

¿Qué es la respuesta sistémica al Estrés?

Artículo Especial cortesía



CAPLAM® (Alprazolam)

Para mayor información contactar a : SNC PHARMA, C.A.
Centro Profesional Prebo, piso 2, oficina 2-14. Valencia, Edo. Carabobo
0241 - 8248176 / 8243339 - regulatorios@sncpharma.com - www.sncpharma.com
J 29855562-9

USO CONFIDENCIAL EXCLUSIVO PARA PROFESIONALES DE LA SALUD · WWW.SNCPHARMA.COM



Orígenes evolutivos y funciones | 20 SEP 19

¿Qué es la respuesta sistémica al stress?

El sistema de respuesta al estrés fue moldeado por la selección natural para ajustar la fisiología y el comportamiento a las circunstancias. Una perspectiva que cambiará su forma de pensar

Autor: R.M. Nesse, S. Bhatnagar, B. Ellis Fuente: *Stress: Concepts, Cognition, Emotion, and Behavior* <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-800951-2.00011-X> *Evolutionary Origins and Functions of the Stress Response System*

Página 1

Introducción

Una comprensión completa de cualquier rasgo requiere conocer su historia evolutiva, cómo le ha dado una ventaja selectiva y las compensaciones y costos involucrados.

El sistema de respuesta al estrés fue moldeado por la selección natural para ajustar la fisiología y el comportamiento a las circunstancias cambiantes, especialmente en relación con el uso de energía y las **amenazas ambientales y oportunidades**.

Aspectos destacados

- La selección moldeó el sistema de regulación del estrés para expresar la respuesta al estrés cuando los beneficios son mayores que los costos.
- En muchas situaciones, los costos de expresar una respuesta al estrés son bajos en comparación con los costos de no expresar la respuesta si hay una amenaza importante, por lo que se esperan falsas alarmas en el sistema normal (el "principio del detector de humo").
- La selección ha conformado mecanismos que ajustan el umbral y la magnitud de las respuestas al estrés en función de la experiencia previa.

Utilidad del sistema de respuesta al estrés

La gran mayoría de las investigaciones sobre el estrés ha investigado sus causas, mecanismos y efectos. En cambio, un enfoque evolutivo aborda dos preguntas muy diferentes y relativamente descuidadas:

- (1) ¿Cómo el sistema de respuesta al estrés (SRS) ofrece una ventaja selectiva?
- (2) ¿Cuál es la historia evolutiva del SRS?

Las respuestas a estas preguntas proporcionan una base en la medicina darwiniana para comprender por qué la respuesta al estrés es como es y por qué causa tanto sufrimiento y enfermedad. La primera y más importante contribución de una perspectiva evolutiva sobre el estrés es un enfoque claro en su utilidad.

El SRS es una adaptación compleja, sofisticada y cuidadosamente regulada que ha sido moldeada por la selección natural porque sus ventajas deben ser sustanciales para superar sus enormes costos.

La idea de que el estrés es **útil** no es en absoluto nueva. De hecho, la misma frase que Hans Selye eligió para describirlo, "*El Síndrome de Adaptación General*", enfatiza su utilidad. A pesar de este énfasis temprano en sus beneficios, ya que la idea de "estrés" ha entrado en la imaginación popular, ha habido una tendencia a enfatizar sus peligros de modo que el hecho fundamental de la utilidad de la respuesta al estrés a menudo se descuida.

El estrés y otras defensas

Otras defensas también se confunden a menudo con los problemas contra los que protegen. Las capacidades del dolor, la fiebre, los vómitos, la tos y la inflamación a menudo se consideran **problemas médicos**, aunque un momento de reflexión revela que son reacciones **protectoras útiles**. La ubicuidad de la **ilusión** de que las defensas son anomalías surge de varias fuentes.

1. Primero, las defensas a menudo se asocian con algún tipo de sufrimiento y, por lo tanto, parecen no ser adaptativas. Desafortunadamente, sin embargo, la incomodidad es probablemente un aspecto del mecanismo que las hace útiles.
2. En segundo lugar, las defensas se asocian de manera confiable con situaciones desventajosas, por lo que el **sesgo de asociación** hace que parezca que son el problema.
3. Finalmente, a menudo es posible usar drogas para bloquear la expresión de muchas defensas con muy poco daño, fomentando la ilusión de que las defensas son inútiles.

De hecho, bloquear una defensa puede ser **dañino**. Por ejemplo, suprimir la **tos** para un paciente con neumonía dificulta la eliminación de la infección y puede provocar la muerte. Detener la **diarrea** de una persona con una infección intestinal grave puede provocar complicaciones.

Sin embargo, bloquear la **fiebre** generalmente tiene poco efecto sobre la velocidad de recuperación de un resfriado. Cuando bloquear una defensa no es peligroso, esto se debe a que el cuerpo tiene mecanismos de protección de respaldo (*backup*) y porque el mecanismo de regulación parece estar configurado como un disparador que expresa la defensa ante el menor indicio de amenaza ("detector de humo").

El primer paso para comprender el valor adaptativo del estrés no es especificar su función, sino comprender las **situaciones** en las que la respuesta al estrés es útil.

¿Es el estrés, entonces, lo mismo que la excitación para la acción?

No exactamente. Tan pronto como se estableció un estado genérico de excitación, la selección natural probablemente comenzó a diferenciarlo en **subtipos** para enfrentar mejor los diferentes tipos de desafíos. Aquí nuevamente, la bifurcación principal es clara. La **excitación** es útil en dos situaciones diferentes: **amenazas y oportunidades**.

Esta división también está representada en nuestros sistemas nerviosos. Como Gray y otros han señalado, el cerebro parece tener sistemas moderadamente distintos para la **inhibición del comportamiento y para la búsqueda de recompensas**.

Se dice que los comportamientos correspondientes son **defensivos o apetitivos** y están asociados con sentimientos de **miedo / dolor o placer**. En psicología, la misma división se reconoce en los distintos estados cognitivos descritos como "**promoción**" en comparación con "**prevención**".

La filogenia de la respuesta al estrés

Todos los vertebrados tienen la molécula de **propiomelanocortina** que da lugar no solo a la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), sino también a péptidos similares a los opiáceos.

Las personas que tienen respuestas menores al estrés pueden ser menos vulnerables a las enfermedades relacionadas con el estrés, pero pueden ser menos capaces de lidiar con algunos factores estresantes.

La respuesta sistémica al estrés (SRS) responde no solo a **amenazas y desafíos**, sino también a **nuevos estímulos y oportunidades** sociales positivas (por ejemplo, recompensas inesperadas o emocionantes, oportunidades para mejorar el estado, posibles parejas sexuales).

Por ejemplo, en un estudio naturalista en una isla caribeña, se documentaron niveles de cortisol significativamente elevados entre los niños durante los 2 días previos a Navidad, en comparación con un período de control, pero solo entre los niños que tenían altas expectativas de regalos u otras actividades emocionantes.

En términos más generales, la SRS parece mediar los efectos de las influencias ambientales, operando como un **amplificador** (cuando es muy sensible) o un **filtro** (cuando no responde). Esta doble función del SRS es captada por el concepto de

sensibilidad biológica al contexto. La falta de respuesta a la adversidad y los trastornos relacionados con el estrés pueden estar asociados con la incapacidad de aprovechar las oportunidades.

*La **resiliencia** es un concepto dinámico que, en cierta medida, debe ser específico para el ambiente y del estresor.*

Un individuo resistente a un tipo de estímulo estresante puede ser vulnerable a otro. Más interesante aún, un perfil de respuesta que era resistente en un contexto ambiental puede producir vulnerabilidad porque el perfil de respuesta es óptimo para otro entorno. Por lo tanto, los sistemas que **ajustan** la capacidad de respuesta del SRS dan una ventaja selectiva (sensibilidad al contexto).

A largo plazo, la activación de respuestas autónomas, neuroendócrinas, metabólicas y del sistema inmunitario durante la ontogenia proporciona información sobre las amenazas y oportunidades que probablemente se encuentren a lo largo de la vida. Con el tiempo, esta información se integra en los puntos de ajuste y los patrones de reactividad del SRS de un individuo.

Por lo tanto, comprender el impacto a largo plazo del estrés durante el desarrollo requiere atención a los cambios en el entorno de un individuo desde la adolescencia hasta la edad adulta. El impacto de un tipo específico de estrés en los mecanismos de regulación de la SRS durante el desarrollo puede ser **ventajoso** cuando el entorno permanece igual, pero **desventajoso** si el entorno cambia. La falta de correspondencia entre la experiencia de la vida temprana y el entorno adulto puede causar respuestas excesivas o deficientes a estresores experimentados más tarde en la vida.

Los humanos muestran diferencias sexuales consistentes en el tipo de eventos que provocan una respuesta SRS y en los correlatos fisiológicos y conductuales de la respuesta.

- Los **hombres** tienden a mostrar más activación hipotalámica-pituitaria-adrenal (HPA) que las mujeres en tareas relacionadas con el **logro** (que pueden provocar motivos relacionados con el estado).
- Las **mujeres** muestran una mayor activación de HPA en situaciones que implican **rechazo social**.

Las respuestas al estrés en animales adultos se ven profundamente afectadas por el estrés prenatal y las variaciones en la atención materna.

Los efectos de las diferencias en el cuidado materno se transmiten de generación en generación: los hijos que experimentan un alto cuidado materno exhiben respuestas de estrés más bajas y brindan un alto cuidado materno por sí mismos.

Tales efectos serían adaptativos cuando los hijos experimentan un entorno similar al de sus padres. Las madres que brindan poca atención al cuidado de sus hijos tienden a tener una gran reactividad de respuesta al estrés, al igual que sus hijos cuando se convierten en adultos.

Sin embargo, los descendientes criados en forma cruzada con otras madres muestran patrones de respuesta al estrés más similares a los de sus madres adoptivas. Tales resultados sugieren que la capacidad de respuesta al estrés y el cuidado materno están influenciadas por las experiencias tempranas y por factores genéticos.

Dicha regulación se observa en otros mamíferos e incluso en plantas. Algunas transmisiones entre generaciones pueden estar mediadas por mecanismos epigenéticos facultativos que evolucionaron para ajustar el sistema en función de las experiencias de la vida temprana, y otras pueden surgir de mecanismos de aprendizaje más generales.

Dificultades para definir el estrés

La mente humana parece estar preparada para intentar formar **categorías** claras con límites definidos, tal vez porque nos comunicamos con palabras y esto requiere dividir el mundo en categorías, incluso cuando eso **no es natural**.

Esto lleva a una tendencia a tratar de hacer distinciones claras entre diferentes estados que, de hecho, pueden superponerse considerablemente. Los estados de **excitación defensiva**, por ejemplo, son diferentes de los estados de **excitación para buscar comida**, pero esta diferenciación no es completa. Por ejemplo, la secreción de **cortisol** es provocada por oportunidades y amenazas. De hecho, el cortisol incluso participa en los mecanismos de recompensa.

Por lo tanto, cualquier intento de definir el stress en términos de excitación del cortisol está condenado. De hecho, cualquier intento de definir el estrés o el SRS puede ser un ejercicio de frustración, por la razón evolutiva de que el sistema no tiene límites definidos o una sola función.

Lo más cercano que podemos llegar a una característica definitoria es el tipo de **situaciones** en las que las respuestas al estrés han dado una ventaja selectiva, y esas situaciones no están definidas de forma precisa. Después de todo, la respuesta sistémica al estrés no fue diseñada por un ingeniero, sino que fue moldeada por un proceso de

pequeños cambios. La larga e insatisfactoria historia de intentos de definir el estrés, y el deseo expresado por muchos investigadores de que el término desaparecería tarde o temprano, surge de esta dificultad.

Incluso después de que la **excitación defensiva** se diferenciara considerablemente de la **excitación apetitiva**, hubo indudablemente ventajas de diferenciar aún más los subtipos de respuestas al estrés para enfrentar desafíos específicos.

Por lo tanto, diferentes situaciones (un depredador, un lugar alto, una lesión, una infección, una hambruna, la pérdida de una batalla de estado y hablar en público) parecen haber dado forma a respuestas defensivas algo diferentes. Estas respuestas solo se diferencian parcialmente de una respuesta más genérica por lo que tienen características superpuestas con funciones en común.

Por las mismas razones, los intentos de distinguir claramente diferentes tipos de trastornos de **ansiedad** son tan frustrantes como los intentos de definir el estrés en sí. Serán útiles los nuevos intentos de estudiar los trastornos de ansiedad en el contexto de la ansiedad normal.

¿Cómo ayuda la respuesta sistémica al stress?

Respuesta inmediata

Una respuesta al estrés es un patrón coordinado de cambios que es útil en situaciones en las que el organismo enfrenta un posible daño o una pérdida / ganancia de recursos.

La siguiente pregunta es, "¿cómo es útil?"

Incluso antes de Selye, Walter Cannon proporcionó algunas respuestas. En situaciones que podrían requerir "luchar o huir", observó, la utilidad de aumentar la frecuencia cardíaca y la contractilidad para acelerar la circulación, aumentar la frecuencia y la profundidad de la respiración para acelerar el intercambio de gases, sudar para enfriar el cuerpo y hacerlo resbaladizo, aumentar la síntesis de glucosa para proporcionar energía, derivación de la sangre del intestino y la piel a los músculos, aumento de la tensión muscular para aumentar la fuerza y la resistencia y el aumento de la coagulación de la sangre en preparación para posibles daños en los tejidos.

Más recientemente, otros han demostrado tiempos de reacción más rápidos y beneficios cognitivos como resultado de excitación simpática. Estas respuestas inmediatas están

mediadas principalmente por el sistema nervioso simpático y la liberación asociada de **epinefrina** desde la médula suprarrenal.

Respuesta cortical suprarrenal

La respuesta sistémica al estrés (SRS) también incluye la liberación de **cortisol** por la corteza suprarrenal, una respuesta más tardía, aunque con algunos efectos rápidos como la retroalimentación negativa rápida que probablemente esté mediada por los supuestos receptores de esteroides de membrana. La liberación de cortisol se inicia mediante señales neuronales hacia el hipotálamo que libera CRH, lo que a su vez resulta en la secreción de ACTH desde la glándula pituitaria anterior.

La ACTH induce la síntesis y liberación de cortisol desde la glándula suprarrenal. Todo el sistema se llama sistema *hipotalámico hipofiso suprarrenal* (HPA) porque la señal actúa a través del hipotálamo, la hipófisis y las glándulas suprarrenales. Muchas acciones del sistema HPA parecen, como las del sistema simpático, bien diseñadas para acciones agudas.

Cambia la fisiología, por lo que el hígado descompone el glucógeno en glucosa y aumenta la entrada de glucosa en las células. La CRH no solo libera ACTH, sino que también aumenta directamente la ansiedad y la excitación y activa las células en el *locus coeruleus*, el centro cerebral donde se encuentran cuerpos celulares para la mayoría de las neuronas noradrenérgicas.

Con todo, el sistema parece admirablemente "diseñado" para preparar al organismo para la acción. De hecho, ambas ramas del sistema se despiertan fácilmente con el ejercicio, y los atletas entrenados, lejos de tener bajos niveles de cortisol, tienen niveles crónicos altos, como es apropiado para hacer frente a altos niveles de esfuerzo.

Asociación con eventos negativos

Entonces, ¿por qué el SRS en su conjunto se asocia tan estrechamente con los eventos **negativos** en lugar de los positivos?

Para responder a esa pregunta, debemos entender por qué los componentes del SRS están cuidadosamente "empaquetados". Si las respuestas al estrés son tan útiles, ¿por qué no se expresan las respuestas al estrés todo el tiempo?

Hay al menos tres buenas razones:

1. Primero, es **calóricamente caro**. Ningún organismo puede permitirse desperdiciar energía.

2. En segundo lugar, interfiere con otros comportamientos adaptativos. Un organismo vigilante tiene menos tiempo para encontrar comida y comer, sin mencionar el apareamiento.
3. Finalmente, algunos cambios que dan ventaja frente a las amenazas también causan daño tisular. Por esta razón, deben ser limitados cuidadosamente, excepto en circunstancias en que los beneficios superen los costos.

Esto ayuda a explicar por qué algunos aspectos del SRS se asocian más con la excitación negativa que con la positiva. Los beneficios de una respuesta al estrés que aumenta la probabilidad de atrapar presas a veces pueden valer la pena; pero una respuesta que evita ser atrapado como presa valdrá casi cualquier costo.

Un mecanismo regulador óptimo expresará una respuesta al estrés siempre que, en promedio, los beneficios sean mayores que los costos.

Este "*principio del detector de humo*", basado en un análisis de detección de señales es cómo la selección da forma a los mecanismos que regulan las respuestas de defensa, y explica por qué tantos casos de respuesta al estrés parecen excesivos o innecesarios. La conclusión global es que el daño causado por las respuestas al estrés no es necesariamente causado por el estrés "anormal".

Algunos componentes del SRS pueden ser parte de la respuesta específicamente porque son demasiado perjudiciales para ser expresados, excepto cuando protegen contra un gran peligro.

El **estrés normal**, como cualquier otro rasgo corporal, tiene costos y beneficios. Esta idea se expresa en los conceptos de **alostasis** y **carga alostática**, según lo propuesto por McEwen, que enfatiza los **beneficios** a corto plazo y los **costos** a largo plazo.

La idea de que la respuesta normal al estrés es crucial para un funcionamiento óptimo tiene implicaciones para las terapias farmacológicas propuestas para reducir las respuestas al estrés. Por ejemplo, se puede esperar que un inhibidor de la CRH que bloquea las respuestas al estrés interrumpa la adaptación del cuerpo a situaciones que requieren un mayor uso de energía.

La interrupción del funcionamiento normal del sistema HPA también puede interferir con los **sistemas contrarreguladores**, como la regulación de la liberación de insulina. Además, los estudios en humanos y animales proporcionan muchos ejemplos de **desajustes** entre el estrés percibido y los índices de comportamiento del estrés y la

activación de HPA. El extremo de una respuesta de estrés ausente es, por supuesto, la enfermedad de Addison.

Por lo tanto, aunque la naturaleza **cognitiva** de muchos estresores humanos actuales tiene como resultado costos desproporcionados a las amenazas reales, desde un punto de vista evolutivo, la inhibición general de las respuestas al estrés no es de ninguna manera óptima. Sería una ironía y una tragedia si la historia del uso excesivo de cortisona se repitiera con una nueva generación de medicamentos que bloquean el SRS.

El cortisol como protección contra otros aspectos del estrés

Si algunos aspectos de la respuesta al estrés causan **daño**, ¿la selección ha configurado sistemas para proteger contra este daño?

En 1984, Munck y sus colegas revisaron las acciones del cortisol y dijeron: *“Proponemos que los aumentos inducidos por el estrés en los niveles de glucocorticoides **protegen**, no contra la fuente del estrés en sí, sino contra las reacciones normales del cuerpo al estrés, evitando que esas reacciones se sobrepasen y a ellos mismos sean una amenaza para la homeostasis”*.

Observaron que muchas **enfermedades inflamatorias** se habían atribuido a la sobreproducción de cortisol hasta 1941, cuando se demostró que los esteroides suprarrenales disminuían la inflamación. Las demostraciones posteriores mostraron que los esteroides inhiben la producción de citocinas, prostaglandinas y otros mediadores de la respuesta inmune, disminuyendo así la función inmune.

Esto es justo lo contrario de lo que tendría sentido como protección contra el peligro, pero es completamente consistente con un papel en la **protección contra el daño** de la activación del sistema inmune inducido por otros cambios inducidos por SRS.

Los efectos de los glucocorticoides sobre la función inmune son mucho más complicados de lo que se pensaba originalmente. Por ejemplo, los hallazgos recientes con respecto a los efectos de los glucocorticoides en el cerebro versus el cuerpo sobre la regulación del equilibrio energético y la deposición de grasa sugieren desafíos continuos a nuestras suposiciones sobre las funciones fisiológicas y neuronales de los glucocorticoides.

Regulación adaptativa de la respuesta al stress

El patrón bimodal de respuesta al estrés en algunos organismos, con algunos individuos que responden mucho más rápida y fuertemente que otros, puede ser el resultado de la selección dependiente de la frecuencia para los patrones de respuesta rápida *"halcón"* que son óptimos en situaciones de hacinamiento, mientras que un patrón de *"paloma"* es lo contrario.

Los efectos maternos sobre la capacidad de respuesta al estrés de una descendencia también pueden ser adaptativos. Las madres expuestas a entornos estresantes dan a luz a una descendencia con sistemas de estrés especialmente receptivos que pueden dar una ventaja en entornos hostiles, un hallazgo que puede ayudar a explicar la conexión entre el abuso temprano y la mayor vulnerabilidad al estrés.

Varias otras líneas de pensamiento también abordan la importancia adaptativa de las diferencias individuales en el funcionamiento del SRS. Integrando y extendiendo estas teorías pasadas, el *Modelo de Calibración Adaptativo* es una teoría evolutiva de la programación del desarrollo que se centra en la calibración de los SRS y las estrategias de historia de vida asociadas a las condiciones ambientales locales. Intenta ir más allá de la ciencia principalmente **descriptiva** que ahora domina los estudios de SRS a modelos más **explicativos** que buscan explicar las diferencias individuales y su importancia adaptativa.

Por ejemplo, las exposiciones al peligro, los contextos impredecibles o incontrolables y la evaluación social generan una activación sostenida del eje HPA. Debido a que las respuestas del eje HPA rastrean las variables ambientales clave, pueden alimentar mecanismos que ajustan las estrategias del historial de vida a través de cambios en los comportamientos defensivos, competitivos toma de riesgos, aprendizaje, apego, afiliación y reproducción.

Conflicto entre los entornos ancestrales y modernos

Mucho se ha dicho de las diferencias entre nuestro entorno y el de nuestros antepasados. En el caso del estrés, este argumento tiene varios matices.

Algunos sugieren que la vida es más estresante ahora de lo que fue para nuestros predecesores. Aspectos especiales de nuestro entorno causan nuevos tipos de estrés. Trabajar en una burocracia es tedioso en el mejor de los casos. Conducir al trabajo, vivir en un gueto, dirigir una corporación, trabajar en una fábrica, todo esto despierta el SRS.

Sin embargo, a pesar de la cantidad de estrés que experimentamos, nuestros antepasados seguramente experimentaron más estrés que nosotros en la actualidad. Sin policía, sin reservas de alimentos, sin medicamentos, sin leyes, con infecciones rampantes y depredadores prevalentes, el peligro podía venir en cualquier momento. Es cierto que los grupos sociales estaban más cerca, las redes de parentesco eran más fuertes y las personas pasaban todo el tiempo juntas. Aun así, la vida era difícil. Quizás en ese entorno, donde los factores estresantes eran más físicos, el SRS fue más útil de lo que es ahora.

- Hoy, enfrentamos principalmente **amenazas sociales y mentales**, por lo que las acciones

del sistema HPA pueden generar altos costos netos con mayor frecuencia. Esta hipótesis plausible respalda los esfuerzos para reducir el estrés y encontrar medicamentos que bloqueen el SRS.

- Esto nos devuelve al concepto general de estrés que se genera cuando las demandas son mayores que la capacidad de un individuo para satisfacerlas (enfrentamiento). Pensamos que estas demandas provienen del exterior, y a veces lo hacen, como cuando somos atacados por el tigre proverbial.
- Pero la mayoría de las tensiones en la vida moderna no surgen de peligros físicos o deficiencias, sino de nuestra tendencia a comprometernos con objetivos personales que son demasiados altos, y a reflexionar sobre por qué no podemos alcanzarlos a todos. Cuando nuestros esfuerzos para lograr estos objetivos se ven frustrados, o cuando no podemos perseguir todos los objetivos a la vez y debemos renunciar a algo, se activa el SRS.
- En **resumen**, surge mucho estrés, en última instancia, no por un desajuste entre nuestras habilidades y las demandas del entorno, sino por un desajuste entre lo que deseamos y lo que podemos tener.

