexo y NE

Se empleó un modelo de regresión lineal múltiple donde intervinieron como variable dependiente la memoria y, como variable independiente la CA corregida por edad, sexo y NE. Los resultados muestran una asociación inversa entre la CA y la memoria. A mayor CA menor memoria.

También los componentes cardiovascular e inflamatorio de la CA se relacionaron inversamente con la memoria corregidos por edad, sexo y NE. (Tabla 4)

Impacto de la CA global y de los subsistemas cardiovascular, metabolismo de los lípidos e inflamatorio en la masa del VI

En cuanto a la masa del ventrículo izquierdo el promedio en los pacientes estudiados fue de 127,9 ± 4,7 g/m² de superficie corporal con intervalos de confianza del 95% de 118,5 a 137,2. En varones 131,1 ± 7,7 g/m² IC 95% 115,3 a 146,8 y, en mujeres 125,4 ± 5,8 IC de 95% 113,6 a 137,2. (Tabla 2)

La CA global corregida por sexo y edad impactó en forma positiva en la masa del VI. También las alteraciones del aparato cardiovascular, metabolismo de

Tabla 3. Regresión lineal múltiple entre CA y los sistemas cardiovascular e inflamatorio: variable dependiente nivel cognitivo

Variables predictoras	Coefficiente	EE	p
Carga A	-1,09	0,52	0,04
Edad	0,04	0,06	0,49
Nivel E	3,17	0,47	< 0,001
Sexo	-0,04	1,32	0,97

R Cuadrado ajustado 0,40 p < 0,001

Variables predictoras	Coefficiente	EE	p
Cardiovascular	-3,00	1,32	0,02
Edad	0,07	0,06	0,26
Nivel E	3,33	0,46	< 0,001
Sexo	0,21	1,31	0,87

R Cuadrado ajustado 0,42 p < 0,001

Variables predictoras	Coefficiente	EE	p
Inflamación	-2,87	1,38	0,04
Edad	0,02	0,06	0,71
Nivel E	3,37	0,46	< 0,001
Sexo	-0,52	1,32	0,69

R Cuadrado ajustado 0,41 p < 0,0012

Tabla 4. Regresión lineal múltiple entre CA y los sistemas cardiovascular e inflamatorio: variable dependiente memoria

Variables predictoras	Coefficiente	EE	p
CA	-0,63	0,28	0,02
Edad	0,02	0,03	0,41
Nivel E	1,20	0,26	< 0,001
Sexo	-0,45	0,72	0,52

R Cuadrado ajustado 0,26 p < 0,001

Variables predictoras	Coefficiente	EE	p
Cardiovascular	-1,69	0,72	0,02
Edad	0,04	0,03	0,20
Nivel E	1,29	0,25	< 0,001
Sexo	-0,30	0,72	0,67

R Cuadrado ajustado 0,26 p < 0,001

Variables predictoras	Coefficiente	EE	p
Inflamación	-2,20	0,73	0,003
Edad	0,01	0,03	0,72
Nivel E	1,28	0,24	< 0,001
Sexo	-0,78	0,70	0,26

R Cuadrado ajustado 0,31 p < 0,001

los lípidos y de la inflamación, se asociaron en forma positiva con la masa del VI, corregidas por edad y sexo. (Tabla 5)

Tendencias que no alcanzaron significación estadística

La CA y las alteraciones cardiovasculares estuvieron asociadas en forma inversa con las actividades visoespaciales, pero no alcanzaron significación estadística, $p = 0,09$. El SNS estuvo asociado en forma positiva con la masa del VI $p = 0,08$.

Si bien hubo una tendencia positiva entre la CA, la presencia de placas y VOP no alcanzó significación estadística.

DISCUSIÓN

Del trabajo realizado surge que la puntuación multisistema que se utiliza para medir la CA tiene una fuerte asociación inversa con el nivel cognitivo global, y la memoria en particular, en una muestra de pacientes ambulatorios.

También los sistemas cardiovascular e inflamatorio, componentes de la CA, se asociaron en forma inversa con el nivel cognitivo global y con la memoria.

Cabe destacar que la inflamación y la HTA están relacionadas con cambios en el hipocampo, (34) lo cual daría un sustento biológico a los resultados obtenidos.

En el estudio MIDUS II (8) también se encontró una asociación inversa con la memoria episódica, pero

Tabla 5. Regresión lineal múltiple entre CA y los sistemas cardiovascular, inflamatorio y metabolismo de los lípidos: variable dependiente masa del VI

Variables predictoras	Coefficiente	EE	p
CA	10,86	3,10	< 0,001
Edad	1,36	0,39	< 0,001
Sexo	11,18	8,32	0,18

R Cuadrado ajustado 0,23 p < 0,001

Variables predictoras	Coefficiente	EE	p
Cardiovascular	20,42	8,34	< 0,01
Edad	1,48	0,40	< 0,001
Sexo	11,87	8,33	0,15
Inflamación	25,25	8,93	< 0,001

R Cuadrado ajustado 0,25 p < 0,001

Variables predictoras	Coefficiente	EE	p
Lípidos	27,92	8,79	< 0,01
Edad	1,32	0,38	< 0,01
Sexo	6,69	8,72	0,37

R cuadrado ajustado 0,21 p < 0,001

además, con las funciones ejecutivas. En cuanto al sistema cardiovascular, en el estudio MIDUS estuvo asociado en forma inversa a ambos, memoria episódica y función ejecutiva, y la inflamación solo con la memoria episódica. Participaron en el estudio 1.076 individuos, con un promedio de edad de 57 años, superior al nuestro que fue de 53,5 años. El tamaño de la muestra fue sensiblemente mayor al nuestro que solo fue de 86 pacientes.

Otra diferencia importante fue la manera de administrar el test cognitivo; en nuestro caso se realizó a través de entrevistas personales mientras que en el estudio MIDUS las entrevistas fueron telefónicas. Consideramos que las entrevistas personales aportan precisión y validez a la administración de los test.

La edad no influyó en la asociación entre CA y el nivel cognitivo y la memoria en ambos estudios, lo que sugiere que esta asociación no está restringida a adultos mayores.

Otra limitación, tanto del MIDUS como del nuestro, fue que ambos fueron estudios de tipo transversal y, si bien la regresión lineal múltiple empleada por nosotros fue corregida por edad, sexo y nivel educacional, no pudo ser controlada por todos los factores medioambientales y genéticos. Es importante destacar que a través de un estudio trasversal no se puede establecer relación causal, dado que el bajo nivel cognitivo también podría determinar incremento de la carga alostática.

También una limitación de nuestro estudio fue que los análisis de laboratorio no se realizaron en un único laboratorio central, si bien las mediciones fueron expresadas en las mismas unidades para todos los pacientes.

En cuanto a la asociación entre el EPC y la masa del VI de los estudios en animales concluyen que el estrés crónico exacerba la HTA, como así también la HVI, la disfunción diastólica del VI, la fibrosis, el estrés oxidativo. Potencia, además, la inflamación del tejido

adiposo cardíaco y visceral. (26) Estas observaciones dan sustento biológico a nuestras observaciones en cuanto a la asociación positiva entre la CA y la masa del VI.

Si bien hay trabajos que relacionan el EPS con la HVI (28, 29) y que varios autores (35, 36) consideran el incremento de la masa del VI como marcador secundario de CA, en los últimos años no encontramos en la literatura trabajos que relacionen la CA con la masa del VI.

CONCLUSIONES

Tanto la CA global, como sus componentes inflamatorios y cardiovasculares, impactaron sobre el nivel NC y la memoria, reduciéndolos, corregidos por nivel educacional, la edad y el sexo. A mayor CA o de los componentes cardiovascular e inflamatorio de la misma, menor NC global y memoria.

La CA global y los componentes inflamatorios, del metabolismo de los lípidos y cardiovascular, corregidos por edad y sexo, impactaron en la masa del ventrículo izquierdo, incrementándola. A mayor CA mayor masa del VI.

Al desregular los sistemas que responden al estrés crónico produce un daño en el cerebro (déficit cognitivo y en la memoria tempranos), y en el corazón (incremento de la masa del VI).

El EPS crónico está definido en forma operativa de manera objetiva por medio de mediciones clínicas y de distintos biomarcadores que componen la CA, y no de manera subjetiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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 Wiley & Sons 1988: 629-49.
2. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual: mechanism leading to disease. Arch Intern Med 1993;153:2093-101. <http://doi.org/ft39sh>

3. Seeman TE, McEwen BS, Rowe JW, Singer BH. Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:4770-5. <http://doi.org/ckzrbx>
4. Seeman TE, Singer BH, Ryff CD, Dienberg Love G, Levy-Storms L. Social relationships, gender, and allostatic load across two age cohorts. *Psychosom Med* 2002;64:395-406. <http://doi.org/ctwtp>
5. Karlamangla AS, Singer BH, McEwen BS, Rowe JW, Seeman TE. Allostatic load as a predictor of functional decline. *MacArthur Studies of successful aging. J Clin Epidemiol* 2002;55:696-710. <http://doi.org/cv5g58>
6. Seplaki CL, Goldman N, Weinstein M, Lin YH. How are biomarkers related to physical and mental well-being? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:201-17. <http://doi.org/d7frs7>
7. Goldman N, Turra CM, Gleit DA, Seplaki CL, Lin YH, Weinstein M. Predicting mortality from clinical and nonclinical biomarkers. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61:1070-4. <http://doi.org/fbp4jr>
8. Karlamangla AS, Miller-Martinez D, Lachman ME, Tun PA, Koretz BK, Seeman TE. Biological correlates of adult cognition: Midlife in the United States (MIDUS). *Neurobiol Aging* 2014;35:387-94. <http://doi.org/ctwq>
9. Karlamangla AS, Singer BH, McEwen BS, Rowe JW, Seeman TE. Allostatic load as a predictor of functional decline. *MacArthur studies of successful aging. J Clin Epidemiol* 2002;55:696-710.
10. Seeman TE, Crimmins E, Huang MH, Singer B, Bucur A, Gruenewald T, et al. Cumulative biological risk and socioeconomic differences in mortality: MacArthur studies of successful aging. *Soc Sci Med* 2004;58:1985-97. <http://doi.org/dngxbm>
11. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual: mechanism leading to disease. *Arch Intern Med* 1993;153:2093-101. <http://doi.org/ft39sh>
12. Juster RP, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Biobehav* 2001;35:2e16.
13. Seaman E, Singer BH, Rowe J, Horwitz RI, McEwen B. Price of adaptation: allostatic load and its health consequences. *Arch Intern Med* 1997;157:2259. <http://doi.org/db4c85>
14. Joels M. Corticosteroid effects in the brain: U-shape it. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27:244-50. <http://doi.org/b9jqp4>
15. Margineanu DG, Gower AJ, Gobert J, Wulfert E. Long-term adrenalectomy reduces hippocampal granule cell excitability in vivo. *Brain Res Bull* 1994;33: 93-8. <http://doi.org/ddgqsx>
16. Gould E, McEwen BS, Tanapat P, Galea LA, Fuchs E. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *J Neurosci* 1997;17:2492-8. <http://doi.org/ctwr>
17. Mirescu C, Gould E. Stress and adult neurogenesis. *Hippocampus* 2006;16:233-8. <http://doi.org/d7txkp>
18. Kim DH, Lipsitz LA, Ferrucci L, Varadhan R, Guralnik JM, Carlson MC, et al. Association between reduced heart rate variability and cognitive impairment in older disabled women in the community: women's health and Aging Study I. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1751-7. <http://doi.org/b2srpn>
19. McEwen BS. Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain. *Physiol Rev* 2007;87:873-904. <http://doi.org/fjpxn>
20. Seeman TE, McEwen B, Rowe J, Singer B. Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:4770-5. <http://doi.org/ckzrbx>
21. Kobrosly RW, Seplaki CL, Jones CM, van Wijngaarden E. Physiologic dysfunction scores and cognitive function test performance in U.S. adults. *Psychosom Med* 2012;74:81-8. <http://doi.org/cmqs4b>
22. Booth T, Royle NA, Corley J, Gow A, Valdés Hernández M del C, Muñoz Maniega S, et al. Association of allostatic load with brain structure and cognitive ability in later life. *Neurobiol Aging* 2015;1390-9. <http://doi.org/ctws>
23. Hollar D. Cross-sectional changes in patterns of allostatic load among persons with varying disabilities. *NHANES: 2001-2010. Disabil Health J* 2013;6:177-87. <http://doi.org/f42f4s>
24. Rosengren A, Hawken S, Ôunpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study%. *Lancet* 2004;364:953-62. <http://doi.org/dmx3q2>
25. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischemic and intracerebral hemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112-23. <http://doi.org/d42p38>
26. Matsuura N, Nagasaki K, Minagawa Y, Ito S, Sano Y, Yamada Y, et al. Restraint stress exacerbates cardiac and adipose tissue pathology via β -adrenergic signaling in rats with metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;308:H1275-86. <http://doi.org/f7b9wx>
27. Effoe VS, Chen H, Moran A, Bertoni AG, Bluemke DA, Seeman T, et al. Acculturation is associated with left ventricular mass in a multiethnic sample: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *BMC Cardiovasc Disord* 2015;3:15:161
28. Pickering TG. Does psychological stress contribute to the development of hypertension and coronary heart disease? *Eur J Clin Pharmacol* 1990;39:S1-S7. <http://doi.org/drcnmw>
29. Siegrist J, Peter R, Motz W, Strauer BE. The role of hypertension, left ventricular hypertrophy and psychosocial risks in cardiovascular disease: prospective evidence from blue-collar men. *Eur Heart J*. 1992 Sep;13 Suppl D:89-95.
30. Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE, Rakowicz W, Hodges JR. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology* 2000;55:1613-20. <http://doi.org/ctwt>
31. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges J. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21:1078-85. <http://doi.org/fh426t>
32. García-Caballero A, García-Lado I, González-Hermida J, Recimil M, Area R, Manes F, et al. El Addenbrooke's Cognitive Examination en español para el diagnóstico de demencia y para la diferenciación entre enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal. *Rev Neurol* 2005;41:717-21.
33. Sarasola D, de Luján-Calcano M, Sabe L, Crivelli L, Torralva T, Roca M, et al. [Validity of the Spanish version of the Addenbrooke's Cognitive Examination for the diagnosis of dementia and to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia]. *Rev Neurol*. 2005;41:717-21.
34. Sabbatini M, Catalani A, Consoli C, Martetta N, Tomassoni D, Avola R. The Hippocampus in spontaneously hypertensive rats: an animal model of vascular dementia. *Mech Ageing Dev* 2002;123:547-59. <http://doi.org/fmc7t6>
35. McEwen B. Allostasis, Homeostasis, and the Costs of Physiological Adaptation. Edited by Jay Schulkin. Cambridge University Press Oct. 25, 2004:80.
36. Fink G. editor, Stress Science: Neuroendocrinology. Bruce McEwen. Stress: Homeostasis, Rheostasis, Allostasis and Allostasis Load. copyright 2010 Elsevier Inc.:13.