

RIESGOS PSICOSOCIALES. REPERCUSIÓN NEUROLÓGICA DEL ESTRÉS.

Dr. C. Alfredo Martínez Plaza
Jefe del Servicio Médico y de Prevención.
Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Madrid.

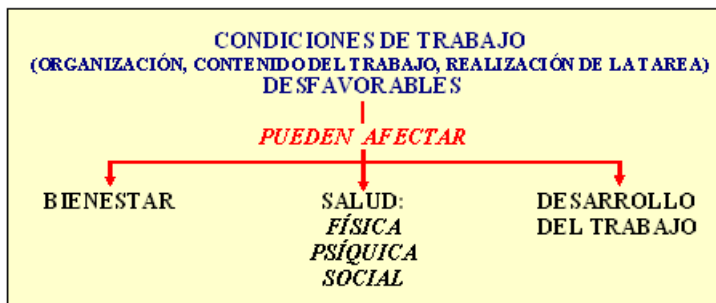
Factores de riesgo psicosocial

Entendemos como factores de riesgo psicosocial "aquello aspectos de la concepción, organización y gestión del trabajo así como de su contexto social y ambiental que tienen la **potencialidad** de causar daños físicos, sociales o psicológicos en los trabajadores" (Cox y Griffiths, 1995). En términos de prevención de riesgos laborales, los factores psicosociales representan la *exposición* (o los factores de riesgo), la organización del trabajo el *origen* de ésta, y el estrés el *precursor del efecto* (enfermedad o trastorno de salud que pueda producirse).



Unas condiciones de trabajo (organización, contenido, realización de la tarea) desfavorables pueden repercutir negativamente en el bienestar y en la salud (física, psíquica y social) de los trabajadores así como en el desarrollo del trabajo. Las exigencias psicosociales del lugar de trabajo moderno con frecuencia no se corresponden con las necesidades y capacidades de los trabajadores, lo que puede producir estrés y problemas de salud; por ello, los factores psicosociales que inciden en el estrés laboral tienen que ver con las demandas de la

situación (contexto laboral) y con las características del individuo.



En definitiva: la organización y las condiciones de trabajo, como factores de riesgo psicosocial, pueden ser el origen de enfermedad somática y psíquica a través de un proceso que denominamos estrés. Asimismo, hay que significar que es precisamente la afectación de la salud

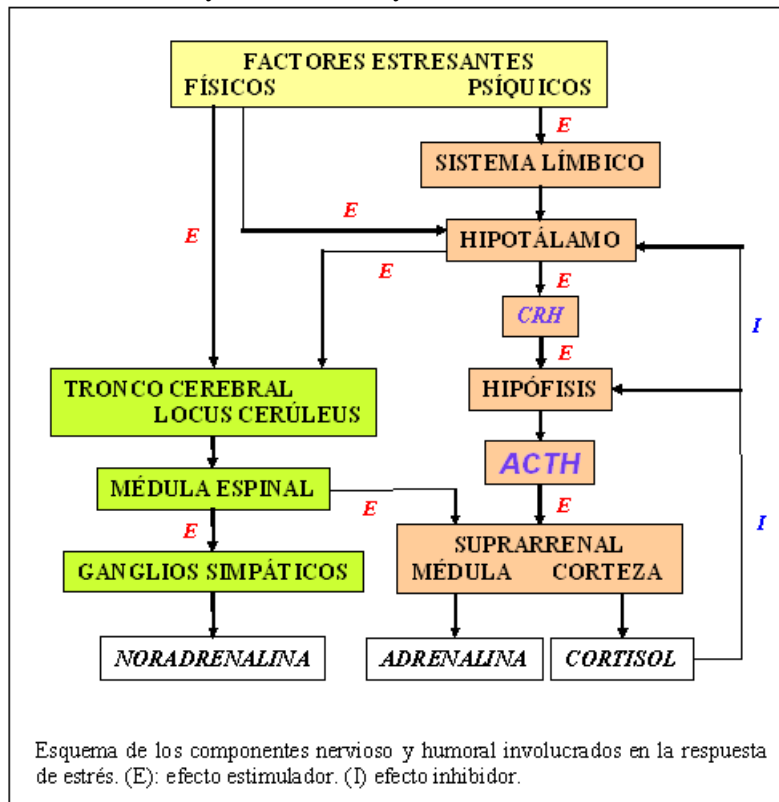
integral de los trabajadores lo que da auténtico protagonismo y realza la importancia de unas condiciones de trabajo inadecuadas que pueden subyacer en el desencadenamiento y/o exacerbación de numerosas enfermedades físicas y/o psíquicas.

Desde una perspectiva médica podemos definir el estrés como "un proceso en el que las demandas ambientales comprometen o superan la capacidad adaptativa de un organismo, dando lugar a cambios biológicos y psicológicos que pueden situar a las personas en riesgo de enfermedad" (Cohen, S. et al., 1995). De acuerdo con esta definición, el estrés puede ser considerado como un **factor de riesgo** de enfermedad psíquica y somática (recordemos que factor de riesgo es toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer alguna enfermedad). Es más, el estrés puede ser considerado como un "factor de riesgo" de otros factores de riesgo, valga la redundancia: su implicación en el desarrollo de la aterosclerosis, de la hipertensión, en el desarrollo o mantenimiento de conductas de riesgo cardiovascular, etc., así lo acreditan. Esta característica, junto al hecho de que el estrés resultante de los factores psicosociales en el trabajo constituye el **único factor** de riesgo laboral que puede afectar a todos los trabajadores, sin distinción de categoría profesional, y que puede

solaparse con otros factores de riesgo laboral (químicos, físicos o biológicos), es lo que le confiere al estrés una identidad propia.

Respuestas al estrés

El proceso de estrés supone, en definitiva, un estado de activación que depende de la evaluación que el propio organismo realiza de su entorno y que implica a los sistemas: nervioso central, autónomo, neuroendocrino, inmune y conductual. La respuesta al estrés está determinada por el sistema nervioso central y la coordinación que éste ejerce sobre los tres sistemas que intervienen en el mantenimiento de la homeostasis: sistema nervioso autónomo, endocrino e inmune. Y en dicha respuesta participan, fundamentalmente, neurotransmisores centrales y periféricos, como la noradrenalina y la adrenalina, y el cortisol.



Pero también intervienen otras hormonas como: a) la prolactina, que tiene una acción inhibitoria de la función reproductora; b) el glucagón, que interviene en el catabolismo del glucógeno; c) la arginina-vasopresina, que tiene importantes cometidos en la respuesta al estrés incrementando la presión arterial (que aumenta el flujo sanguíneo en los músculos), regulando el balance hídrico y de los electrolitos, potenciando los efectos de la hormona CRH en la liberación de ACTH, y reduciendo la inhibición del ACTH inducida por el sistema de retroalimentación de los glucocorticoides; d) la

somatostatina, que inhibe la hormona del crecimiento; e) las endorfinas y encefalinas, que suprimen la percepción de dolor; f) la oxitocina, que incrementa los efectos del CRH sobre la síntesis y liberación de ACTH; g) y otros como la colecistocinina (CCK), la galanina, el péptido vasoactivo intestinal (VIP), la angiotensina II (AII) y la neurotensina (NT), que facilitan la liberación de ACTH. La respuesta inmediata al estrés incluye diversos componentes fisiológicos como son: el aumento en la disponibilidad inmediata de energía mediante la transformación del glucógeno hepático en glucosa y salida de proteínas y lípidos de los adipocitos; el aumento de la frecuencia cardiaca y de la frecuencia respiratoria que facilitan el aporte de oxígeno; el incremento de la temperatura corporal por la acción del CRH sobre el núcleo anterior hipotalámico y el área preóptica; la inhibición de los sistemas que no participan activamente en la respuesta de estrés como son el aparato digestivo, el reproductor y el inmune, además de la supresión del crecimiento. Los componentes conductuales de la respuesta al estrés incluyen el incremento inicial, seguido de la disminución a medida que se prolonga el estresor, en las funciones de memoria y de percepción sensorial; también, el mantenimiento del *arousal*, de la vigilancia y la atención selectiva, se presenta euforia o disforia, disminución de la percepción del dolor, conductas de riesgo como el consumo de diversos tipos de drogas psicoactivas, alcohol y tabaco, así como conductas obsesivas compulsivas.

¿Cómo puede producir enfermedad el estrés?

En líneas generales, el estrés puede influir en la patogénesis de la enfermedad de dos maneras: 1) A través de estados afectivos negativos (ansiedad, depresión), consecuencia del estrés mismo, que actúan mediante procesos biológicos hormonales o conductas de riesgo. 2) A través de respuestas de *coping*: hacer frente, de forma activa, al agente estresor implica un esfuerzo de adaptación. Esto puede conllevar, en el primer caso, conductas de riesgo (como fumar, ingerir alcohol, etc.) y, en el segundo, respuestas biológicas hormonales. De esta forma podría incidir, de forma unilateral, en el desarrollo de enfermedad.

Estrés laboral

El estrés laboral es considerado en la Unión Europea como el segundo problema de salud más frecuente, después de los trastornos musculoesqueléticos. El coste económico anual del estrés laboral en Europa se ha llegado a cifrar en torno a los 20.000 millones de euros y en EE.UU. hasta 150.000 millones de dólares. Según la VI Encuesta Nacional de Condiciones de Trabajo (INSHT) llevada a cabo en 2005, un 6,3% del total de la muestra (n = 11054) y un 27,9% del porcentaje de trabajadores que consideraban que el trabajo afectaba a su salud (n = 2493), presentó síntomas compatibles con el estrés (En la V Encuesta el porcentaje del total de la muestra que manifestó presentar estrés fue del 5,3%). Respecto a las Ramas de Actividad con mayor prevalencia de estrés, tomando en consideración únicamente el global de trabajadores que consideraban que el trabajo afectaba a su salud, fueron: 1º. Administración pública y Educación (45,7%). 2º. Actividades sanitarias y veterinarias; Servicios Sociales (42,9%). 3º. Interm. Financiera, Act. Inmobiliarias, Ser. Empresa (33,2%) 4º. Comercio, Hostelería (32,4%) y 5º. Transporte y Comunicaciones (27,9%). Respecto a las Ocupaciones hay que destacar al Personal docente (54,2%), seguido de Otras ocupaciones propias de estudios medios o superiores (ingeniero técnico o superior, aparejador, arquitecto, físico, geólogo, biólogo, etc.) con un 53,6%, Profesionales del Derecho, las Ciencias Sociales y las Artes (46,7%), los Empleados administrativos (44,6%) y Directivos de empresas o de Administraciones Públicas (44,4%). Según la Encuesta de Calidad de Vida en el Trabajo del MTAS (2006) las ocupaciones con niveles muy altos de estrés son: 1. Dirección de empresas y de la Administración Pública (28,7%). 2. Técnicos y profesionales científicos e intelectuales (23,6%). 3. Trabajadores servicios restauración, personales, protección y vendedores de comercio (22,4%). 4. Técnicos y profesionales de apoyo (19,6%). 5. Trabajadores cualificados en agricultura y pesca (19,0%). 6. Operadores de instalaciones y maquinaria y montadores (17,3%). 7. Empleados de tipo administrativo (13,9%). 8. Artesanos y trabajadores cualificados industria manufacturera, construcción y minería (13,3%). 9. Trabajadores no cualificados (11,7%).

Modelos de estrés laboral.

Teniendo en cuenta 4 características fundamentales que, en líneas generales, se pueden encontrar en todas las actividades laborales, como son: 1) exigencias de la tarea; 2) grado de control que el trabajador puede ejercer sobre su tarea; 3) esfuerzo que es preciso realizar; y 4) recompensa recibida, diversos investigadores han propuesto dos modelos fundamentales de estrés laboral: A. Modelo de Karasek (demandas/control): según este modelo los trabajos con mucha exigencia pero que permiten poco control sobre la tarea llevan aparejado mucha tensión y estrés negativo con riesgos para la salud. Por el contrario, los trabajos con poca exigencia pero que permiten mucho control generan poca tensión. Este modelo ha sido completado con una tercera dimensión que es el apoyo social en el trabajo; de esta manera los trabajos caracterizados por grandes exigencias, escaso control y muy poco apoyo social son los que mayor riesgo de enfermedad presentan. El modelo de Karasek se ha asociado: 1º) Con un mayor riesgo de enfermedad coronaria, en efecto mediado por el sistema nervioso autónomo o vegetativo (SNA) y por alteraciones bioquímicas constitutivas del síndrome metabólico. 2º) Con trastornos psicológicos. 3º) Con trastornos musculoesqueléticos, sobre todo de las extremidades

superiores. B. Modelo de Siegrist (esfuerzo/recompensa): este modelo se basa en el desequilibrio entre esfuerzo realizado/recompensa recibida de forma que un esfuerzo alto y una recompensa baja resultan particularmente estresantes y constituyen un riesgo de enfermedad cardiovascular y de deterioro de la salud mental.

Tipos de estrés laboral

Varios tipos de estrés pueden ser diferenciados en el entorno laboral: 1. Estrés propiamente dicho. 2. Síndrome de *burnout*. 3. *Mobbing*. 4. Síndrome agudo de estrés y de estrés postraumático. 5. *Karoshi*. Desde el punto de vista médico cada tipo de estrés laboral tiene unas características clínicas que permiten su diferenciación.

1. El estrés propiamente dicho es el que puede darse en cualquier actividad laboral, pudiendo tener un carácter agudo o crónico. Existe hiperactividad emocional con predominio del daño fisiológico si bien puede tener efectos positivos cuando es de carácter moderado. La patología resultante, especialmente en la forma crónica, es amplia y variada, afectando a todos los órganos y sistemas. **2. El síndrome de *burnout*** o síndrome de “estar quemado” se origina predominantemente en profesiones que implican ayuda y/o atención de la salud (médicos, personal de enfermería, docentes, asistentes sociales, etc.). En este síndrome predomina el daño emocional con efectos únicamente negativos; existe embotamiento emocional con ausencia de implicación en los problemas. Sus manifestaciones clínicas pasan por alteración del estado de ánimo, síntomas de tipo neurastiforme, síntomas somáticos y alteraciones biológicas de tipo metabólico e inmunológico. Las repercusiones médicas del *burnout* incluyen trastornos digestivos, psíquicos e incluso abuso de alcohol y/o medicamentos. Datos recientes ponen de manifiesto una relación entre *burnout* y riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular (Melamed, S et al., 2006); los mecanismos implicados en dicha relación son: a) el síndrome metabólico; b) disregulación del eje HPA; c) trastornos del sueño; d) inflamación; e) cambios hemostáticos procoagulantes y f) conductas de riesgo. **3. El *mobbing*** o acoso psicológico en el trabajo constituye una forma específica y peculiar de estrés laboral. Tiene unas connotaciones específicas que derivan del hecho de que se basa en una falta de respeto y de consideración respecto del derecho a la dignidad del trabajador. Se consideran especialmente expuestos a esta forma de estrés laboral los trabajadores de las Administraciones Públicas (14%) y del sector servicios en general (25%). Como cualquier otra situación de estrés puede tener efectos negativos sobre la salud física y/o psíquica que se traducen en trastornos psicofisiológicos y psiquiátricos, alteraciones cognitivas, conductas de riesgo y, lo que es más importante a conductas autolesivas que pueden implicar ruptura familiar y/o suicidio. En líneas generales los trastornos que se pueden encontrar en situaciones de acoso psicológico son: *A) Trastornos psicofisiológicos*: hipertensión, trastornos digestivos, trastornos cardiovasculares y dermatológicos. *B) Alteraciones cognitivas*: pérdida de memoria y alteración de la concentración; *C) Trastornos psiquiátricos*: ansiedad, depresión, trastornos paranoides, síntomas de *burnout*, síntomas de estrés postraumático y posibilidad de suicidio; *D) Conductas de riesgo*: alcohol, tabaco, drogas; psicofármacos; *E) Conductas autolesivas*: ruptura familiar, suicidio. **4. El *karoshi*** es un término acuñado en Japón hace más de veinticinco años para designar la muerte por exceso de trabajo en entornos laborales muy exigentes por razones de producción y productividad que al mismo tiempo presentan escasa o nula preocupación por la salud integral de los trabajadores. Los puestos de trabajo de los casos de *karoshi* se caracterizan por: a) un alto grado de demanda laboral; b) un bajo grado de apoyo social; y c) niveles variables en el grado de control del trabajo. Los trabajadores que desarrollan gran entusiasmo y dedicación al trabajo, proclives a olvidar la necesidad de descanso periódico e incluso la atención médica, podrían constituir un grupo de riesgo para el *karoshi*. La muerte en el *karoshi* sería ocasionada por un accidente cerebrovascular (hemorragia cerebral o subaracnoidea, infarto cerebral) o enfermedad isquémica cardíaca (angina de pecho e infarto de miocardio). **5. El síndrome agudo de estrés y de estrés postraumático (PTSD)** puede afectar, fundamentalmente, a los integrantes de los cuerpos de seguridad del estado, a bomberos, a

equipos de rescate, al personal de agencias bancarias o comercios expuestos a acciones delictivas (robo a mano armada), o a trabajadores que sufren un accidente laboral grave o con riesgo de muerte o son testigos del accidente de un compañero que resulta en lesiones graves o en su muerte. El síndrome agudo de estrés es un trastorno transitorio que puede durar desde horas hasta tres días; aparece como consecuencia de una experiencia estresante muy traumática que implica una amenaza seria a la seguridad o integridad física de la propia persona o de otras. El síndrome de estrés postraumático (PTSD) es un trastorno de ansiedad que se caracteriza por pesadillas recurrentes y rumiaciones mentales sobre el suceso, esfuerzo por evitar pensar o hablar del suceso o evitar lugares o actividades que recuerden el suceso y por síntomas de hiperactivación. El PTSD implica un significativo factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. En este sentido diversos estudios han mostrado una relación consistente entre la exposición a los eventos estresantes con resultado de PTSD y alteraciones cardiovasculares. Un metaanálisis de 34 estudios de evaluación de la frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y diastólica en afectados con PTSD muestra, como datos más relevantes, un significativo incremento de la frecuencia cardíaca y, en menor medida, de la presión arterial (Buckley, T.C. & Kaloupek, D.G., 2001). Otros autores que han estudiado la actividad cardiovascular de pacientes con PTSD mediante monitorización ambulatoria han encontrado un significativo incremento de la frecuencia cardíaca basal y una mayor variabilidad de la presión arterial sistólica (Beckham, J.C. et al., 2003) y mayor reactividad de la presión arterial en los períodos de distrés emocional que los no afectados por PTSD (Buckley, T.C. et al., 2004). En un estudio de Boscarino, J.A. (2004), diseñado para comparar la función cardiovascular de los veteranos de Vietnam con PTSD respecto a la de veteranos sin PTSD, son consignadas diversas alteraciones en el ECG en los afectados de PTSD. Después del correspondiente control para otros factores de riesgo como consumo de alcohol, peso, abuso actual de sustancias, hábito tabáquico y uso actual de medicación, se encontró una asociación del PTSD con alteraciones no específicas de ECG, con trastornos auriculoventriculares de la conducción y con la existencia de infartos de miocardio anteriores. Dado que este estudio incluyó solamente a los veteranos con PTSD severo, hay que hacer una interpretación cautelosa de estos resultados por cuanto se desconoce si los afectados con PTSD menos severo presentan las mismas alteraciones en el ECG. Kang, H.K. et al. (2006) encuentran mayor riesgo de hipertensión y de enfermedad isquémica crónica del corazón en un grupo de prisioneros de guerra con PTSD. Von Kanel, R. et al. (2006, 2007, 2008) sugieren que en el PTSD la alteración de la coagulación, un bajo grado de estado proinflamatorio sistémico y la disfunción endotelial pueden representar sendas psicobiológicas que favorecerían la progresión de la aterosclerosis y las manifestaciones clínicas cardiovasculares.

Papel del estrés en las afecciones neurológicas

En el caso de las enfermedades neurológicas, en general y de las enfermedades cerebrovasculares, en particular, el estrés: 1. Es un factor de riesgo de los considerados “factores de riesgo” de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular. 2. Puede actuar como factor desencadenante de diversas afecciones neurológicas. 3. Puede influir en la evolución y en el pronóstico de las mismas. 4. Puede exacerbar las manifestaciones sintomáticas.

Estrés y trastornos neurológicos

Muy sucintamente, los efectos potenciales del estrés en las afecciones neurológicas son:

1. Cefalea. El estrés está involucrado en la cefalea de tensión, siendo asimismo un factor desencadenante de migrañas y de exacerbación de algias faciales atípicas. **2. Epilepsia.** En relación a la epilepsia, en general se admite que el estrés induce ataques epilépticos. **3. Esclerosis múltiple.** La relación entre el estrés y exacerbación de la esclerosis múltiple sigue siendo controvertida. No obstante, en un metaanálisis sobre un total de 14 estudios seleccionados, trece mostraron una relación estrés aumentado/riesgo de exacerbación y solo uno mostró una relación negativa. Este estudio pone en evidencia una asociación consistente entre los eventos de vida estresantes y la subsecuente

exacerbación de la EM. Se ha sugerido que los eventos estresantes agudos, pero no las dificultades crónicas, son factores de predicción de recaídas y que el número de eventos agudos, más que la severidad de los mismos, tiene mayor importancia como factor de riesgo de recaída. En lo que no parece existir dudas es que el estrés produce un empeoramiento transitorio de los síntomas de la enfermedad. **4. Accidente cerebrovascular.** Será objeto de un estudio detenido más adelante. **5. Enfermedades neurodegenerativas.** El estrés puede contribuir al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas tipo Alzheimer si bien para ello resulta decisiva su combinación con la presencia de ApoE4 e invasión del herpes virus. Algunos autores consideran que la tendencia a experimentar distrés psicológico es un factor de riesgo para EA, efecto independiente de marcadores histopatológicos de EA tales como las placas y ovillos corticales. **6. Enfermedad de Parkinson.** Estudios recientes sugieren que el estrés severo puede tener un papel relevante en la enfermedad de Parkinson (EP) en efecto mediado por un mecanismo de estrés oxidativo. Pueden empeorar los síntomas de la enfermedad. Y se ha sugerido que la terapia con L-DOPA no es eficaz cuando los síntomas de los pacientes con EP empeoran por estrés. **7. Otras afecciones.** A) El estrés puede inducir amnesia global transitoria. B). Existen algunas evidencias de la posible relación entre estrés emocional y desencadenamiento de la miastenia gravis. C). Algunos estudios sugieren una relación estrés-desencadenamiento de la esclerosis lateral amiotrófica. D). Las disquinesias (distonías, corea, temblor, tics – síndrome de Tourette, y mioclonías) pueden empeorar por estrés. E). La tartamudez se ve influida negativamente por el estrés. F). Se ha sugerido que los eventos estresantes en los seis meses previos pueden influir en el comienzo de la enfermedad y modificar el curso de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob. G). Finalmente, diversas manifestaciones como vértigos, disfonías, y parestesias pueden ser inducidos por estrés.

Estrés y patología cerebrovascular

En los países desarrollados, el accidente vascular cerebral (AVC) constituye la tercera causa de muerte más frecuente, después de la enfermedad isquémica del corazón y el cáncer y su incidencia parece estar aumentado. Asimismo, el ictus constituye una de las principales causas de deterioro funcional, de forma que un 20% de los supervivientes requiere una asistencia de internamiento de 3 meses y de un 15% a un 30% sufren una incapacidad permanente. Pese a los evidentes avances en el tratamiento de los ictus isquémicos, la prevención eficaz continúa siendo el mejor tratamiento para reducir la carga que implica el ictus. La prevención primaria es especialmente importante dado que más del 70% de los ictus son primeros episodios.

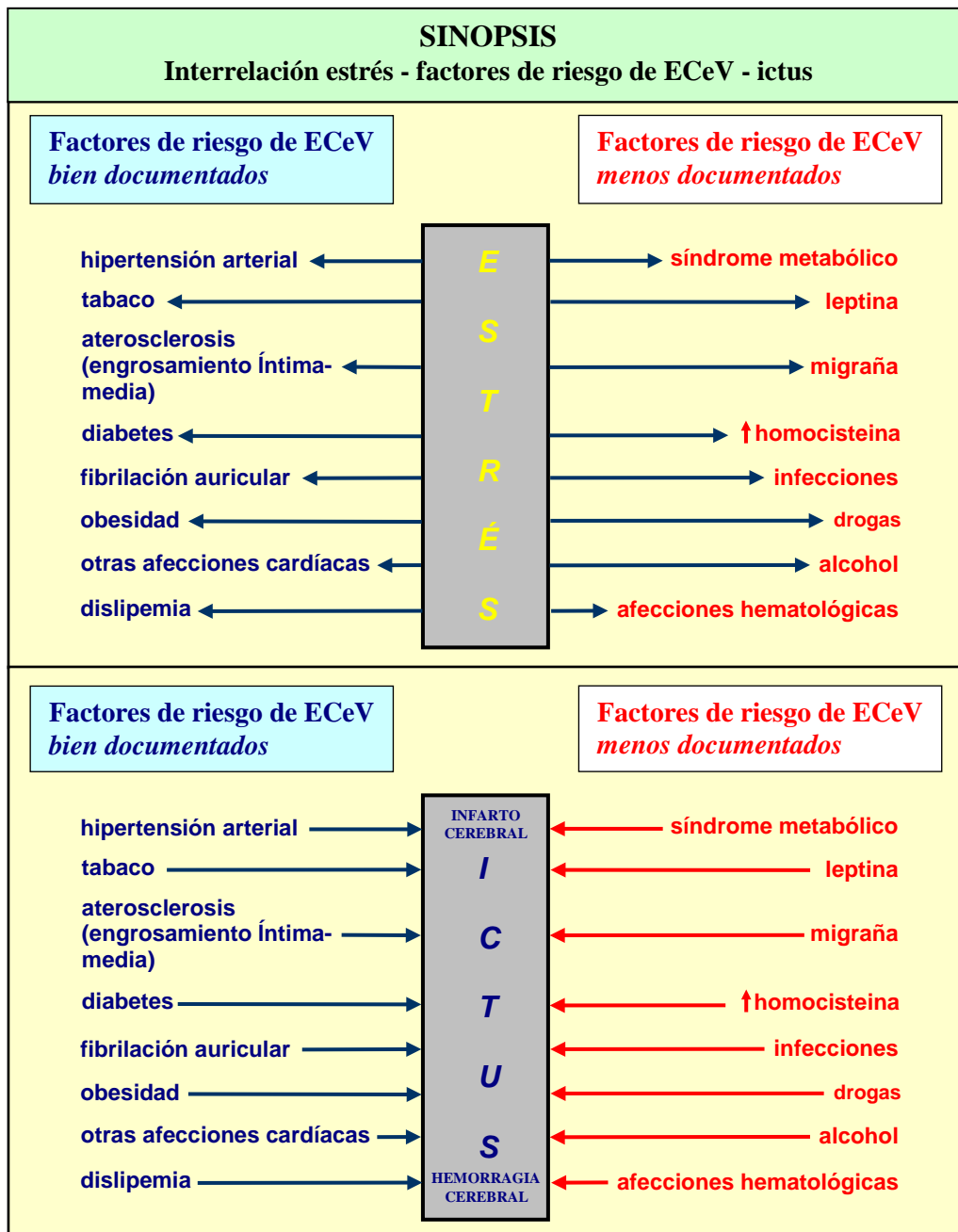
Los AVC se deben a diversas causas. La más frecuente es el accidente aterotrombótico de alguna de las arterias cerebrales por afectación local o embolias a partir de ateromas de la aorta y de las arterias carótidas. La segunda causa es la hemorragia intraparenquimatosa o subaracnoidea cerebral. La diferencia entre las dos variantes etiopatogénicas puede llegar a ser de 8 a 1 a favor del accidente aterotrombótico.

En la relación estrés-ictus hay que partir del conocimiento de los factores de riesgo cerebrovascular, que podemos agrupar en: I. Factores no modificables: edad, sexo, bajo peso al nacer, raza/etnia y factores genéticos. II. Factores bien documentados y modificables: hipertensión arterial, exposición al humo de cigarrillos, diabetes, fibrilación auricular, otras afecciones cardíacas (miocardiopatía dilatada, patología valvular, defectos congénitos intracardíacos. IAM reciente), dislipemia, estenosis asintomática de la arteria carótida (engrosamiento de la íntima-media), enfermedad de células falciformes, THS postmenopáusica, mala alimentación (rica en sodio y pobre en potasio), inactividad física, obesidad y distribución de la grasa corporal y AITs previos. III. Factores menos documentados y potencialmente modificables: síndrome metabólico, abuso del alcohol, abuso de drogas, uso de anticonceptivos, migraña, hiperhomocisteinemia, inflamación, leptina, trastornos respiratorios del sueño (apnea del sueño), elevación de lipoproteína (a), lipoproteínas asociada a fosfolipasa A2, infecciones (*chlamydia pneumoniae*, *micoplasma pneumoniae*, *helicobacter pylori*, citomegalovirus) y afecciones hematológicas (hipercoagulabilidad adquirida y heredada, policitemia, trombocitosis, aumento de fibrinógeno).

Respecto a los factores no modificables, desde hace tiempo se ha considerado que el estado emocional de la madre puede afectar a la descendencia y diversos estudios apoyan la hipótesis de que el estrés durante el embarazo puede ser un factor de riesgo de parto prematuro o bajo peso en relación con la edad gestacional. Por otra parte, un estudio de Lackland, D.T. et al. (2003) muestra que la probabilidad de ictus para los nacidos con peso inferior a 2.500 g es el doble que la de los nacidos con peso igual o superior a 4.000 g. Asimismo, un estudio de Barker DJ & Lackland D.T. (2003) llevado a cabo en Inglaterra y Gales, encuentra que las personas nacidas con bajo peso tenían una mayor tasa de mortalidad por ictus (Barker D.J. & Lackland D.T., 2003). Sin embargo, la razón de esta relación es incierta y la asociación estadística no prueba la causalidad.

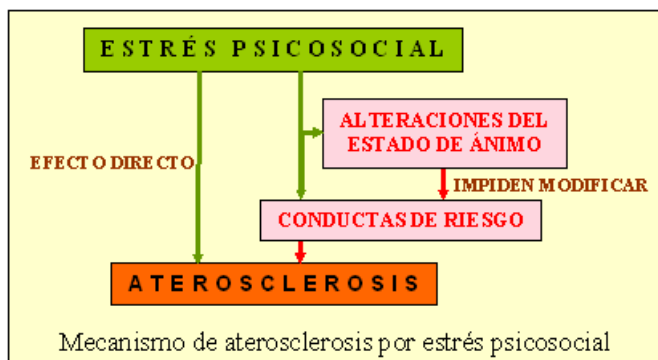
Examinemos algunos factores de riesgo relacionados con el estrés y el ictus

I. Hipertensión. La hipertensión es el principal factor de riesgo modificable de ictus. Numerosos estudios avalan la relación entre estrés laboral y riesgo de hipertensión arterial. El estrés laboral crónico (demandas/control y otros estresores psicosociales y emocionales) en conjunción a un desarrollo más temprano de la hipertensión implica mayor vulnerabilidad para el desarrollo de eventos cardiovasculares isquémicos e ictus (Nedic, O. et al., 2001).



Un estudio reciente muestra una interacción entre factores genéticos (polimorfismo I/D en el gen del receptor adrenérgico α -2B) y tensión laboral (según el modelo de Karasek: altas demandas/baja capacidad de decisión) en el origen de la hipertensión (Ohlin, B. et al., 2007). En este contexto es importante tener en cuenta la reactividad cardiovascular al estrés (RCVE): factores genéticos, variables de comportamiento (patrón de conducta tipo A), la dieta, características emocionales de la persona y características del estresor pueden influir en la RCVE. Los individuos con una exagerada reactividad al estrés tienen un mayor riesgo de hipertensión (Matthews, K.A. et al., 2004), aterosclerosis preclínica (Treiber, F.A. et al., 2003; Jennings, J.R. et al., 2004) e ictus isquémicos (Everson, S.A. et al., 2001). También se ha relacionado con un incremento de enfermedad cerebrovascular silente (Waldstein, S.R. et al., 2004). Un estudio reciente muestra que las personas con fuerte sentido de coherencia (relacionado con la capacidad adaptativa al estrés), tienen hasta un 25% de reducción del riesgo de ictus tanto en hombres como en mujeres independientemente de la presencia de factores de riesgo clásicos - como hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes e infarto agudo de miocardio- y de otras condiciones, como la depresión y el grado de hostilidad de la personalidad (Surtees, P.G. et al., 2007).

2. Aterosclerosis. Engrosamiento de la íntima-media. Diversos estudios muestran una relación entre el estrés laboral y el desarrollo de la aterosclerosis. En dichos estudios se analizó el estrés laboral según el modelo de demandas/control de Karasek (Everson, S.A. et al., 1997; Nordstrom, C.K., 2001; Rosvall, M. et al., 2002; Gallo, L.C., 2003; Hintsanen, 2005), el modelo de esfuerzo/recompensa (Lynch, J. 1997; Muntaner, C. 1998) o las demandas físicas en el trabajo (Muntaner, 1998) y el grosor de la íntima-media y altura de la placa de ateroma por ultrasonografía carotídea. Todos muestran una relación entre estrés laboral y aterosclerosis subclínica. Un estudio reciente con mujeres realizado en Suecia (Wang, H.X., 2007) muestra una relación entre estrés laboral (modelo demandas/control) y estrés familiar con la progresión de la aterosclerosis coronaria evaluada por angiografía. Sin embargo, un nivel dado de estrés no implica similar grado de riesgo de enfermedad isquémica del corazón para todos los trabajadores. Un estudio reciente con hombres jóvenes muestra que el efecto del estrés laboral en el desarrollo de aterosclerosis es modulado por el genotipo T/T del gen de la neuregulina 1 (NR-1) (Hintsanen, M. et al., 2007).

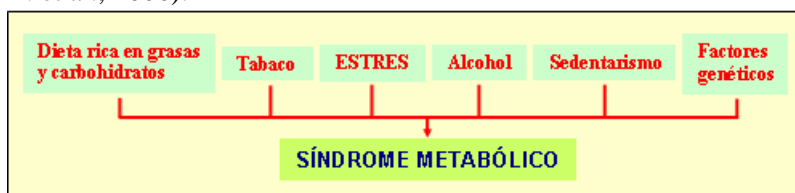


3. Fibrilación auricular. El estrés puede inducir fibrilación auricular en pacientes con: a) cardiopatía estructural: hipertensiva, isquémica; valvular mitral; b) miocardiopatías: dilatada, restrictiva e hipertrófica; c) cardiopatías congénitas (CIA); d) sin cardiopatía estructural: como en la taquicardia; e) con patología extracardíaca: hipertiroidismo, en efecto mediado por el SNS; f)

también en los casos de fibrilación auricular aislada. Esta arritmia implica un estado hipercoagulable e inflamatorio, que se manifiesta por un incremento del fragmento 1+2 de la protrombina (F1+2) y de IL-6, respectivamente que, a su vez, puede inducir un estado protrombótico por incremento de diversos factores de la coagulación (fibrinógeno, factor tisular, factor VIII...), así como por la activación de células endoteliales y de las plaquetas.

5. Síndrome metabólico. Estudios recientes identifican el síndrome metabólico como un factor de riesgo independiente de ictus isquémico. Entre las causas fundamentales del síndrome metabólico figuran, factores genéticos y un estilo de vida propio de los países industrializados. El estrés laboral implica riesgo de síndrome metabólico. Un estudio llevado a cabo con más de diez mil funcionarios civiles en que se valoró el estrés laboral utilizando el modelo de demandas/control de Karasek muestra que los empleados del sexo masculino con estrés laboral tenían doble riesgo de padecer síndrome metabólico que los que no manifestaban estrés laboral. Aunque el número de participantes del sexo femenino fue menor que la hombres también se constató una relación entre ambos parámetros. Los funcionarios de ambos sexos con los

empleos más bajos dentro de la escala social fueron los que más riesgo presentaron (Chandola, T. et al., 2006).



4. Policitemia. La policitemia por estrés está caracterizada por un aumento del hematócrito, considerado por algunos autores como un factor de

riesgo independiente de ictus que puede interactuar sinérgicamente con la hipertensión arterial (Wannamethee, G. et al., 1994).

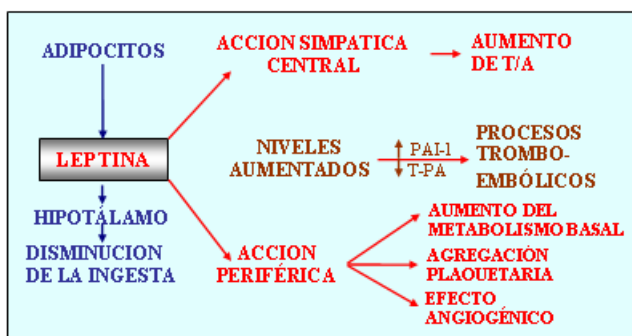
6. Factores inflamatorios (PCR). La PCR es un reactivo de fase aguda y forma parte de la inmunidad congénita humana, que aumenta la respuesta a los estímulos inflamatorios. Constituye un mediador conocido de la actividad del complemento, la producción de moléculas de adhesión y la liberación de quimiocinas y factores trombógenos. Numerosos estudios de cohorte muestran una correlación intensa entre elevadas concentraciones de PCR y episodios cardiovasculares y cerebrovasculares, e indican un aumento de 2 a 3 veces en el riesgo de ictus en los varones y mujeres sanos, respectivamente. La IL-6, citocina relacionada con el estrés, es el principal regulador de la mayoría de los genes de los reactantes de fase aguda (RFA). Asimismo, en el síndrome metabólico se encuentra elevada la PCR. Diversos estudios evidencian un incremento de PCR con el estrés psicológico. También se ha evidenciado su asociación con el *burnout*. De igual forma, existe una relación inversa entre fuerte sentido de la coherencia y niveles de PCR.

7. Coagulación. Según los datos de un metaanálisis de Von Känel, R. et al. (2001) sobre 68 estudios publicados desde 1966, en sujetos sanos, el estrés agudo activa de forma simultáneamente la coagulación (vWF y fibrinógeno) y la fibrinólisis (t-PA) dentro de un rango fisiológico, mientras que en pacientes con aterosclerosis y con lesión endotelial, la respuesta procoagulante puede sobrepasar la respuesta anticoagulante y promover así un estado de coagulabilidad incrementada; y el estrés crónico (estrés laboral o estado socio-económico bajo) se relaciona con un estado de hipercoagulabilidad: aumento de moléculas procoagulantes, como el fibrinógeno y el factor VII, y una disminución de la fibrinólisis.

8. Fibrinógeno. Es uno de los factores de la coagulación más estudiados en relación con el estrés laboral. Es una glucoproteína que participa también en procesos de inflamación, aterogénesis y trombogénesis. También es un reactante de fase aguda e interviene en la agregación plaquetaria. Se eleva en situaciones en que se produce la movilización activa de FFA (ácidos grasos libres) a partir de los TGR del tejido adiposo por la acción lipolítica de las hormonas de estrés. Diversos estudios muestran una relación entre estrés laboral (modelo de Karasek), y aumento de fibrinógeno. La hiperfibrinogenemia se ha correlacionado con la incidencia y recurrencia de eventos cerebrovasculares (Qizilbash, N., 1995; Tegos, T.J. et al., 2000). Un metaanálisis de 31 estudios prospectivos con un total de 154.211 participantes pone de manifiesto una moderada asociación entre niveles de Fb y riesgo de enfermedad coronaria y mortalidad por ictus. Dos estudios recientes realizados en Japón muestran que un aumento de la concentración de Fb plasmático puede ser un factor de predicción de hemorragia intraparenquimatosa (Sato, S. et al., 2006) y que la asociación entre niveles altos de Fb y de TA obtenida mediante registro ambulatorio de 24 horas, constituye un factor independiente de riesgo de lesiones cerebrovasculares silentes; incluso cuando los valores de presión arterial se encontraban en límites normales, el incremento de Fb se asoció con un mayor riesgo de lesiones cerebrovasculares silentes (Aono, Y. et al., 2007).

9. Homocisteína. Estudios epidemiológicos y prospectivos muestran una relación positiva entre niveles de HCT y riesgo de ictus. Sin embargo, parece que sigue siendo controvertido su papel como factor de riesgo cerebrovascular, no habiéndose establecido todavía una relación de causalidad. La administración de L-metionina, que induce aumento de HCT, altera la función endotelial de los vasos de resistencia y de conducción, efecto que se evita con la administración de ácido ascórbico (Kanani, P.M. 1999). La aplicación de HCT a un cultivo de células endoteliales de la vena umbilical y de pequeños vasos renales indujo la expresión de la enzima HMGCR; este efecto fue revertido aplicando superóxido dismutasa (Li, H. et al., 2002). En

pacientes con aterosclerosis y niveles elevados de HCT parecen estar alteradas las propiedades antitrombóticas del endotelio lo que constituye un riesgo de trombogénesis. Algunos estudios recientes apoyan la relación entre niveles elevados de HCT con: a) ictus isquémico en jóvenes adultos (Tan, N.C. et al., 2002; Madonna, P. et al., 2002); b) riesgo de ictus isquémico en



pacientes con enfermedad coronaria crónica estable (Tanne, D. et al., 2003); c) con ictus isquémico y hemorrágico (Li, Z. et al., 2003); d) con recurrencia del ictus (Boysen, G. et al., 2003); e) recurrencia de ictus en pacientes hipertensos con ictus isquémico agudo previo (Mizrahi, E.H. et al., 2003); f) infarto cerebral en fumadores (Fallon U.B., 2003). Asimismo, el aumento de HCT es un factor de riesgo

incrementado de estenosis de la carótida en hombres y mujeres (Selhub, J., 2006). La suplementación de la dieta con vitamina B o con ácido fólico pueden reducir eficazmente el riesgo de ictus en prevención primaria (Wang, X. et al., 2007; Herrmann, W. et al., 2007). Estudios que informan de una relación entre estrés y Homocisteína: A) estudios con ratas han mostrado que el estrés de refrenamiento incrementó un 37% los niveles de HCT (de Oliveira, A.C. et al., 2004). B) Estudio con un 34 mujeres (40-63 años), la mitad post-menopáusicas, que sometidas a pruebas de estrés psicológico (test aritmético y de discurso) experimentan un incremento significativo de HCT con regreso a los valores normales durante la fase de recuperación (Stoney, C.M. et al, 1999). C) Asimismo, hay que significar que el estrés psicológico puede incrementar la susceptibilidad al estrés oxidativo.

10. Leptina. La leptina es una proteína secretada por los adipocitos. El gen que codifica la leptina, *Ob*, se expresa exclusivamente en el tejido adiposo. La leptina se expresa en gran cantidad en el tejido adiposo retroperitoneal. La expresión del gen de la leptina en el tejido subcutáneo abdominal en humanos es mayor en sujetos obesos que en delgados, existiendo una correlación positiva entre leptina e índice de masa corporal (Considine, R.V. et al., 1995). Tiene efectos centrales y periféricos: a) en el hipotálamo actúa disminuyendo la ingesta alimentaria; b) a nivel periférico, incrementa el metabolismo basal, mantiene la función reproductora e inhibe la secreción de insulina por las células β del páncreas. Asimismo, estimula la producción de células T *naive* por el timo, estimula la secreción de células T y la secreción de IL-2 tras la estimulación antígeno-específica y favorece la respuesta Th1 al mismo tiempo que inhibe la secreción de citocinas Th2. El estrés tiene un *efecto paradójico* en la tasa de leptina: reducción por la acción de las catecolaminas y aumento por acción de los GCs. Diversos estudios ponen de manifiesto que: 1. La hiperleptinemia está fuertemente asociada con un mayor riesgo de presentar el primer ictus hemorrágico (Söderberg, S. et al., 1999). 2. Los niveles incrementados de leptina en plasma muestran una asociación independiente con el espesor de la íntima-media de la carótida (Ciccone, M. et al., 2001). Niveles incrementados de leptina se asocian con ictus isquémico y hemorrágico en hombres y con ictus isquémico en mujeres ((Söderber, S. et al., 2003). 4. Un nivel incrementado de leptina es un factor independiente de riesgo de ictus en el hombre pero no en la mujer (Söderber, S. et al., 2004).

El estrés como factor desencadenante de ictus

Empieza a ser admitido que el estrés puede constituir un factor de riesgo de patología cerebrovascular si bien son pocos los estudios que han investigado su posible influencia en el desencadenamiento de un accidente vasculocerebral y con resultados discordantes. Entre los estudios que apoyan el papel del estrés como factor desencadenante de ictus podemos citar: 1) Estudio realizado en Göteborg, Suecia, con una cohorte de 7.495 sujetos del sexo masculino, de 47-55 años y un seguimiento medio de 11,8 años. Se registraron 230 casos de ictus. La TA, el tabaco, la FA, el AIT, la claudicación intermitente y el estrés psicológico severo fueron factores de riesgo independiente para el ictus no hemorrágico (Harmsen, P. et al., 1990). Ampliado el

seguimiento a 28 años los resultados fueron similares a los informados anteriormente (Harmsen, P. et al., 2006). 2) Estudio con 113 pacientes que sobrevivieron a un ictus: con respecto al grupo control la frecuencia de sucesos estresante en las 52 semanas previas al ictus fue del 26% vs 13 % (House, A. et al., 1990). 3) Análisis de los factores de riesgo de ictus de 150 adultos jóvenes (20-49) que habían sido ingresados durante un año en el Departamento de Urgencias del Instituto de Neurología de Serbia. El estrés psicológico sostenido representó un 8,66% de los casos (Jovanovic, Z., 1996). La patología dominante consignada fue la isquemia cerebrovascular. 4) Estudio con 120 croatas participantes en la guerra de Serbia con manifestaciones sintomáticas de estrés crónico. El riesgo total de ictus fue superior respecto de un grupo control que no sufrió experiencias psíquicas traumáticas. El estudio del flujo sanguíneo cerebral, mediante sonografía Doppler transcraneal mostró mayor número de cambios hemodinámicos (vasoespasmos) en los afectados de estrés crónico (Kadijic, D. et al., 1999). 5) Estudio retrospectivo sobre la incidencia de ictus en la región de Dalmacia Media durante la guerra de Croacia (1991-1995). En general, la incidencia de ictus fue ligeramente superior a la de los años de la preguerra. Pero el número de ictus hemorrágico fue significativamente mayor durante el período de guerra: 651 vs 461 (Lusic, I. et al., 1999). 6) Estudio con 2.303 finlandeses, de mediana edad. En los que mostraron mayor reactividad de la TAs al estrés, y respecto a los de menor reactividad de la TA, el riesgo de ictus, en general, fue un 72% superior y de ictus isquémico un 87%. Hay que señalar que un bajo nivel socioeconómico confirió un riesgo añadido (Everson, S.A. et al., 2001). 7) Otros autores han mostrado que una mayor reactividad de la TA al estrés se asocia con mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular silente con independencia de los valores basales de TA (Waldsrein, S.R. et al., 2004). Sin embargo, otros estudios cuestionan esta relación: I) Estudio que analizó el papel de la infección/inflamación y del estrés psicológico reciente (escala de afecto negativo y eventos de vida estresantes) como factores precipitantes de ictus isquémico en 37 pacientes respecto de un grupo control de 81, de los que 34 presentaban otros problemas neurológicos. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos respecto del estrés, todo lo contrario respecto de un proceso infeccioso del tracto respiratorio superior (Macko, R.F. et al. 1996). II) Estudio con 151 pacientes ingresados por un ictus agudo en que no se encontró relación entre los acontecimientos estresantes de la vida cotidiana y el cuadro cerebrovascular agudo (Peris, A. et al., 1997).

El estrés como factor pronóstico en accidente cerebrovascular

Diversos estudios realizados con animales y humanos sugieren que el estrés puede influir en el pronóstico de los accidentes vasculares isquémicos. A) Estudios animales. 1) A ratones sometidos a una situación de estrés social o administración de corticosterona durante 7 días y entrenados en una tarea de evitación pasiva se les ocluyó la ACM durante 1 hora. El tamaño del infarto originado por la oclusión fue superior al de los ratones no estresados y además se produjo un déficit cognitivo asociado a la isquemia (afectación del aprendizaje de una tarea de evitación pasiva). Es decir, la exposición previa al estrés social tuvo como resultado un incremento del tamaño del infarto y agravó el déficit cognitivo asociado a la isquemia cerebral (Sugo, N. et al., 2002). 2) A ratas sometidas a un estrés de inmovilización subagudo (1 h. durante 7 días) o crónico (6 h. durante 21 días) se les ocluyó la ACM. El estrés subagudo originó un aumento del tamaño del infarto, en tanto que el estrés crónico indujo un efecto contrario. En el primer caso disminuyó la expresión de transportadores de glutamato y en el segundo aumentó. Los autores sugieren que el patrón de estrés es un factor determinante del resultado del ictus y que en este efecto está involucrado un cambio de expresión de transportadores de glutamato que puede afectar a la liberación de este *aa* después del ictus. 3) Ratas Fischer fueron sometidas a sesiones de inmovilización (una hora diaria durante siete días consecutivos) antes de la oclusión de la ACM. El estrés produjo un incremento del tamaño del infarto y alteraciones conductuales. Estos cambios se acompañaron de un incremento de iNOS y de la acumulación de marcadores de peroxidación lipídica. Asimismo se encontró un incremento de TNF- α y de los receptores TNF1 y 2. Los autores señalan que esta citocina puede empeorar, al menos en parte, las consecuencias de la oclusión arterial en ratas expuestas al

estrés. Asimismo, indican que los resultados de este estudio constituyen una evidencia de que el estrés puede incrementar el daño cerebral isquémico. 4) Partiendo de la base de que el protooncogen *bcl-2* promueve la supervivencia de las células y protege contra la necrosis celular en muchos trastornos neurodegenerativos, incluyendo el ictus, DeVries, A.C. et al (2001) llevaron a cabo un estudio experimental con ratones normales a los que sometieron a un estímulo social crónico agresivo (factor estresante) y les indujeron un ictus isquémico por oclusión arterial cerebral, mostrando que los ratones estresados expresaban, aproximadamente, un 70% menos de mRNA-*bcl-2* que los ratones no estresados después de la isquemia. (*El protooncogen bcl-2 es un regulador clave de la apoptosis ubicado en la cara citoplasmática de la membrana mitocondrial externa, del retículo endoplásmico y en la envoltura nuclear, que promueve la supervivencia celular por inhibición de adaptadores necesarios para la activación de las proteasas (caspasas), que son responsables de destruir las células*). B) Estudios humanos. 1) Witte, D.R. et al. (2000) informan de los resultados de un estudio longitudinal sobre mortalidad por infarto de miocardio e ictus el mismo día en que Holanda fue eliminada en el campeonato de Europa de fútbol, comparándolo con el índice de mortalidad cinco días antes y cinco días después del evento y en similar período de los años anterior y posterior al mismo. Los resultados muestran un incremento de mortalidad en hombres, pero no en mujeres, el día de la eliminación de equipo, achacado al estrés provocado por el incidente deportivo. 2) Estudio prospectivo con un total de 73.424 hombres y mujeres de mediana edad que muestra que el estrés mental percibido aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular y de mortalidad en mujeres (Iso, H. et al., 2002). 3) Estudio prospectivo observacional con una muestra de 2.201 hombres de mediana edad en que analizó si el *distrés* psicológico suponía un riesgo incrementado de ictus isquémico y de accidente vascular isquémico transitorio. Los resultados mostraron que el *distrés* psicológico es un factor predictivo de ictus isquémico mortal, pero no de ictus isquémico no mortal o accidente vascular transitorio (May, M. et al. 2002). 4) Carney, R.M. & Freedlank K.E. (2002), que llevaron a cabo un seguimiento durante 14 años de 2.100 adultos del sexo masculino para analizar la posible influencia de problemas psicológicos en el pronóstico del ictus, muestran que los que sufrían depresión o ansiedad eran tres veces más propensos a sufrir ictus mortal que los que no presentaban estos trastornos; estos autores confirman los datos del estudio anteriormente consignado; es decir, ansiedad y depresión no mostraron vinculación alguna con los ataques isquémicos transitorios. Las razones aducidas por los autores para explicar estos hallazgos implican al sistema nervioso autónomo, a través de sus efectos sobre el corazón y los vasos sanguíneos (aumento de frecuencia cardíaca y vasoconstricción), así como al hecho de que las personas con depresión son más propensas a abandonar los tratamientos hipotensores. 5) Estudio prospectivo observacional con 5.064 hombres y 6.790 mujeres. Seguimiento medio de 13 años. Se analizaron la frecuencia y la intensidad del estrés autoinformado. En los 13 años de seguimiento se registraron 929 ictus: el 22% falleció dentro de los 28 días del inicio de los síntomas. Aunque los resultados evidenciaron que los pacientes con alto estrés tenían un riesgo casi el doble de ictus fatal respecto del grupo de no estrés, no encontraron ninguna relación entre estrés e ictus no fatal (Truelsen, T. et al., 2003).

Posible mecanismo implicado en los resultados del ictus inducido por estrés

Ratas Fisher macho fueron sometidas a un estrés de inmovilización durante 6 h. que indujo un incremento de IL-1 β en la corteza cerebral de dichos animales. Tras la oclusión permanente de la ACM los niveles de dicha citocina fueron superiores en las ratas estresadas respecto de las ratas no estresadas. La administración de un anticuerpo anti-IL-1 β redujo el tamaño del infarto y los déficit neurológicos y de comportamiento posteriores a la oclusión arterial. Los autores del estudio sugieren que la IL-1 β puede mediar, al menos en parte, en los efectos de la oclusión de la ACM en el cerebro de las ratas estresadas (Caso, J.R. et al. (2007).

Otros factores relacionados con el ictus

Diversos estudios avalan que la depresión constituye un factor de riesgo de ictus y de mortalidad del mismo (Everson, S.A. et al., 1998; Gump, B.B. et al., 2005; Simonsick, E.M. et al., 1995; Ohira, T. et al., 2001 - ictus isquémico; Larson, S.L. et al., 2001- también la distimia; Jonas, B.S. et al (2000) - personas de color). Se ha sugerido que los síntomas depresivos están asociados con un incremento de la resistencia vascular sistémica al estrés que podría explicar parcialmente la morbilidad de la depresión. Otros factores psicológicos relacionados con el ictus son la personalidad de tipo A (hostilidad-ira) y estrategias de *coping* inadecuadas que en algunos estudios han sido relacionadas con un riesgo incrementado de ictus.

Karoshi

Ya se ha indicado que este tipo de estrés laboral es un término acuñado en Japón hace más de veinticinco años para designar la muerte por exceso de trabajo en entornos laborales muy exigentes por razones de producción y productividad pero, al mismo tiempo, de poca o nula preocupación por la salud integral de los trabajadores; afecta sobre todo a varones que trabajan un excesivo número de horas extras para cumplir con sus obligaciones que incluyen no solo las exigencias laborales sino el tiempo requerido en los, muchas veces, largos desplazamientos al centro de trabajo, y viceversa. La hipertensión ha sido considerada como un factor patogénico en los efectos cardiovascular y cerebrovasculares del Karoshi. Diversos estudios han analizado los efectos del excesivo número de horas de trabajo en el desarrollo de hipertensión con resultados controvertidos: I. Relación positiva: Hayashi, T. et al. (1996); Iwasaki, K. et al. (1998); Yang, H. et al. (2006). II. Relación negativa: Nakanishi, N. et al. (2001); Park, J. et al. (2001). Sin embargo, únicamente en el estudio de Hayashi se utilizó monitorización ambulatoria para el control de la TA. De cualquier forma, desde el punto de vista médico no se ha podido demostrar de manera fehaciente que el exceso de trabajo constituya una causa de muerte repentina. Por otra parte, se ha llamado la atención sobre el hecho de que es prácticamente imposible separar la fatiga y el estrés asociados con el trabajo del estrés de la vida familiar. Asimismo, el hecho de que puedan existir problemas de salud subyacentes puede contribuir a sembrar dudas acerca de la relación entre las patologías señaladas y un trabajo excesivo (Okudaira, M., 2004).

En resumen: desde el punto de vista médico es necesario resaltar la importancia que pueden llegar a tener unas condiciones de trabajo desfavorables por su capacidad potencial de afectar a la salud integral de las personas y al propio desarrollo del trabajo a través de las alteraciones biológicas inducidas por el estrés, proceso psicológico que media en este proceso. El accidente cerebrovascular (ictus) no solo es una de las causas más frecuentes de muerte sino que constituye la primera causa de secuelas invalidantes en el adulto, tales como parálisis, dificultades en el lenguaje, trastornos emocionales y problemas de tipo cognitivo. Los diversos tipos de estrés laboral, especialmente el estrés propiamente dicho, el *burnout*, el *karoshi* y el mismo estrés postraumático no sólo constituyen un factor de riesgo de hipertensión, de hipercolesterolemia, de diabetes, de aterosclerosis, de crisis de fibrilación auricular o de un excesivo consumo de tabaco sino que pueden propiciar el desencadenamiento de episodios agudos e influir en la extensión y en el pronóstico de los accidentes cerebrovasculares. En definitiva, el estrés constituye un factor de riesgo de desencadenamiento de ictus y de mayor extensión del proceso isquémico cerebral, pudiendo influir, asimismo, en el pronóstico del ictus.

BIBLIOGRAFÍA

- CASO, J.R. et al. The role of tumor necrosis factor-alpha in stress-induced worsening of cerebral ischemia in rats. *Neuroscience*. 2006 Sep 29;142(1):59-69.
- CASO, J.R. et al. Involvement of IL-1beta in acute stress-induced worsening of cerebral ischaemia in rats. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007 Sep;17(9):600-7.

CHANDOLA, T. et al. Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study. *BMJ*. 2006 Mar 4;332(7540):521-5.

COHEN, S. et al. "Strategies for Measuring Stress in Studies of Psychiatric and Physical Disorders". En *Measuring Stress*. Cohen S./Kessler C./Gordon L.U. Oxford University Press. New York, 1995.

ENCUESTA DE CALIDAD DE VIDA EN EL TRABAJO. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. 2006.

EVERSON, S.A. et al. Interaction of workplace demands and cardiovascular reactivity in progression of carotid atherosclerosis: population based study. *BMJ*. 1997 Feb 22; 314(7080):553-8.

FIDALGO VEGA, M. Síndrome de estar quemado por el trabajo o "burnout" (II): consecuencias, evaluación y prevención. NTP 705, INSHT. 2006.

GALLO, L.C. et al. Occupation and subclinical carotid artery disease in women: are clerical workers at greater risk? *Health Psychol*. 2003 Jan; 22(1):19-29.

GOLDSTEIN, L.B. et al. Prevención primaria del ictus isquémico. Directrices de la American Heart Association y el American Stroke Association Stroke Council. *Stroke*. Edición en español. Vol 5, nº 1, Junio 2007.

HARMSSEN, P. et al. Long-term risk factors for stroke: twenty-eight years of follow-up of 7457 middle-aged men in Göteborg, Sweden. *Stroke*. 2006 Jul;37(7):1663-7.

HINTSANEN, M. Job strain and early atherosclerosis: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Psychosom Med*. 2005 Sep-Oct;67(5):740-7.

HINTSANEN, M. Neuregulin-1 genotype moderates the association between job strain and early atherosclerosis in young men. *Ann Behav Med*. 2007Apr; 33(2):148-55.

KARASEK, R. El modelo demandas/control: enfoque social, emocional y fisiológico del riesgo de estrés y desarrollo de comportamientos activos. *Enciclopedia de salud y Seguridad en el Trabajo*. 3ª Edición.1998.

LEVI, L. Factores psicosociales, estrés y salud. *Enciclopedia de salud y Seguridad en el Trabajo*. 3ª Edición.1998.

LYNCH, J. et al. Workplace demands, economic reward, and progression of carotid atherosclerosis. *Circulation*. 1997 Jul 1; 96(1):302-7.

MARTÍNEZ PLAZA, A. & MARTÍN VAL, Mª A. Estudio de estrés a través de los factores psicosociales en una muestra de trabajadores de la Administración Pública. Madrid. 1995. Datos no publicados.

MARTÍNEZ PLAZA, C.A. Estrés. Aspectos médicos. INSHT. 2007.

MONCADA, S. et al. NTP 703: El método COPSOQ (ISTAS21, PSQCAT21) de evaluación de riesgos psicosociales. INSHT, 2006.

MUNTANER, C. et al. Work organization and atherosclerosis: findings from the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities*. *Am J Prev Med*, 1998 Jan, 14:1, 9-18.

NORDSTROM, C.K. et al. Work-related stress and early atherosclerosis. *Epidemiology*. 2001 Mar; 12(2):180-5.

PEIRO, J.M. *Desencadenantes del estrés laboral*. Eudema. Madrid. 1993.

ROSVALL, M. et al. Work-related psychosocial factors and carotid atherosclerosis. *Int J Epidemiol*. 2002 Dec; 31(6):1169-78.

V ENCUESTA NACIONAL DE CONDICIONES DE TRABAJO. INSHT. 2004.

VON KÄNEL, R. et al. Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: a biobehavioral pathway to coronary artery disease? *Psychosom Med*. 2001 Jul-Aug;63(4):531-44.

VON KÄNEL, R. et al. Altered blood coagulation in patients with posttraumatic stress disorder. *Psychosom Med*. 2006 Jul-Aug;68(4):598-604.

VON KÄNEL, R. et al. Evidence for low-grade systemic proinflammatory activity in patients with posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res*. 2007 Nov;41(9):744-52.

VON KÄNEL, R. et al. Measures of endothelial dysfunction in plasma of patients with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res*. 2008 Feb 4.

VI ENCUESTA NACIONAL DE CONDICIONES DE TRABAJO. INSHT. 2007.

WANG, H.X. Psychosocial stress and atherosclerosis: family and work stress accelerate progression of coronary disease in women. The Stockholm Female Coronary Angiography Study. *J Intern Med*. 2007 Mar;261(3):245-54.