

# FISIOLOGÍA DEL ESTRÉS

**Dr. Armando Álvarez Díaz DrC.**

## **-Introducción.**

En el mundo animal el estado de estrés es uno de los que se produce con mayor frecuencia e intensidad. La respuesta general del cuerpo animal ante el estrés se establece mediante la entrada en juego del eje hipotalámico-hipofisiario, el sistema simpático y las glándulas adrenales. Cualquier factor que tienda a variar la homeostasis o constancia de los indicadores fisiológicos del medio interno se considera un tensor y el impacto que produce en el organismo se conoce como estrés de manera que cualquier estímulo de alarma, físico o neurógeno, produce inmediatamente la activación de las glándulas adrenales por excitación neuroendocrina. Los tensores que estresan a los animales pueden ser de tipo ambiental térmico y ambiental no térmico (humedad, iluminación, sonidos o gases entre otros) o pueden ser propios del animal y su vida de relación como hambre o sed, enfermedades, intervenciones quirúrgicas, estados de ansiedad, aislamiento, acciones de defensa, relaciones con otros animales de la misma especie o de especies diferentes, etc. El estrés es por lo tanto el conjunto de ajustes fisiológicos que se desarrollan en el cuerpo animal relacionados con la excitación de los sistemas nerviosos central y vegetativo (simpático), endocrino y las glándulas adrenales en situaciones en las que se exige al organismo una respuesta de acción rápida que garantice la supervivencia.

El estrés se desencadena producto a la secuencia cronológica de una serie de estímulos de variable magnitud que en breve tiempo y de manera imperceptible producen en el animal la transición de un estado homeostático de equilibrio a una reacción de alarma completamente desarrollada en la que de no ser respondida de una forma adecuada el animal claudica y con ello se produce su muerte. Si consideramos que el estrés es la incapacidad prolongada para dominar una fuente de peligro potencial que lleva a la activación de sistemas de emergencia frente al peligro mas allá de su rango de máxima eficacia, entonces el concepto de estrés esta muy cerca del concepto de sufrimiento. La angustia es el estado en que el animal tiene que realizar un esfuerzo sustancial o desarrollar respuestas adaptativas extremas ante cambios que se producen en su entorno ambiental o en su estado emocional.

## **- Bases fisiológicas.**

La interacción funcional del eje hipotalámico-hipofisiario-glándulas adrenales-sistema simpático controlan, mediante la producción de las hormonas glucocorticoides y catecolaminas la respuesta de adaptación ante el estrés o síndrome general de adaptación (GAS).

## **- Hipotálamo.**

El hipotálamo se constituye en el centro neuroendocrino básico de la respuesta antiestresante del cuerpo animal. A los efectos nerviosos sus neuronas establecen múltiples conexiones entre sí al tiempo que se relacionan con otras estructuras del sistema nervioso central tales como la corteza cerebral, el sistema límbico, la formación reticular y la médula espinal mediante sistemas aferentes y eferentes neuronales extrahipotalámicos así como con el sistema nervioso vegetativo (simpático y parasimpático). Desde el punto de vista endocrino sus neuronas elaboran un conjunto de hormonas liberadoras que controlan la producción hormonal de la adenohipófisis (hipófisis anterior). En la respuesta ante el estrés le corresponde a la hormona Liberadora de corticotropina (CRH) ser la desencadenante de la respuesta endocrina elaborada a nivel de los núcleos paraventriculares del hipotálamo anterior.

### **- Adenohipófisis.**

El lóbulo anterior de la hipófisis o adenohipófisis es el centro productor de hormonas reguladoras de importantes funciones corporales como son la respuestas antiestresante, el metabolismo basal, el crecimiento y la actividad reproductiva. Por su origen y ubicación anatómica, el hipotálamo es una estructura nerviosa situada en el suelo del tercer ventrículo (nivel encefálico bajo) que se comunica por vía sanguínea local con la adenohipófisis, de origen glandular y ubicada en la silla turca (excavación del esfenoides en la base del cráneo), a través del sistema portal hipotalámico-hipofisiario, un arreglo circulatorio local que conecta, a través de la sangre, a ambas estructuras. La participación adenohipofisiaria en el mecanismo ante el estrés es mediante la secreción de la hormona estimulante de la corteza cerebral (ACTH) o corticotropina elaborada por los corticotropos de las células basófilas.

La CRH segregada al sistema capilar del plexo venoso de la eminencia media, formado por capilares fenestrados, es conducida por el sistema portal hipotalámico-hipofisiario para alcanzar el corticotropo adenohipofisiario estimulando la escisión de una macro molécula precursora del tipo poliprotéica, la proopiomelanocortina, produciéndose ACTH y endorfinas. La ACTH por circulación sistémica alcanza su tejido blanco, la corteza adrenal, estimulando la liberación de glucocorticoides mientras que las endorfinas ejercen un efecto opiáceo o analgésico local sobre la corteza cerebral minimizando el dolor. La molécula de ACTH a nivel de las células del lóbulo intermedio de la hipófisis es precursora de la alfa MSH u hormona estimulante de los melanocitos con una doble función: promover la pigmentación de la piel e inhibir la respuesta inmunológica.

### **- Glándulas adrenales.**

La corticotropina (ACTH) estimula la formación primaria de precursores de los glucocorticoides así como de mineralocorticoides y andrógenos por la corteza adrenal. La acción de la ACTH es mediada por el AMPc a nivel de la membrana de las células corticales que activa la protein-quinasa, la cual a su vez activa la colesterol esterasa, con lo que se obtiene el colesterol libre necesario para la síntesis de estas hormonas de naturaleza esteroidea al promover la captación facilitada del colesterol, a partir de las

lipoproteínas de baja densidad (LDP), y estimular en los ribosomas la producción de una proteína transportadora del colesterol hacia la mitocondria. . El cortisol es el que realiza el feed-back negativo con el eje hipotalámico-hipofisiario para el control de la secreción de corticotropina (ACTH) ya que ante un estímulo prolongado aumentan los glucocorticoides mientras que los mineralocorticoides y andrógenos pueden estar en concentraciones normales debido a que el estímulo de la ACTH para la síntesis y liberación de estos es mínimo y limitado a los precursores. En su actividad trófica sobre la corteza adrenal, la ACTH estimula la multiplicación (hiperplasia) y el tamaño celular (hipertrofia) bajo estímulos estresantes intensos y prolongados por lo que aumenta el tamaño y funcionamiento de las glándulas.

Elevadas concentraciones de glucocorticoides en sangre inhiben la secreción del CRH hipotalámico y de la ACTH hipofisiaria, actuando el sistema como un mecanismo de retroalimentación negativo. Concentraciones altas sanguíneas de glucocorticoides, ACTH o CRH, inhiben la actividad de las células hipotalámicas que sintetizan y segregan el CRH. El funcionamiento de las células CRH hipotalámicas es autónomo, pero esta sometido a una amplia gama de factores que lo activa o inhiben, principalmente procedentes de centros superiores del cerebro. Esta influencia se encuentra mediada por neurotransmisores, hormonas o agentes hormonales de distinta naturaleza.

En el humano se ha establecido un patrón secretor ACTH-glucocorticoides en sangre relacionado con la ingestión de alimentos y el ciclo vigilia-sueño; este patrón se conoce como ritmo circadiano (del latín circa que significa relacionado y dies que significa día). Las concentraciones de ACTH-glucocorticoides en sangre dependerían entonces del hábito de vida de la especie animal de manera que los humanos, al ser de hábitos diurnos, tendrían las mas altas concentraciones al final del día, al anochecer mientras que los roedores, de hábitos nocturnos, los aumentos de secreción se producirán al final de la noche, final de la madrugada. Se considera que en la mayoría de los mamíferos las secreciones también son de naturaleza cíclica, aunque en general es difícil de establecer al ser necesarias numerosas extracciones sanguíneas.

Las glándulas adrenales, localizadas en la cavidad abdominal, en estrecha relación anatómica con los riñones, presentan dos áreas bien definidas, la corteza o región externa y la médula o región interna. Al analizar el origen y estructura histológica de cada región, en realidad se puede afirmar que estamos en presencia de dos glándulas en una estrechamente relacionadas entre sí. La corteza adrenal se origina del mesodermo en íntima asociación con el desarrollo de las gónadas por lo que sus hormonas, los corticosteroides, son también de tipo esteroidal derivadas del colesterol aunque con características funcionales específicas muy distintas a las hormonas sexuales. La médula adrenal se origina del ectodermo a partir de las células de la cresta nerviosa y sus hormonas son las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina). Ambos tipos de tejidos se influyen normalmente al describirse que la particular distribución de los vasos sanguíneos permite que la médula reciba sangre sinusoidal de la corteza con altas concentraciones de glucocorticoides al tiempo que se establece la presencia de una regulación paracrina de la corteza por parte de la médula mediada por la liberación local de catecolaminas que estimulan la esteroideogénesis. Desde el punto de vista comparado, los tejidos

suprarrenales se presentan en todos los vertebrados existiendo diferencias sustanciales en cuanto a su localización y funcionabilidad y aunque realmente en los distintos vertebrados aparece una diferencia apreciable en la región morfológica entre el tejido cromafínico (medular) y esteroideogénico (cortical) es solamente en los mamíferos donde se disponen con claridad en forma de médula y corteza respectivamente.

### **a- Corteza adrenal.**

La particular distribución de los vasos sanguíneos permite que la médula reciba sangre sinusoidal de la corteza con altas concentraciones de glucocorticoides que estimulan la secreción de catecolaminas al tiempo que producto de una regulación paracrina (vía líquido intersticial) la corteza recibe catecolaminas de la médula que estimulan la esteroideogénesis de triglicéridos para la síntesis de glucocorticoides por lo que se establece una retroalimentación positiva o círculo vicioso que refuerza la respuesta general de la glándula adrenal ante el estrés.

El tipo de corticosteroide elaborado por la corteza adrenal depende de la zona de producción. La corteza se divide histológicamente en tres áreas o capas no muy claramente diferenciadas: la zona glomerular (externa) que produce los mineralocorticoides (aldosterona) con importante papel en el control del equilibrio hidromineral, la zona fascicular (media) que elabora los glucocorticoides (cortisol) con múltiples acciones sobre el metabolismo de los glúcidos entre otras y responsables de la respuesta general ante el estrés y la zona reticular (interna) que secreta los sexocorticoides de tipo androgénicos. La semejanza química estructural entre los glucocorticoides y mineralocorticoides determinan una superposición en las funciones fisiológicas por lo que los glucocorticoides tienen una acción secundaria de tipo mineralocorticoide y viceversa.

### **Mineralocorticoides**

Con acciones más definidas que las de los glucocorticoides tienen a los riñones como el principal tejido blanco además de actuar en otros lugares del organismo como son las glándulas del tubo gastrointestinal, sudoríparas y salivales. Le corresponde a la aldosterona ser la hormona más representativa del grupo con la actividad primaria de control del equilibrio electrolítico.

La aldosterona controla, en primer lugar los niveles de potasio ( $K^+$ ) y sodio ( $Na^+$ ) en la sangre; se ha demostrado que la hipopotasemia puede ser mortal, pero a corto plazo no es tan peligrosa como la hiperpotasemia que determina entre otras acciones el paro en diástole del miocardio por hiperpolarización. Las variaciones en las concentraciones extracelulares de  $Na^+$  se traducen en aumento o disminución del volumen del LEC, mientras que en las del  $K^+$  se observan alteraciones del metabolismo celular. El control fino del  $Na^+$  de la dieta se debe al sistema ADH (hormona antidiurética)-sed mientras que el factor natriurético auricular (FNA) es segregado por los cardiocitos auriculares en respuesta al aumento de la presión transmural por incremento de la volemia y de la presión sanguínea por los siguientes mecanismos: disminución del volumen plasmático

como consecuencia de la natriuresis, inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, inhibición del tono simpático y efecto directo de disminución del tono arteriolar lo que determina una disminución de la presión (hipotensión).

### **Glucocorticoides**

Los glucocorticoides más abundantes y de mayor actividad secretados por la capa fascicular son la corticosterona y el cortisol. Aunque la mayoría de las especies animales producen ambos, existen marcadas diferencias en sus proporciones relativas correspondiéndole al cortisol ser la secreción principal en humanos, caballo, cerdo, mono, perro, gato, hámster, aves y la mayoría de los peces mientras que en la mayoría de los roedores como rata, ratón, conejo (lagomorfo) y la mayoría de los reptiles se segrega preferentemente corticosterona. Los rumiantes segregan cantidades relativamente iguales de ambos. El glucocorticoide cortisona no se produce en cantidades importantes en ninguna especie. A los efectos fisiológicos, los glucocorticoides tienen actividad sistémica e intervienen en el metabolismo de la mayoría de las células del organismo regulando procesos que permiten a los animales adaptarse a las condiciones medio ambientales cambiantes por lo que participan en el mantenimiento del equilibrio fisiológico inmediato, es decir, al igual que todas las hormonas, colaboran en la homeostasis de la constancia del medio interno. La mayor parte de los glucocorticoides circulan en sangre ligados a una proteína específica, la transcortina, de naturaleza globular mientras que una pequeña fracción lo hace unida a una albúmina de menor afinidad; aproximadamente el 10% de los glucocorticoides viajan libres en el plasma convirtiéndose en la parte activa.

Sin embargo, las acciones de los glucocorticoides muchas veces están relacionadas con la homeorresis, fenómeno que hace referencia a la prioridad funcional que se produce cuando es necesario asegurar un flujo de metabolitos hacia un determinado órgano tal como se observa con el aporte de glucosa al sistema nervioso central, aun a costa del catabolismo, o durante la lactancia al contribuir a forzar la movilización de reservas para ser empleadas en la producción de leche.

La gama de efectos, por lo tanto, es tan variada como variados son los tejidos del organismo donde actúan debido a que al estimular la síntesis de proteínas específicas, cada tejido responde con la actividad que le es propia. En función a la multiplicidad de acciones la actividad general de los glucocorticoides es altamente compleja lo que hacen difícil su clasificación por lo que pueden ser y son, al mismo tiempo, anabólicas, catabólicas, reguladoras, inhibidoras y estimuladoras, según el tejido implicado. La mayoría de estas respuestas solo son observables ante el exceso o el déficit de la hormona. Como ejemplo de lo señalado tenemos la acción anabólica en el hígado y riñón, donde inducen la síntesis de glucógeno, y en el pulmón, donde estimulan la biosíntesis de fosfolípidos con aumento del agente tensioactivo pulmonar, o la acción catabólica manifestada por la destrucción de macromoléculas proteicas o lipídicas en células musculares, adiposas, linfoides, conectivas, cutáneas y óseas, o la acción estimulante como ocurre con la eritropoyesis y leucopoyesis o el efecto regulador de la respuesta inflamatoria y estimulante del SNC o el efecto facilitador para la acción del glucagón y la adrenalina sobre el glucógeno hepático y en el efecto calorígeno y la acción vasoconstrictora de la noradrenalina. El efecto facilitador indica que su presencia es

necesaria para que la acción de otra hormona pueda manifestarse en su totalidad desconociéndose aún, en estos casos, los mecanismos moleculares que intervienen. Los glucocorticoides favorecen la producción de HCl y pepsinógeno gástrico, mientras que disminuyen la producción de mucina gástrica lo que reduce la barrera mucosal propiciando las úlceras ante estados de estrés.

La actividad metabólica de los glucocorticoides se manifiesta por el efecto general que repercute sobre el metabolismo de las biomoléculas. Sobre el metabolismo de los carbohidratos son necesarios para mantener la producción hepática normal de glucosa en los períodos interprandiales ya que el efecto neto de su actividad por medio de la inducción de enzimas claves, es el aumento de la síntesis del depósito del glucógeno hepático con tendencia a la hiperglicemia durante la fase prandial (digestiva); en general tienen acciones antiinsulínicas, que muchas veces no se expresan porque ante el aumento de la glucosa sanguínea se libera insulina, que enmascara algunos de sus efectos. La hiperglicemia que se produce por la actividad de los glucocorticoides se debe a la liberación de glucosa hepática, en respuesta al aumento del glucógeno producido por la gluconeogénesis, a partir de los aminoácidos y el glicerol y la inhibición del consumo periférico de glucosa producto a que esta necesita del NADH oxidado, reacción que está disminuida por los glucocorticoides. El ácido láctico no constituye una fuente neta de ganancia de glucosa, ya que se forma a partir de la glucosa preexistente durante el metabolismo anaeróbico de los tejidos (ciclo de Cori). En condiciones fisiológicas, la interacción glucagón-insulina rige la homeostasis de la glucosa (glicemia) a tiempos cortos de forma tal que mientras la insulina facilita el acumulo de reservas energéticas, el glucagón regula su movilización; los glucocorticoides aportan una nueva dimensión a esta interacción al actuar como moduladores ya que son esenciales para la movilización de las proteínas tisulares para el suministro de aminoácidos que son empleados por el hígado en la síntesis de glucosa facilitando al mismo tiempo la síntesis de enzimas que catalizan reacciones de desaminación y de otras que participan directamente en la gluconeogénesis; además los glucocorticoides estimulan la movilización y oxidación de las grasas, reduciendo el catabolismo de la glucosa y favorecen las síntesis de glucógeno.

En los rumiantes, el propiónico es el único ácido graso volátil (AGV) importante para la gluconeogénesis hepática. En los felinos debido a la naturaleza de la dieta y en los herbívoros en general y en particular en los rumiantes por el tipo de proceso digestivo, de carácter fermentativo, más del 80% de la glucosa proviene de la gluconeogénesis. En estas especies, el ritmo de gluconeogénesis aumenta durante el período postprandial, debido a que el aporte de precursores por la dieta es alto. El SNC, los eritrocitos y otros pocos tejidos dependen casi exclusivamente de la glucosa como fuente de energía; si el período de ayuno se prolonga, se producen procesos alternativos de uso de energía pero hasta que estos procesos estén en marcha es indispensable la acción de glucocorticoides.

Sobre el metabolismo protéico, los glucocorticoides movilizan los aminoácidos de las proteínas, especialmente del músculo esquelético, al tiempo que disminuyen la captación e incorporación de aminoácidos a la proteína muscular, aumentan la captación hepática

de los mismos y su utilización en la gluconeogénesis. Para esto es necesario un aumento y activación no solo de las enzimas de la gluconeogénesis, sino también de las que preparan los aminoácidos para la misma y las correspondientes a la depuración del N, es decir, aumentan las desaminasas, transaminasas y las reacciones con el ciclo de la urea. El aumento de estas enzimas, mas la síntesis de glucógeno, hace que pueda considerarse al hígado como uno de los pocos tejidos en los que los glucocorticoides se manifiestan como anabólicos. El efecto prolongado de la administración de glucocorticoides o condiciones de estrés sostenido determinan una acción catabólica proteica que se manifiesta por: atrofia y debilidad muscular, estrías en la piel y osteoporosis por falta de síntesis de la matriz proteica al tiempo que incrementa la pérdida de nitrógeno por la orina desarrollándose un balance negativo sobre el equilibrio nitrogenado

Sobre el metabolismo lipídico, al inhibir el uso de glucosa, los glucocorticoides no permiten la síntesis de glicerofosfato impidiéndose la formación de lípidos por lo que se produce un aumento de ácidos grasos libres en sangre (hiperlipemia). Aunque en el hígado disminuye la síntesis de ácidos grasos, no ocurre así en el tejido adiposo ya que la administración de glucocorticoides produce la liberación de ácidos grasos a la sangre, inhibiendo a su vez la lipogénesis por lo que un aumento de los ácidos grasos libres circulantes producen una disminución de la metabolización de glucosa, que es otro de los efectos observados. Debido a la insulina liberada, se resintetiza grasa con otra distribución lo que se pone de manifiesto ante la administración mantenida de dosis elevadas al observarse un aumento de la masa adiposa total, con redistribución, ya que hay lipólisis en las extremidades y deposición en el tronco. En perros se deposita en el abdomen y parte posterior del cuello.. También un aumento de la llegada de ácidos grasos libres al hígado supone un incremento de su beta-oxidación, lo que trae como consecuencia un incremento en la formación de cuerpos cetónicos y un acúmulo de acetil-CoA. El acetil CoA es activador alostérico de la piruvato-carboxilasa y los ácidos grasos libres son inhibidores de la glucólisis, todo lo cual contribuye al efecto gluconeogénico de los glucocorticoides.

En su acción endocrina sobre el metabolismo de los glúcidos, los glucocorticoides (hiperglicemiantes) son antagónicos con la insulina (hipoglicemiante) excepto en la acción sobre los depósitos del glucógeno hepático, que son aumentados bajo el estímulo de ambas hormonas; en relación con la síntesis proteica, la insulina la disminuye mientras el cortisol la aumenta. Por tanto, hay una regulación dual, en la que la insulina es el principal regulador. El glucagón, la otra hormona producida al igual que la insulina por el páncreas endocrino, es una hormona cetógena al activar la lipasa del tejido adiposo aumentando así la lipólisis, el envío de ácidos grasos libres al hígado y la cetogénesis. Otra acción del glucagón, opuesta a la insulina, es la inhibición en la reabsorción tubular renal del sodio provocando un efecto natriurético. La insulina es una hormona anabólica en tanto que el glucagón es una hormona catabólica.

### **Corticosteroides sexuales**

Los conocidos corticosteroides sexuales adrenales, elaborados a nivel de la capa reticular, son principalmente la dihidroepiandrosterona y la androsterona que se caracterizan por ser de escasa potencia, aproximadamente el 30% de la correspondiente a la testosterona pero que se manifiestan en la masculinización de la hembra posterior a la menopausia. Los estrógenos y la progesterona son segregados en menor proporción.

#### **b- Médula adrenal.**

Representa aproximadamente el 10% de la glándula adrenal ya que el 90% restante lo constituye la corteza adrenal. Las catecolaminas provocan una respuesta urgente del organismo ante diversas situaciones de emergencia interactuando con los glucocorticoides. La adrenalina es secretada en mayor cantidad por la médula adrenal en la mayoría de los mamíferos mientras que en el tejido adrenal fetal la producción de noradrenalina supera ampliamente a la de adrenalina. La médula adrenal al secretar catecolaminas refuerza y amplifica la respuesta estimuladora del sistema nervioso simpático ya que estas son sustancias neurotransmisoras del mismo. En la mayoría de los mamíferos le corresponde a la adrenalina ser la producción fundamental de la médula adrenal exceptuando la ballena en la que solo representa el 20% del total. La médula adrenal de la gallina doméstica tiene la misma característica de secreción hormonal que la ballena. La médula adrenal, al tiempo que secreta las catecolaminas, también descarga a la circulación sistémica encefalinas ( beta endorfinas), hormonas opiáceas con importante efecto analgésico que refuerzan la acción similar de las endorfinas adenohipofisarias lo que explica la ausencia de dolor ante la defensa en ataque, efecto conocido como tener la “sangre caliente” al tener incrementado el umbral de excitabilidad de los receptores algiógenos.

Desde el punto de vista embriológico, la médula adrenal se desarrolla al mismo tiempo que el sistema nervioso simpático periférico derivando del tejido ectodérmico de la cresta neural. Realmente no es más que un ganglio simpático en el que las neuronas postganglionares han perdido sus axones y se han convertido en células secretoras. Las células neuroectodérmicas, hacia la séptima semana de gestación, invaden la corteza adrenal desarrollando en su interior lo que más tarde será la médula. El aporte sanguíneo a la médula procede de las arterias adrenales que irrigan también la corteza. La circulación de retorno tiene lugar por la vena adrenal del lado derecho que drena a la cava y la del lado izquierdo que desemboca en la vena renal. La innervación se realiza a través de fibras simpáticas preganglionares colinérgicas procedentes de los nervios espláncnicos del sistema nervioso central. A los efectos histológicos, la médula adrenal esta constituida por células cromafines debido al color pardo característico que adquieren estas células, por su pigmentación coloreada como resultado de la oxidación de las catecolaminas contenidas en su citoplasma; este tipo de reacción también se observa en células productoras de otras aminas, como por ejemplo la serotonina, que contiene un grupo fenol en su composición,. Existen otros grupos celulares que junto con los de la médula adrenal constituyen el llamado sistema cromafin por presentar análogas características de tinción localizados en muchos órganos como la mucosa intestinal y en ganglios simpáticos asociados a grandes vasos, como el aórtico, carotídeo y otros.



Las células cromafines contienen en el polo opuesto al que está situado el núcleo unas vesículas características con gránulos en su interior, cuyo diámetro y densidad varía considerándose histológicamente que las células adrenérgicas poseen gránulos grandes y poco densos mientras que las noradrenérgicas disponen de gránulos pequeños y densos. Estos pequeños gránulos de almacenamiento son similares a los descritos para las vesículas de los botones terminales de las terminaciones simpáticas postganglionales. En estas fibras nerviosas los gránulos son muy pequeños, midiendo solo 500 Å de diámetro mientras que los de las células cromafines de la médula adrenal varían de 500 (noradrenalina) a 4000 Å (adrenalina). Las vesículas cromafines están compuestas bioquímicamente por catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y en mucha menor cantidad dopamina), proteínas, lípidos (encefalinas) y nucleótidos (principalmente ATP), beta-endorfinas y otros péptidos. En menor cuantía se incluyen también otras aminas, como serotonina e histamina. Aproximadamente el 85% de las vesículas cromafines almacenan adrenalina y el 15% noradrenalina. Las hormonas de la médula suprarrenal no son esenciales para las acciones normales de vida pero sí lo son para la supervivencia ya que actúan como elementos de control metabólico para el individuo en situaciones de emergencia (ayuno, excitación nerviosa, ejercicio, etc.).

La secreción de adrenalina depende principalmente de la médula adrenal, mientras que en el caso de la noradrenalina también se produce, en mayor proporción, en las neuronas simpáticas postganglionales. Para la transformación de la dopamina en noradrenalina, se requiere la presencia de ácido ascórbico. En las células productoras de noradrenalina la ruta bioquímica ha finalizado y esta hormona se almacena en los gránulos dispuestas para ser secretada; sin embargo, en las células secretoras de adrenalina, que son la mayoría o todas en la médula adrenal, según la especie animal, la noradrenalina contenida en los gránulos, se difunde hacia el citoplasma celular donde es N- metilada por la actividad de la enzima feniletanolamina-N-metil-transferasa (PNMT), transformándose así en adrenalina; los glucocorticoides estimulan la actividad de la PNMT.

Estímulos como hipoglicemia, hipovolemia, hiposodemia, hiperpotasemia, ejercicio físico extenuante, exposición a las bajas temperaturas y furia o rabia, son otras causas estimulantes nerviosas que desencadenan la respuesta antiestresante con la consiguiente descarga de catecolaminas por la médula adrenal.

Las catecolaminas desempeñan una gran cantidad de funciones en el organismo animal que básicamente pueden agruparse en tres áreas generales de acción: el metabolismo intermediario, la musculatura lisa y el sistema cardiovascular.

Los efectos metabólicos de las catecolaminas tienen como fin primordial la movilización energética para proporcionar sustratos de rápida utilización como glucosa y ácidos grasos libres que conducen a una producción de energía esencial para el organismo en situaciones de emergencia.

En el metabolismo intermediario de los glúcidos, la adrenalina ejerce un papel mucho más importante que la noradrenalina al tener una afinidad diez veces mayor sobre los

receptores  $\beta_2$ , principales mediadores de los efectos metabólicos. Sobre el metabolismo de la glucosa, la adrenalina actúa sobre el tejido hepático (hepatocitos) estimulando tanto la glucogénesis como la neoglucogénesis al activar la adenilciclase y en consecuencia la producción de AMPc intracelular que a su vez activa el sistema proteína-cinasa que actúa sobre la glucógeno-fosforilasa que provoca la ruptura del glucógeno, liberándose glucosa e incrementándose la concentración de esta en la sangre. Se trata en definitiva de una serie de reacciones en cascada que controlan el metabolismo del glucógeno. A nivel del músculo esquelético la adrenalina activa la glucogénesis con producción de lactato que, vertido al torrente sanguíneo, incrementa sus niveles en sangre para que los hepatocitos lo utilicen como sustrato en la neoglucogénesis. En el páncreas la catecolaminas actúan inhibiendo la liberación de insulina y estimulando la secreción de glucagón. Todo ello da como resultado un cuadro de hiperglicemia. Se ha comprobado que el efecto de la insulina sobre el hígado, inhibiendo la liberación de glucosa y sobre el músculo esquelético y tejido adiposo, estimulando la captación de glucosa, es neutralizado por la acción de las catecolaminas. La adrenalina en el hígado no solo estimula la degradación del glucógeno, sino que inhibe su síntesis, dirigiendo hacia la producción de glucosa libre todos los restos de glucosa disponibles, así como de sus precursores. En resumen, las catecolaminas inciden sobre el metabolismo intermediario de los glúcidos actuando sinérgicamente con los glucocorticoides determinando un cuadro hiperglicémico y con ello la energía disponible por las células.

Sobre el metabolismo de los lípidos hay que indicar que la adrenalina actúa sobre el tejido adiposo estimulando la lipólisis interviniendo en ello receptores  $\beta_2$  de las células adiposas y liberándose ácidos grasos libres que proporcionan la energía necesaria al músculo esquelético (efecto hiperlipémico). La lipólisis se lleva a cabo a través de una lipasa celular que degrada los triglicéridos, produciéndose ácido graso y glicerol. Los ácidos grasos llegan al hígado donde son beta oxidados, produciéndose una serie de reacciones bioquímicas que tienen por finalidad la obtención de energía. También se utilizan los ácidos grasos por la célula hepática para la síntesis de otros lípidos, fundamentalmente colesterol y fosfolípidos. Los glucocorticoides potencian el efecto de la adrenalina sobre la lipólisis.

En el metabolismo mineral las catecolaminas tienen acciones significativas tales como la disminución en la secreción de ADH por parte de la neurohipófisis aumentando por consiguiente el aclaramiento del agua libre, es decir, la diuresis, el aumento de la reabsorción de sodio y la entrada de potasio en las células hepáticas y musculares lo que contribuye al control de la hiperpotasemia. Las catecolaminas aumentan los niveles de calcio en plasma y orina, y disminuyen los niveles plasmáticos de fósforo.

En cuanto a las acciones de las catecolaminas sobre el músculo liso, hay que señalar que regulan el flujo sanguíneo de determinados órganos, debido a la acción directa que ejercen sobre dicho músculo contrayéndolo y relajándolo según el objetivo circulatorio que se necesite en una determinada área. En general las catecolaminas sobre el músculo liso del sistema vascular determinan efectos importantes de ajuste circulatorio para la respuesta ante el estrés al producir vasoconstricción periférica y abdominal y

vasodilatación muscular capaz de satisfacer los requerimientos musculares en la respuesta corporal.

La adrenalina produce relajación de la musculatura lisa bronquial, consiguiéndose con ello un aumento del intercambio gaseoso en el alveolo pulmonar durante la ventilación pulmonar, necesario en determinadas situaciones de peligro. Esta acción es mediada por receptores  $\beta_2$  por lo que la noradrenalina al tener poco efecto broncodilatador hace que sea la adrenalina la empleada para el tratamiento del asma bronquial. La adrenalina y la noradrenalina, a través de los receptores  $\alpha$  provocan una vasoconstricción de los vasos pulmonares disminuyendo la congestión de la mucosa bronquial reduciendo el efecto "resistencia" al paso del aire. La adrenalina por otra parte provoca una breve apnea unida a una breve, pero intensa, bradicardia cuando se inyecta a los animales por vía intravenosa, probablemente debido a una inhibición refleja de los centros respiratorio y vasomotor del bulbo (médula oblonga). Sobre el miométrio las catecolaminas provocan contracciones de este por estimulación de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, y relajación cuando se estimulan los receptores  $\beta$ -adrenérgicos. La adrenalina al presentar una acción potente sobre los receptores  $\beta_2$  determina un efecto muy marcado de relajación del útero; sin embargo, cuando interactúan adrenalina y noradrenalina sobre los receptores  $\alpha$  provocan contracciones uterinas, de ahí que el estrés sea una causa de aborto o interrupción del embarazo, no obstante, la respuesta uterina a la acción de las catecolaminas varía en función de la dosis administrada o intensidad del estrés, la especie animal, la fase del ciclo sexual y en su caso, la etapa de gestación. Se ha demostrado que en la gata no preñada, la adrenalina inhibe la motilidad uterina, pero una vez gestante la administración de esta hormona provoca rápidamente contracción del útero.

Los efectos de las catecolaminas sobre el músculo liso de la vejiga varían según la especie animal y están en función de la situación de los receptores  $\alpha$  y  $\beta$ . La estimulación de los receptores  $\alpha$  produce contracción del trigono y los esfínteres vesicales, al tiempo que la estimulación de los receptores  $\beta$  relajan el músculo detrusor de la vejiga, de manera que, en principio la estimulación por catecolaminas inhibe el mecanismo de la micción. En la musculatura lisa gastrointestinal el efecto es también inhibitorio sobre las funciones digestivas al disminuir la motilidad y el tono basal gastro-intestinal, contraer los esfínteres y reducir las secreciones digestivas por lo que deciden una respuesta inhibo-motor e inhibo-secretor planteándose la intervención de dos mecanismos, uno de carácter inhibitorio directo sobre el músculo liso mediado por los receptores  $\beta$  y otro de inhibición indirecta por la liberación de acetil-colina en los plexos de Auerbach o Mientérico de la túnica media muscular que median los receptores  $\alpha_2$  en las terminaciones preganglionares simpáticas. Sobre la musculatura lisa del iris (pupila) la adrenalina produce relajación del músculo ciliar al estimular los receptores  $\beta$ , mejorando la visión lejana, de extraordinaria importancia en situaciones de peligro y contrae el músculo meridiano mediante el efecto excitador de los receptores  $\alpha$  con la consiguiente dilatación pupilar (midriasis).

En su efecto sobre el sistema cardiovascular, las catecolaminas estimulan las funciones cardiacas a través de los receptores  $\beta_1$  que determinando un aumento de la excitabilidad,

la velocidad de conducción y de la frecuencia cardiaca (taquicardia) con el consiguiente incremento del gasto cardiaco y del consumo de oxígeno por el miocardio que al incrementar el rendimiento cardiaco obviamente tiene un efecto beneficioso en situaciones que se describen como "lucha o huida" garantizándose el aporte de oxígeno y sustratos para la producción de energía en tejidos vitales. Sobre los vasos sanguíneos, la noradrenalina es vasoconstrictora periférica mientras en las arterias renal y mesentéricas, la adrenalina provoca vasoconstricción independientemente de la dosis. Cabe indicar que mientras la noradrenalina aumenta tanto la presión sistólica como la diastólica, la adrenalina aumenta principalmente la sistólica y la presión del pulso. La adrenalina puede promover la erección del pene a través de una vasodilatación vascular mediada por receptores  $\beta$  e incluso se ha comprobado que la estimulación de receptores  $\alpha$  con grandes dosis de adrenalina y noradrenalina produce vasoconstricción y causa incluso eyaculación.

### **- Regulación de la secreción adrenal.**

Los factores que regulan la secreción de las hormonas adrenales muestran un sistema de alta complejidad y apoyo de carácter neuroendocrino. Tanto la corteza como la médula adrenal sintetizan y liberan, de forma basal, cantidades continuas de glucocorticoides y catecolaminas en la sangre, no obstante estas cantidades segregadas son insuficientes para satisfacer, en determinados momentos, las necesidades metabólicas y ajustes fisiológicos homeostáticos para mantener la constancia del medio interno por lo que el proceso ha de ser estimulado por centros superiores.

Entre el sistema nervioso simpático y la médula adrenal existe una estrecha relación que influye de forma directa en la secreción de las catecolaminas adrenales. A los efectos del funcionamiento de este eje neurovegetativo, la denominada teoría del tono simpático establece que las células cromafines adrenales se encuentran siempre en una situación de alerta y por ello hay una permanente secreción basal de catecolaminas que se vería incrementada de surgir un estado de necesidad provocado por el correspondiente estímulo nervioso simpático tal como acontece ante situaciones de estrés.

Efectivamente, ante un peligro inminente, traumatismos, dolor, hipovolemia, hipotensión, anoxia, hambre, etc., se generan estímulos que son captados por el sistema nervioso central. Los estímulos emocionales activan áreas específicas del sistema límbico y del mesencéfalo que estimulan a los núcleos paraventriculares hipotalámicos mientras que estímulos dolorosos (heridas, quemaduras, golpes térmicos potentes, etc.) por lesiones en la piel, musculatura esquelética, huesos, etc. de la cara alcanzan el área de los núcleos paraventriculares mediante los nervios craneales y los del resto del cuerpo mediante los nervios espinales de forma directa o mediante la vía corteza cerebral por percepción consciente del dolor o agresión. Los núcleos paraventriculares se constituyen en el centro neurálgico básico para la respuesta ante el estrés ya que los mismos estimulan: 1) liberación de la CRH en la red capilar de la eminencia media para su efecto estimulador en la secreción de ACTH por la adenohipófisis que vertida a la circulación sistémica estimula la secreción de glucocorticoides por la corteza adrenal, 2) axones de sus neuronas se conectan con el locus coeruleus mesencefálico donde se localiza el 50

% de las neuronas simpáticas productoras de noradrenalina de la masa encefálica estimulando la síntesis y liberación de estas con el lógico incremento de la vigilia y 3) axones de sus neuronas se conectan con las astas laterales de la médula espinal donde se origina el sistema simpático (T<sub>1</sub>-L<sub>5</sub>) estimulando la síntesis y secreción de noradrenalina por las terminaciones simpáticas al tiempo que se estimula la médula adrenal a través de nervios espláncnicos cuyos axones mielinizados llegan directamente a la médula adrenal sin pasar por ganglios simpáticos, a diferencia de lo que ocurre en otros órganos inervados por el sistema nervioso simpático, que si reciben neuronas preganglionares de manera que probablemente existe una innervación específica para las células cromafines productora de adrenalina y noradrenalina por lo que en virtud del estímulo recibido, originado por una situación determinada, se secreta mayor o menor dosis de cada una de estas catecolaminas.

La activación de los nervios espláncnicos ante el estrés produce la secreción de catecolaminas adreno-medulares al torrente circulatorio con el consiguiente aumento de la síntesis de modo que la reserva de catecolaminas en el interior de la médula adrenal se mantiene casi constante. Este equilibrio entre liberación y síntesis se debe a la presencia de la enzima TH (tirosina-hidroxilasa) que se inhibe cuando las catecolaminas disponibles llegan a un cierto nivel en el interior de las células medulares; al incrementarse la liberación de catecolaminas el efecto inhibitor sobre la TH disminuye dando lugar a un aumento de la síntesis de estas hormonas. La estimulación nerviosa aumenta la actividad de la TH, probablemente por algún fenómeno dependiente de AMPc que se traduce en mayor afinidad por el sustrato y el cofactor. Al mismo tiempo, la activación continua de los nervios espláncnicos provoca un aumento del número de moléculas de TH -denominado inducción transimpática- debido a la estimulación de receptores nicotínicos y mediados por una proteína-cinasa dependiente del AMPc. Esto permite que aumente la capacidad de las células cromafines para sintetizar catecolaminas en respuesta a un aumento de las demandas fisiológicas. Otra enzima importante en la síntesis de catecolaminas es la PNMT que es estimulada por los glucocorticoides que alcanzan la médula adrenal por circulación local produciendo un aumento de la actividad catalizadora de esta enzima en la conversión de noradrenalina en adrenalina.

Las hormonas producidas por la médula adrenal presentan dos importantes funciones: metabólicas al intervenir en la regulación del metabolismo intermediario y fisiológicas sobre el funcionamiento del cuerpo animal a fin de dar respuesta a las diferentes situaciones de estrés que se producen en la vida animal. El sistema de receptores adrenérgicos comprende los alfa que median efectos estimulantes y los beta que median efectos inhibidores. Los receptores alfa presentan una gran afinidad por ambos tipos de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) describiéndose que los alfa 1 se localizan en las terminaciones postsinápticas estimulando efectos excitadores como vasoconstricción periférica y abdominal, contracción de las esfínteres gastrointestinales, contracción de la musculatura uterina (respuesta abortiva ante el estrés), respuesta muscular inotrópica positiva y contracción del músculo dilatador (fibras meridanas) del iris que produce midriasis (dilatación pupilar). Los receptores alfa 2 pueden localizarse en posición presináptica situadas en las terminaciones simpáticas noradrenérgicas y en algunas

fibras parasimpáticas y en posición postsináptica que al estimularse incrementan la vasoconstricción y la secreción de la hormona GHRH hipotalámica, que actúa aumentando la liberación de la hormona del crecimiento adenohipofisiaria disminuyendo la liberación de diferentes neurotransmisores, acetilcolina y hormonas como la insulina y la ADH disminuyendo la lipólisis e incrementando la agregación plaquetaria.

Los receptores beta 1 son del tipo postsinápticos mediando efectos como la activación cardíaca, la relajación intestinal y la lipólisis mientras los receptores beta 2 situados en posición pre y postsináptica activación la liberación de noradrenalina por las terminaciones nerviosas simpáticas e incrementan la relajación de los músculos del útero, la bronco dilatación y la glucogénesis. Los receptores alfa y beta adrenérgicos se localizan nivel de la membrana plasmática celular. Los receptores dopaminérgicos (d) también se clasifican en dos tipos ( $D_1$  y  $D_2$ ). Los  $D_1$  activan la adenilciclase aumentando la formación de AMPc al tiempo que producen vasodilatación y liberación de la PTH (hormona paratiroidea) mientras que la estimulación de los  $D_2$  inhibe la adenil-ciclase inhibiendo la liberación de noradrenalina por las terminaciones simpáticas y la secreción de hormonas como aldosterona, prolactina y renina.

## **ESTRÉS**

El estrés es toda alteración o disturbio de la homeostasia del cuerpo animal en condiciones extremas, de origen interno o externo (medioambiental), que actuando sobre el individuo desborda y reduce la eficacia de sus sistemas de control al tiempo que desencadena un patrón estereotipado, filogenéticamente arcaico, que prepara al organismo para la lucha o la huida. Cuando un animal es sometido a un cambio y su sistema fisiológico y de comportamiento le permiten acoplarse a la nueva condición ambiental, de manejo, tenencia, etc se dice que ha existido una adaptación pero cuando esto no ocurre y se producen alteraciones de su comportamiento y/o de otra índole, entonces decimos que el cambio ha producido un estrés El estrés es en realidad el sentido de sufrimiento animal ante la incapacidad prolongada de dominar la fuente de peligro potencial que lo conduce a la activación de sistemas de urgencia en rangos más allá de la máxima eficiencia de los sistemas homeostáticos normales, es decir, es una respuesta inespecífica del organismo ante cualquier demanda hecha sobre él que determina una desviación de su comportamiento normal. El sufrimiento se describe como un estado mental especial en respuesta al dolor, la angustia, el temor, la inseguridad a satisfacer determinadas necesidades, etc, por lo que traduce el estado mental ante cualquier situación que altere con suficiente intensidad y/o duración la estabilidad homeostática (incluye la mental) por un tiempo que el animal no puede tolerar. Estrés es por lo tanto cualquier ruptura del bienestar animal que afecte el estado de salud física y mental y la relación armónica del animal con el medio ambiente. En los animales de granja los factores estresantes más importantes son el medio ambiente, el manejo y régimen de tenencia, la alimentación, el clima y la relación parásito-huésped.

La situación de estrés es una de las que se producen con mayor intensidad y frecuencia en el mundo animal. Su importancia en relación con la liberación de catecolaminas esta fuera de toda duda, siendo esta, junto con los glucocorticoides las principales hormonas

de respuesta al estrés; sin embargo las catecolaminas son especialmente importantes en situaciones graves que requieren una respuesta rápida y eficaz. Las catecolaminas son vertidas al torrente sanguíneo de forma masiva en aquellos estados en los que hay un riesgo grave para la vida o la integridad orgánica. Ante una situación de emergencia es fundamental el efecto biológico de estas hormonas para desarrollar la estrategia "fight or flight" (lucha o huida) que desencadena una respuesta integradora corporal al provocar aumento de la actividad cardiaca, broncodilatación, midriasis, vasodilatación muscular y paralización del paquete intestinal; en definitiva se trata de reservar de modo prioritario toda la energía para una posterior utilización.

El manejo de los animales genera importantes problemas psicosomáticos perfectamente observables cuando en igualdad de condiciones un técnico inseminador obtiene un 80% de concepciones mientras que otro solo obtiene un 50% o un ordeñador puede extraer de las ubres de las vacas un 30% más de leche que otro o que los perros de un mismo parto en una casa sean dóciles y sociables con los niños y en cambio en otra casa uno de ellos puede tornarse irritable y agresivo. En los casos descritos es indudable que el efecto manejo de los animales es la causa primaria que crea una situación favorable (bienestar) o desfavorable estresante generando ansiedad o temor.

El estrés en los animales tiene bases fisiológicas y a su vez, ejerce influencias en las tres principales áreas de acción que son: síquica, fisiológicas y físicas. Por lo general el estrés acciona sobre el área síquica de los animales, produciendo sufrimiento o malestar (disconfort) y a su vez, determina una desviación del comportamiento natural. La acción sobre el área fisiológica de los animales se convierte en alteraciones de indicadores como temperatura corporal, respiración, pulso, presión arterial, proporción de enzimas y hormonas en sangre, dolor por lo que afecta diferentes sistemas anátomo-funcionales del organismo. La acción sobre el área física se manifiesta al ocasionar pérdidas productivas en los animales. Hoy día, es ampliamente conocido que el estrés produce entre otras alteraciones fisiológicas, una reducción de la capacidad inmunológica de los animales, los cuales están más propensos a contraer enfermedades infecciosas.

Le corresponde a la glándula adrenal en general y a la corteza en particular, ser la única glándula productora de hormonas esteroidales indispensables para la vida y para la adaptación a las agresiones corporales y medioambientales. En los animales adrenalectomizados, todas las causas de estrés producen efectos adversos muy notorios. La adaptación al estrés requiere de una acción coordinada entre el sistema nervioso y el humoral (interacción neuroendocrina), a fin de que el organismo responda como un todo. La exposición a una gran variedad de situaciones activa los sistemas nervioso central y simpático y el sistema hormonal CRH-ACTH-glucocorticoides. Ante la presencia de una causa desencadenante estresora, se produce una respuesta inmediata de secreción de ACTH, con el aumento de glucocorticoides en sangre y una respuesta simpática con incremento de las catecolaminas. En los animales estresados se pierde el ritmo circadiano del patrón secretor fisiológico del sistema endocrino, ya que la respuesta ante el estrés tiene prioridad, para poner en marcha los mecanismos de protección o adaptación ya descritos afectándose múltiples funciones tales como el crecimiento corporal, la reproducción, la lactación, etc.

Finalmente, y con respecto a la función de la homeostasis de sustancias en sangre, las acciones de los corticoides se pueden resumir en el efecto metabólico de los glucocorticoides que establecen un cuadro de hiperglicemia, hiperlipemia, hiperaminoacidemia y gluconeogenesis hepática al tiempo que los mineralocorticoides favorecen la retención de  $\text{Na}^+$  y la excreción de  $\text{K}^+$  en todos los lugares de intercambio con el medio externo.

Entre los múltiples factores que pueden condicionar las diferentes respuestas fisiológicas y conductuales de los individuos ante estresores tenemos los factores extrínsecos (al sujeto) como son el espacio vital, el régimen de alimentación, el manejo, la cama, la relación social con sus congéneres, etc y factores intrínsecos (del sujeto) como la capacidad de reacción, el temperamento y la capacidad cognoscitiva individual, el nivel de experiencia, etc.

La exposición ante cualquier situación estresante activa el conocido **Síndrome General de Adaptación (GAS)** que consta de tres fases o períodos secuentes: 1)reacción de alarma, 2)estado de emergencia o resistencia y 3)estado de agotamiento.

### **1) FASE DE REACCIÓN DE ALARMA**

Ante un estímulo estresante, el organismo responde de inmediato con una excitación hipotalámica específica de sus núcleos paraventriculares del área anterior que a los efectos nerviosos están conectados mediante la vía axónica por un lado con el locus coeruleus, núcleo mesencefálico que contiene el 50% de las neuronas simpáticas productoras de noradrenalina a este nivel, lo que determina que al excitarse incrementa la actividad de la formación reticular que se traduce en un aumento de la vigilia y de la actividad mental y por otro lado mediante una vía axónica eferente se relaciona con las astas laterales de la médula espinal, donde se origina el sistema simpático vegetativo, que al ser excitado aumenta la síntesis y secreción de noradrenalina por sus terminaciones periféricas al tiempo que estimula la síntesis y secreción de catecolaminas (principalmente adrenalina) por la médula adrenal de manera que se produce rápidamente un incremento en la respuesta general simpática.

De lo antes expresado podemos deducir que ante un agente o estímulo estresante, el organismo responde primariamente con una activación del sistema nervioso simpático (SNS) en conjunto con la médula adrenal para el incremento de los niveles de adrenalina y noradrenalina en los líquidos corporales en general y en la sangre en particular lo que origina, entre otras acciones, un aumento de la presión arterial y del riego sanguíneo en los músculos activos y una disminución del flujo sanguíneo en otros órganos. La repercusión fisiológica sobre el metabolismo se traduce en un incremento de la concentración de glucosa en sangre (hiperglicemia), una mayor actividad del metabolismo celular en todo el organismo y un aumento de la glucólisis muscular. La fuerza muscular se incrementa al igual que la actividad mental y la coagulación sanguínea. La conducta y las repuestas fisiológicas a los estímulos nociceptivos en esta fase de alarma comprende una serie de reacciones como angustia vocal y ocular



(mirada), lucha, tendencia al escape, agresión defensiva, inmovilidad, incremento del flujo sanguíneo cerebral, la frecuencia cardíaca (taquicardia), del gasto y el trabajo del corazón y de la energía de contracción del miocardio, la coagulación sanguínea, jadeo con polipnea, insalivación, tendencia a la micción y la defecación, midriasis (dilatación de la pupila), contracciones no controladas de la musculatura esquelética (temblores) e inclusive posibles espasmos musculares

## **2) FASE DE ESTADO DE EMERGENCIA O RESISTENCIA**

Supone la puesta en marcha del eje hipotalámico-adenohipofisario-corteza adrenal como resultado de una superior actividad cerebral y la consiguiente liberación de las hormonas liberadoras hipotalámicas, en especial de la hormona liberadora de la corticotropina (CRH) que estimula la secreción de la corticotropina (ACTH) por la adenohipófisis que mediante circulación sistémica estimula la secreción de glucocorticoides en la corteza adrenal. Así los glucocorticoides continúan el proceso iniciado en la fase de alarma proporcionando al organismo fuentes de energía de fácil movilización por sus efectos hiperglicemiante, hiperlipemiante, hiperamonoacidemiante y glucogenolítico hepático. Paradójicamente estas hormonas impiden los procesos inflamatorios mediante los cuales el organismo hace frente al daño tisular al tiempo que disminuyen las defensas del organismo (resistencia a la infección) por su efecto inmunodepresor

## **3) FASE DE ESTADO DE AGOTAMIENTO**

Los mecanismos reguladores activados comienzan a fallar y aunque continúa la actividad de las glándulas adrenales, decaen las del tiroides y otras glándulas endocrinas de apoyo. El timo se atrofia, disminuyendo la eficacia del sistema inmunológico. Se producen cambios degenerativos significantes tales como la aparición de úlceras gástricas, disminución de la eficacia biológica (descenso de la tasa de crecimiento), incremento en la susceptibilidad a las enfermedades, retraso en la reproducción o cese de la actividad sexual, disminución de la producción de gametos y abortos), etc..

## **REPERCUSIÓN DEL ESTADO DE ESTRÉS SOBRE EL ORGANISMO**

### **- Equilibrio hidro-mineral.**

El incremento del cortisol aumenta el flujo plasmático renal, la filtración glomerular y la pérdida de agua elevando la frecuencia de micción al Inhibir la secreción de la ADH u Hormona antidiurética mientras que la acción mineralocorticoide secundaria aumenta la reabsorción renal de  $\text{Na}^+$  (hipersodemia) y la pérdida de  $\text{K}^+$  (hipopotasemia). Ambos efectos determinan un incremento en el volumen de agua ingerida por lo que los animales deben disponer de agua ad-libitum.

### **- Glándula mamaria y lactación.**

En condiciones fisiológicas, los glucocorticoides se consideran parte del sistema de apoyo a la acción de la prolactina para la secreción de la leche (acción lactógena) al promover la activación de estructuras implicadas en los mecanismos sintetizadores como por ejemplo, el retículo endoplasmático rugoso mientras que la insulina estimula la formación de nuevas células epiteliales. En estados de estrés, el nivel de catecolamina en sangre inhibe la secreción de prolactina por la adenohipófisis (reduce producción) al tiempo que inhibe la descarga de oxitocina por la neurohipófisis (reduce eyección) de manera que el resultado es una disminución en la producción de leche con el consiguiente efecto negativo sobre el amamantamiento de las crías o sobre el nivel de producción para las hembras en ordeño (vacas y cabras).

#### **- Sistema óseo y crecimiento.**

Los glucocorticoides en grandes dosis manifiestan desordenes en el metabolismo del tejido óseo que se traducen en osteopenia lo que puede provocar fracturas espontáneas de los huesos como efecto a largo plazo; tienen además una acción catabólica proteica de la matriz ósea así como disminuyen el desarrollo del cartílago por lo que hay interrupción del crecimiento al inhibir la neoformación y remodelación ósea. Este efecto negativo sobre los animales en crecimiento o desarrollo somático se refuerza por su acción anti-vitamina D lo que disminuyen la absorción del calcio a nivel intestinal.

#### **- Sistema inmunológico, inflamación y alergia**

En el estado de estrés la combinación glucocorticoides-catecolaminas produce un efecto inmunodepresor que se traduce en la inhibición de múltiples funciones de los linfocitos y monocitos (macrófagos) en particular y del sistema leucocitario en general disminuyendo la producción de citoquinas (interleucinas) y de otros mediadores de la inflamación así como de los efectos de ciertas moléculas inflamatorias en varios tejidos, por otro lado, la secreción de encefalinas por la médula adrenal refuerza el efecto inmunodepresor al reducir la actividad de las células naturales killer. El efecto catabólico sobre el tejido linfóide se manifiesta por atrofia linfática y del timo al tiempo que aumenta la destrucción de linfocitos y eosinófilos mientras que los neutrófilos (micrófagos) aumentan por redistribución. El efecto inmunodepresor se refuerza además por el incremento de los niveles de serotonina y dopamina aunque en la actualidad no están claras las causas que determinan esta acción. De esta forma, los glucocorticoides modifican el cuadro hemático produciendo eosinopenia y linfopenia que son acompañadas de una moderada neutofilia.

Gran parte de la capacidad antiinflamatoria de los glucocorticoides se debe a la inducción de la síntesis de un factor que inhibe la obtención de la fosfolipasa  $A_2$ , enzima responsable de la liberación del ácido araquidónico, que se encuentra esterificado en los fosfolípidos de la membrana de las células y los lisosomas, organelos digestivos intracitoplasmáticos, por lo que desempeñan un papel estabilizador de membranas impidiendo la liberación de enzimas proteolíticas y la formación de sustancias que promueven la inflamación. El ácido araquidónico se constituye en un eslabón clave y decisivo en la producción de múltiples compuestos de extraordinario valor fisiológico en

los sistemas de defensa del cuerpo animal. El ácido araquidónico, por efecto enzimático del sistema de las lipoxigenasas forma leucotrienos, compuestos elaborados por células del sistema leucocitario como neutrófilos, eosinófilos, macrófagos tisulares y mastocitos cuyos efectos se manifiestan en la quimiotáxis, la respuesta antiinflamatoria y la anafilaxia, mientras que por efecto enzimático del sistema de las cicloxigenasas se producen endoperóxidos cíclicos que se clasifican en tromboxanos, producidos por las plaquetas con efectos estimulantes para la agregación plaquetaria y efecto vasoconstrictor local en caso de ruptura o lesión vascular, prostaglandinas elaboradas en múltiples áreas del cuerpo animal con participación en una gran variedad de acciones entre las que se destacan su papel en la infección, el dolor, la vasodilatación y la reproducción entre otros, y las prostaciclinas, elaboradas por las células endoteliales con efecto vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. Mientras que la aspirina no inhibe la formación de los leucotrienos, los glucocorticoides sí lo hacen, al evitar el desencadenamiento de la cascada activadora a partir del ácido araquidónico. Aunque los glucocorticoides no son antagonistas de las acciones de la histamina, al impedir la liberación de esta amina biógena por las células cebadas, evitan su efecto vasodilatador por lo que reducen el proceso de filtración capilar que determina el aumento del líquido intersticial que produce el edema tisular. Otra acción es inhibir la formación de fibroblastos y de algunas de sus actividades como son la producción de colágeno y fibronectina lo que evita la formación de queloides y de adherencias, efectos que tienen la inconveniencia de retardar la cicatrización de las heridas. Puede considerarse una ventaja que el tejido funcional no sea reemplazado por el tejido conectivo fibroso y una desventaja que se impide la encapsulación de procesos infecciosos.

## **EJEMPLOS DE SITUACIONES DE ESTRES**

### ***- Estrés por manejo animal***

El estrés producto de un manejo incorrecto o una alimentación inadecuada puede producir una disminución en el sistema inmunológico de los animales de granja al reducir su resistencia a las enfermedades y provocar enfermedades multifactoriales. Un amplio grupo de investigaciones demuestran que la eficiencia de la respuesta de los anticuerpo y de la inmunidad celular, pueden ser afectadas cuando se someten los animales a condiciones difíciles o estados de discomfort. La unión de aves de diferentes grupos sociales decide una conducta agonística o de batalla entre ellas por el nuevo orden de dominancia que incrementa la actividad adrenal con la consiguiente reducción de la actividad del sistema inmunológico que determina que los animales sean más susceptibles al ataque de patógenos como el micoplasma gallisepticum, el newcastle, la enteritis hemorrágica o la enfermedad de Marek, etc. Se ha comprobado que terneros recién nacidos separados inmediatamente de la madre presentan, por el efecto estrés, una deficiente absorción de inmunoglobulinas (inmunidad pasiva calostrala) por lo que son más propensos a serios trastornos digestivos y respiratorios que atrasan el desarrollo e incluso pueden conducir a la muerte de los animales.

### ***- Estrés por régimen de tenencia.***

El régimen de tenencia se constituye también en un importante factor estresante tal como se observa en los cerditos expuestos al frío donde se incrementa la mortalidad perinatal. El estudio de las condiciones de tenencia muestran que el efecto “cama” desarrolla un papel importante sobre el bienestar animal al observarse que las cerdas alojadas en camas de heno profundas son capaces de producir más anticuerpos y transmitírselo a sus cerditos que aquellas alojadas en piso de cemento al tiempo que se reporta una mayor incidencia de enfermedades (9.7%), en toros de cebras alojados en piso de cementos que aquellos alojados en una cama de heno (5.4%). Igualmente se produjeron mayores y más severas cojeras en los animales alojados en piso de cemento.

### **- Estrés social.**

La población mamífera puede estar regulada por enfermedades que causan el agotamiento de las glándulas adrenales como consecuencia de un estrés prolongado debido al efecto de la interacción antagónica de altos niveles de población. La retroalimentación positiva que se establece en la relación población-estrés-enfermedades-estrés dependiente de la competitividad intra e inter específicas, puede tener como causa la densidad poblacional. Está demostrado que cuando se incrementa la densidad poblacional de una o varias especies, con similar hábito alimentario, en un mismo territorio, aumenta la actividad adrenal en los individuos y sus hormonas reducen los mecanismos de defensa corporal como son la respuesta inmunológica y antiinflamatoria por lo que se incrementa la morbilidad y mortalidad de las enfermedades al tiempo que se reduce el crecimiento y se retarda la madurez sexual incluyendo la espermatogénesis y la ovulación así como tiene un efecto negativo sobre la lactación tal como se ha observado en estudios, en condiciones naturales, realizados con antílopes, ratas y ratones, entre otros, que demuestran la relación entre el fallo adrenal y la densidad poblacional. Una parte de este problema es que el estresor no es en sí la densidad poblacional sino la conducta agnóstica de competencia por los recursos limitados. En condiciones de laboratorio el enfrentamiento por un tiempo corto de 2 minutos diarios entre ratones entrenados para el combate, produce una respuesta pronunciada negativa en los animales vencidos que incrementa el nivel de parasitismo en estos al compararse con los ratones vencedores y con los controles.

El estrés social por densidad de población influye directamente sobre los órganos reproductores de los machos asociado a un aumento de la función adrenocorticotropa de la hipófisis anterior (adenohipófisis) que provoca una declinación en la secreción de andrógenos y la actividad testicular debido a una disminución en la producción de hormonas gonadostimulantes.

La jerarquía de dominancia es también una forma de regulación de la población animal al tiempo que reduce el estado de estrés permanente. Los individuos de bajo rango, en grupos de dominancia jerárquica, tienen un nivel de mortalidad más elevado con una frecuencia de reproducción muy baja y la sobrepoblación de ellos es excluida o rechazada de los territorios de hábitat primarios. Cuando el alimento escasea, los individuos que ocupan un lugar elevado en el nivel jerárquico sobreviven mientras que los

que ocupan un lugar bajo enflaquecen, se dispersan o mueren. En una manada de lobos, la hembra dominante inhibe la cópula de hembras de bajo nivel jerárquico decidiendo que ella es la única que acepta la cópula. En la gallina, una elevada posición en el orden de dominancia de la bandada, le da ciertas ventajas como son el dominio para la ingestión de alimentos, el servicio por el gallo y una posición privilegiada en la percha; este sistema de organización social que se establece por el “orden de picoteo”, favorece a las gallinas más sanas y fértiles por lo que se constituye en una ventaja adaptativa que una vez establecido, reduce significativamente el estrés en los animales.

El fallo o descenso en la actividad reproductiva de los animales como consecuencia del estado de estrés evita, en los animales aptos para procrear, la pérdida de energía que requiere la atención de los recién nacidos y en cierta forma les confiere una mayor resistencia individual para la supervivencia en espera de “tiempos mejores”. El problema está en proteger a los más aptos para que logren superar el estado de estrés y por lo tanto garantizar la perpetuación de la especie.

### **- Estrés térmico.**

En el estrés térmico por descenso brusco de la temperatura ambiental (estrés agudo por frío), las catecolaminas determinan al unísono una respuesta rápida conservadora del calor al producir vasoconstricción cutánea y piloerección lo que disminuye las pérdidas y una respuesta generadora de calor incrementando la actividad metabólica corporal con un mayor consumo de O<sub>2</sub> y de sustancias energéticas como glucosa, ácidos grasos etc reduciéndose el índice de productividad de los animales. El estrés térmico por calor desencadena una respuesta opuesta de manera que los animales tienen que responder rápidamente con un incremento en las pérdidas y una reducción en la producción de calor al tiempo que también afecta el índice de productividad. Ante situaciones cambiantes de la temperatura ambiental, frío o calor, es importante la especie y la raza en su adaptación climática y la conducta de ajuste circadiana como la ingestión de forraje nocturno por los herbívoros ante el calor intenso del verano tropical.

### **- Estrés físico**

Cuanto la actividad física es intensa o continua, el estrés físico activa la médula adrenal por lo que las catecolaminas aumentan el flujo sanguíneo que llega a la musculatura esquelética debido a la vasodilatación muscular al tiempo que producen vasoconstricción esplácnica y renal lo que mantiene la tensión y el flujo cerebral necesario para el funcionamiento a plena capacidad del sistema nervioso encefálico así como se incrementa la movilización de las reservas energéticas estimulando la glucogénesis hepática y muscular, la lipólisis muscular y del tejido adiposo lo que produce por consiguiente, un incremento de lactato, glucosa y ácidos grasos libres en sangre.

### **- Estrés alimentario.**

En situaciones de ayuno prolongado el estrés por hambre (hipoglicemia) aumenta de forma considerable el nivel de adrenalina en sangre. La respuesta medular adrenal se

origina principalmente en el hipotálamo, y en menor medida en el tronco del encéfalo o en la médula espinal. La activación de la médula adrenal tiene lugar aun cuando haya pequeñas disminuciones en el nivel de glicemia, cooperando en la amortiguación de estas variaciones fisiológicas durante el período circadiano. Al descender la glicemia se produce también una disminución del nivel de glucosa en las neuronas hipotalámicas, que generan impulsos excitatorios simpáticos con estimulación de la médula adrenal. La adrenalina mantiene los niveles de glicemia porque estimula la liberación hepática de glucosa al aumentar la glucógenolisis, disminuye la utilización muscular de la glucosa y en el páncreas inhibe la secreción de insulina estimulando la de glucagón por lo que se incrementa el nivel de glucosa disponible para el cerebro. La adrenalina produce taquicardia, aumento de la presión arterial, sudoración, etc., indicadores estos del estado de hipoglicemia aguda que se está sufriendo. a glicemia puede mantenerse aun en ausencia de adrenalina cuando la secreción de glucagón es adecuada pero no pueden faltar ambas hormonas al unísono.

#### **- Estrés por estados agudos agresivos.**

En situaciones agudas agresivas como la insuficiencia cardiovasomotora, las lesiones traumáticas, diversas enfermedades, etc. es fundamental para el organismo la hipersecreción de catecolaminas con su efecto vasoconstrictor para el mantenimiento de la presión sanguínea y la circulación de la sangre al tiempo que se reduce el gasto energético y se estimula el sistema renina-angiotensina-aldosterona y aumentan los niveles de sustrato disponible para el mantenimiento de las funciones vitales. Esta actividad adrenomedular aumentada empieza a decrecer al cabo de los primeros días con el inicio paulatino en el aumento del tono simpático, indicándose con ello el paso de una situación aguda a un estado crónico.

#### **- Estrés fetal para el parto**

La corteza adrenal fetal es proporcionalmente grande y capaz de sintetizar hormonas precozmente. Próximo al parto el estrés fetal por caducidad placentaria para satisfacer los requerimientos fetales activa el eje hipotalámico-adenohipofisario-adrenal por lo que aumenta la producción de corticoides fetales. Esta respuesta fisiológica determina un importante efecto sobre el feto ya que contribuye a la maduración del pulmón fetal al aumentar la síntesis del agente tensioactivo pulmonar que garantizará el adecuado intercambio gaseoso respiratorio entre los pulmones y la sangre y sobre la madre al estimular la síntesis de ácido araquidónico precursor de la prostaglandina  $F_2$  alfa. que, en principio desencadena el mecanismo del parto, al producir luteolisis por lo que disminuye la concentración de progesterona en la sangre materna y aumenta la de estrógenos, estimula las contracciones uterinas y la relajación del cervix o cuello del útero.

#### **- Estrés por efecto nervioso central.**

En el humano, la depresión nerviosa es un síndrome que aparece con mayor frecuencia en la sociedad moderna y se constituye en una causa de estrés sostenido. En su origen, la depresión aparece cuando la persona se dedica con esmero a una sola actividad de

relación o elemento de vida (laboral, familiar o social) por lo que cuando esta deja de funcionar, por causas diversas, entonces sobreviene la depresión, además como otras causas se plantean cualquier situación que preocupe al individuo como son enfermedades orgánicas o infecciosas, en la mujer el posparto, la irregularidad en la menstruación o la infertilidad, etc. La depresión nerviosa mayor puede caracterizarse por tristeza profunda, reducción en la capacidad del pensamiento y una disminución de la actividad motora (apatía de relación). En los animales afectivos, perros y gatos, que conviven en relación estrecha con las personas, la ausencia física del dueño por viaje prolongado, enfermedad hospitalaria o fallecimiento, entre otras, puede ser causa de depresión nerviosa con el mismo nivel de manifestación que en los humanos.

En el humano la ansiedad emocional es otra importante causa de estrés tal como demuestran estudios con estudiantes universitarios en los que se comprobó una inmunodepresión transitoria en el período de exámenes finales, no obstante se plantea que cualquier situación que genere inmunodepresión transitoria tiene consecuencias negativas más importantes en personas mayores y en otras que presenten deficiencias, ya existentes, en la función inmune.

#### ***- Respuesta del cuerpo animal ante el miedo.***

La respuesta ante el miedo se comienza a ejecutar antes de su percepción consciente por la corteza cerebral al constituirse el tálamo como el área nerviosa central distribuidora de las señales visuales y auditivas hacia el sistema límbico, el hipotálamo y la corteza cerebral al tiempo que se establece un sistema excitador de la formación reticular con el consiguiente incremento del nivel de vigilia. Las informaciones olfatorias se proyectan directamente por vía subtalámica hacia las áreas nerviosas señaladas sin establecer conexión talámica por lo que se constituye en el principal sentido detector del peligro para los animales. La respuesta ante el miedo tiene como base fisiológica un sistema innato o hereditario basado en la relación funcional entre dos estructuras del sistema límbico: el hipocampo, que transmite la señal de amenaza (alarma) y la amígdala que coordina las reacciones de miedo tanto síquicas como fisiológicas unidas a la zona de la corteza temporal, en la proximidad de las áreas laterales del lóbulo frontal, que se especula participe en la interpretación de los estímulos sensoriales y en la valoración de in peligro potencial.

La repercusión fisiológica en el humano se manifiesta por tensión de los músculos de la mandíbula y de los brazos al igual que las piernas que se tornan rígidas, el vello corporal y el cabello se erizan (piel de gallina), vasoconstricción cutánea (palidez), aumento en la actividad secretora de las glándulas sudoríparas (sudor frío), reducción en la producción de insulina con hiperglicemia, taquicardia, taquipnea y broncodilatación, glucogenolisis hepática, alteraciones de la actividad motora intestinal (cólicos) y de la defecación (diarrea) mientras que a nivel de la vejiga se induce el deseo de orinar y se anula la actividad sexual.

