

## SECCION DE NEUROCIENCIAS

Editor: Carlos Corredor

### Estrés

Carlos Corredor, M. S. Ph. D.\*

La Academia de la Lengua define estrés así: "En medicina, situación de un individuo vivo, o de algunos de sus órganos o aparatos, que por exigir de ellos un rendimiento muy superior al normal, los pone en riesgo próximo de enfermar".

Para Hipócrates, la esencia de la enfermedad era el "ponos", es decir, lo producido por el trabajo duro, las empresas problemáticas, la desazón. Es extraño, pero no hay ninguna palabra en los lenguajes modernos que exprese esta idea, que después de todo es lo más parecido a lo que hoy conocemos como estrés.

De hecho, Selye<sup>1</sup>, quien empezó a estudiar el fenómeno en la década de los años treinta cuando ya Walter Cannon había definido el concepto de homeostasis tuvo que prestar el término de los físicos que entienden por estrés la interacción de una fuerza y la resistencia que se le opone.

Dwight Ingle, como resultado de experimentos comenzados en 1931, propuso en 1936 que el organismo animal produce una respuesta estereotipada a situaciones de índole muy diversa, tales como intoxicación, infección, trauma, presión nerviosa, calor, frío, fatiga muscular, irradiación por rayos X, etc. Esto, que se creyó era el equivalente biológico al estrés de los físicos, fue definido como "la suma de todos los cambios no específicos causados por función o daño". Por consiguiente, un estresante es cualquier agente no específico que causa daño, y que al hacerlo desencadena un mecanismo de defensa.

Selye<sup>1</sup> ha propuesto utilizar los términos "síndrome general de adaptación" (SGA) para el estrés generalizado y "síndrome particular de adaptación" (SPA) para los cambios limitados a un sistema u órgano.

El SGA es entonces una reacción de adaptación no específica que se presenta en 3 fases: 1) la reacción de alarma; 2) fase de resistencia, y 3) la fase de postración.

### Manifestaciones del estrés

Las primeras manifestaciones observables son aumento en la presión arterial y disminución del flujo renal y de la excreción de sodio y agua. Posteriormente, a) aumento del tamaño de la corteza adrenal con signos histológicos de hiperactividad; b) involución tímico-linfática con cambios en la fórmula leucocitaria (polinucleosis, linfopenia y eosinopenia) y, c) úlceras gastrointestinales frecuentemente acompañadas de otras manifestaciones de daño. Si el estrés se mantiene por tiempo prolongado, hay un aumento en la presión sanguínea y una involución generalizada de órganos, con excepción de las adrenales<sup>1</sup>.

Los agentes estresantes pueden provocar por lo menos dos tipos de reacción a corto plazo<sup>2</sup>: 1) la reacción pelea-huída (RPH) y 2) la reacción de atención vigilante (RAV). En ambos casos el animal se prepara para hacer frente a la agresión. Sin embargo, la RPH, como su nombre lo indica, es una reacción de tipo agudo, mientras la RAV se puede sostener por un tiempo largo. Ejemplos extremos de ambos tipos de reacción son la súbita huída del venado ante la presencia del tigre (RPH) y la posición asumida por el perro guardián, que muestra los dientes, gruñe y parece que se prepara a saltar, ante la presencia de un intruso (RAV). En el Cuadro 1 se observan las diferencias fisiológicas más notables en cada uno de los dos tipos de respuesta.

Además de los cambios anotados en el Cuadro 1, se observa en ambos casos un aumento en la actividad del simpático y de la médula adrenal, y en casos de estrés relativamente prolongado, un aumento en la concentración de colesterol circulante.

Los estresantes psicosociales (competencia por comida, o por espacio) producen un aumento de la presión arterial, del peso de las adrenales y de la concentración de catecolaminas en médula. La inmovilización forzada a su vez, causa estimulación simpática y de hipófisis, de médula y corteza adrenales, se incrementa la concentración plasmática de adrenalina y de noradrenalina y disminuye la concentración de ambas en el cerebro (tracto solitario, núcleo arciforme, paraventricular y

\* Profesor titular, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.



**Cuadro 1**  
**Diferencias Fisiológicas en los Dos Tipos de Respuesta a Estresantes**

Parámetro	Pelea-huída	Atención vigilante
Mediación	simpático	?
Frecuencia cardíaca	↑	↓
Volumen minuto	↑	↓
Presión arterial	↑	↑
Vasos que irrigan músculo	vasodilatación	vasoconstricc.
Flujo renal	↓ o NE	↓ ↓
Excreción de Na <sup>+</sup> y H <sub>2</sub> O	↓ ↓	↓ ↓

**Cuadro 2**  
**Cambios en la Concentración Sanguínea de Catecolaminas Ante Algunos Estresantes**

Estresante	Adrenalina	Noradrenalina
Cambios de posición	—	↑ ↑ ↑ ↑
Hablar en público	↑ ↑ ↑ ↑	↑
Hacer cálculos mentales	↑	↑ ↑ ↑ ↑
Frío o calor	↑ ↑	↑ ↑

ventromedial de hipotálamo, y núcleo ceruleo). Las concentraciones de adrenalina y noradrenalina sanguíneas no siempre varían en paralelo como respuesta a estresantes. En el Cuadro 2 se reumen los cambios observados en algunas condiciones. Además, el ejercicio, cirugías, hemorragia, infarto, hipoglicemia e hipoxia aumentan tanto la adrenalina como la noradrenalina. Sujetos propensos a enfermedad coronaria responden a situaciones molestas con el doble del incremento de epinefrina causado a personas normales por la misma situación. Los aumentos de adrenalina y noradrenalina que ocurren en depresión son proporcionales a la ansiedad del paciente<sup>3</sup>.

**Mecanismos del estrés**

En su forma más general se podría admitir que los estresantes actúan en el último aná'lisis sobre el hipotálamo. La vía que se elija para llegar a ese nivel dependerá del tipo de estresante. Por ejemplo, las emociones actuarán a través del sistema límbico, mientras que frío, calor, pirógenos, etc. efectuarán su acción a través de los núcleos correspondientes en diferentes áreas del cerebro.

La respuesta al estresante es de tipo neural y hormonal. La respuesta neural es mediada directamente por el simpático con utilización de norepinefrina como neurotransmisor, o indirectamente a través del espláncnico que actúa sobre las células cromafines de médula adrenal causando la liberación de adrenalina a sangre. Dado el origen embriológico de las células de la médula, podemos decir que la respuesta neural, directa e indirecta, es simpática.

La respuesta hormonal involucra el aumento de dos tipos de hormonas: La adrenalina arriba mencionada, y los glucocorticoides. Este aumento es mediado por la liberación del factor de liberación de ACTH (CRF) como respuesta hipotalámica al estresante. El CRF viaja a través del sistema portal a la adenohipófisis, donde causa la liberación de ACTH, la que a su vez actúa sobre la corteza adrenal causando liberación de glucocorticoides. Tanto la ACTH como la epinefrina son efectores negativos de la liberación de CRF, mientras que el cortisol, adrenalina y noradrenalina lo son de la liberación de ACTH. En esta forma se autorregula la concentración de las hormonas en sangre, por retroalimentación.

**Liberación y acción de ACTH**

Neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo contienen CRF. Se ha demostrado que la adrenalina juega algún papel, aunque aún no muy claro, en su liberación. Sin embargo, CRF no es el único factor capaz de lograr liberación de ACTH. En efecto, las catecolaminas actuando sobre el adrenorreceptor beta-2 o alfa-1, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y la vasopresina que son reconocidos por sus propios receptores, activan, en la misma forma como lo hace el CRF, la adenilciclasa de membrana de la célula corticotropa, causando aumento en la concentración de AMPc intracelular. Este, a su vez, activa una proteína cinasa que fosforila una proteína aún no caracterizada cuya función parece ser la de promover la síntesis del precursor de ACTH, lo cual sería seguido por su procesamiento y por la secreción de la ACTH almacenada en gránulos. La depolarización de la membrana causa influjo de Ca<sup>++</sup> que actúa, bien directamente sobre la secreción del gránulo de ACTH, bien indirectamente, activando la proteincinasa. Toda vez que la estimulación del sistema límbico o de la amígdala o la extirpación de corteza cerebral causan aumento en secreción de ACTH se puede además postular un mecanismo neural directo sobre la célula hipofisiaria que bien podría involucrar influjo de Ca<sup>++</sup> como mediador.

El ACTH actúa sobre corteza adrenal incrementando la síntesis y liberación de glucocorticoides y aldosterona. Parece que la acción se ejerce directamente en el paso de la conversión de colesterol a pregnenolona, e indirectamente aumentando la captación de glucosa y aminoácidos e incrementando la síntesis de NADPH necesario para las hidroxilaciones que conducen a la formación de los esteroides.

ACTH también actúa directamente sobre adipocitos, activando una lipasa, dando como resultado un incremento en ácidos grasos no esterificados de plasma y su transporte a hígado.

Los corticoides producidos bajo la acción de ACTH no sólo salen a la sangre donde ejercen su acción metabólica, sino que difunden a médula activando la secreción de adrenalina. El aumento en secreción de adrenalina es producto de un incremento en su síntesis que está controlada tanto por el nervio espláncnico como por los glucocorticoides. Sin que sea muy claro el mecanismo, se sabe que la actividad nerviosa incrementa fuertemente la actividad de las enzimas tirosina hidroxilasa (TH), dopamina beta-hidroxilasa (DBH) y en menor grado la de la fenil etanolamina-N metil transferasa (PNMT), mientras los glucocorticoides activan principalmente la PNMT y la DBH. El resultado de la acción conjunta es un



incremento en la síntesis de adrenalina y en su almacenamiento en gránulos donde también se concentran cromograninas, de acción desconocida, y encefalinas que interfieren con la transmisión de impulsos dolorosos<sup>4</sup>. La liberación de acetilcolina por parte del nervio causa un influjo de  $Ca^{++}$  que media la secreción del contenido de los gránulos.

### Efectos metabólicos del estrés

Se puede decir que la respuesta al estrés es un aumento rápido en la disponibilidad del sustrato energético de emergencia para músculo, la glucosa, que permita la pelea o la fuga o la atención vigilante con su posible secuela de una acción rápida. El mecanismo puede resumirse de la siguiente manera:

1. La epinefrina, a través de receptores beta, causa una activación de fosforilasa que degrada glicógeno muscular y una inhibición de la glicógenosintasa. Como resultado aumenta la glicólisis y la disponibilidad de piruvato para alimentar eventualmente la cadena respiratoria y permitir la síntesis del ATP necesario para el trabajo muscular que deberá llevarse a cabo. El exceso de piruvato es convertido bien a lactato, bien por transaminación a alanina, y tanto el lactato como la alanina son secretadas a sangre y eventualmente son captadas por el hígado. Es posible que el intermediario del ciclo de Krebs, alfa-cetoglutarato, sea también transaminado y amidado a glutamina, que iría eventualmente a hígado. En esta forma, la adrenalina causaría la movilización a hígado de tres derivados del glicógeno muscular, lactato, alanina y glutamina y transferiría de hecho los carbonos de la glucosa al hepatocito.
2. Los glucocorticoides actuarían sobre proteína tisular, probablemente a través de la inducción de la síntesis de proteasas celulares, aunque no se puede descartar una acción directa más rápida. En cualquier caso hay movilización de aminoácidos a hígado.
3. La ACTH y la adrenalina causarían la movilización de ácidos grasos a hígado a través de la activación de la lipasa de los adipocitos.
4. La adrenalina y los glucocorticoides activarían en hígado las dos enzimas claves de la gluconeogénesis, la pirúvico carboxilasa y la fosfoenol pirúvico carboxilasa.
5. Las condiciones descritas en los numerales anteriores proveerían de sustratos gluconeogénicos, lactato, alanina, glutamina y otros aminoácidos, a las enzimas de la gluconeogénesis. Además de la activación de las enzimas claves de la vía, nuestros propios experimentos muestran

que la oxidación de los ácidos grasos a cuerpos cetónicos proveen el NADH necesario para la síntesis de glucosa<sup>5</sup>. El resultado final es una mayor síntesis y liberación de glucosa a sangre, aumentando la glicemia y permitiendo la mayor disponibilidad del azúcar para sostener cualquier acción eventual. La acción concomitante del simpático sobre corazón y ciertos esfínteres capilares, asegura que la glucosa y el oxígeno necesario para su utilización se hagan disponibles a los músculos que la van a necesitar a través de un aumento en el volumen de sangre bombeada por el corazón y su redistribución, disminuyendo el caudal de nutrientes y de oxígeno a los tejidos que tendrán menor necesidad de sustratos energéticos durante una emergencia.

### Efectos indeseables a largo plazo

Un estrés sostenido por períodos largos tenderá a producir los efectos que se observan cuando hay un exceso de glucocorticoides del tipo que ocurre en el síndrome de Cushing. Estos incluyen depleción protéica, gluconeogénesis elevada y por tanto hiperglicemia, ácidos grasos no esterificados en sangre elevados, cetogénesis sin acidosis, hipercolesterolemia, retención de agua y  $Na^+$  (efecto mineralocorticoide) pérdida de  $K^+$ , hipertensión y osteoporosis. Hay además cambios notables en la fórmula leucocitaria, sin alteración en el número total de leucocitos. Así, hay un aumento significativo de la población de neutrófilos, mientras que las de linfocitos, eosinófilos y basófilos pueden llegar a la mitad de lo normal. Esto implica una respuesta inmunitaria reducida. En casos extremos estos efectos pueden ser muy peligrosos.

### Conclusión

El resumen anterior pretende mostrar en forma general los eventos que ocurren en las tres etapas del SGA. Por necesidad, la visión es superficial, pero trata de señalar los mecanismos hoy conocidos. Naturalmente, mucha información, particularmente a nivel molecular, es desconocida aún, pero lo descrito permite obtener una idea coherente del fenómeno que puede ser de utilidad para los profesionales de la salud.

### REFERENCIAS

1. Selye, H. & Henser, G.: **Annual report on stress, 1955-1956**. Acta Inc Medical Publ, Montreal, 1956.
2. Anderson, D. E.: Interaction of stress, salt and blood pressure. **Ann Rev Physiol**, 1984, **46**: 143-153.
3. Axelrod, J. & Reisine, T.: Stress hormones: their interaction and regulation. **Science**, 1984, **224**: 452-459.
4. Carmichael, S. W. & Winkler, H.: The adrenal chromaffin cell. **Sci Am** 1985: 30-39.
5. Corredor, C.: 4-Pentenoic acid in the study of carbohydrate-lipid interactions, en Kean, E. ed. **Hypoglycin**, Academic Press, N.Y. 1975 pp, 145-161.