

El estrés: un balance entre la supervivencia y el deterioro en la salud

Ana Lilia **Cerda-Molina**
Lilian **Mayagoitia-Novales**
Javier I. **Borráz-León**

La supervivencia en un ambiente en constante cambio es una prioridad fundamental de los seres vivos y para lograrlo es preciso responder y adaptarse a las diversas situaciones estresantes que desafían la fisiología y metabolismo. El estrés es uno de los mecanismos biológicos a través del cual los organismos se ajustan a cambios en su entorno que los hace más aptos para su existencia, pero que, sin un control, puede tener efectos deletéreos. Si comprendemos la dinámica de regulación del estrés y sus afectaciones, podremos prevenir diversos problemas de salud física, metabólica y mental.

La evolución de los procesos fisiológicos y metabólicos se lleva a cabo en intervalos de tiempo mucho más grandes que los cambios conductuales y culturales de la especie humana. Así, en menos de 200 años hemos modificado notoriamente nuestro estilo de vida: con el sedentarismo, ingerimos más energía de la que metabólicamente usamos, y la rápida sobrepoblación nos ha llevado a experimentar “nuevos” estresores, por ejemplo, el tráfico, las largas jornadas laborales, las presiones familiares y sociales, la exposición a la violencia, etc., que, en conjunto, desafían diariamente a nuestro organismo

imponiendo desequilibrios psicológicos y metabólicos con los que en ocasiones nuestro cuerpo no puede contender.

El estrés es un mecanismo de respuesta ante situaciones adversas o amenazantes que, por su relevancia para la sobrevivencia, se ha conservado evolutivamente en el reino animal y se ha perfeccionado al involucrar diversas funciones adaptativas que sirven para ajustarse a los cambios en el entorno. El estrés activa su propio mecanismo de autorregulación; no obstante, los seres humanos hemos alcanzado rápidamente cierta vulnerabilidad para desequilibrar su funcionamiento. En este artículo presentamos un breve resumen sobre la regulación del estrés como mecanismo adaptativo de sobrevivencia y exponemos cómo el desequilibrio en alguno de sus múltiples componentes puede afectar seriamente la salud.

NO TODO EL ESTRÉS ES MALO

Un estresor es un estímulo o vivencia percibido como una amenaza potencial que induce una reacción fisiológica y conductual que permite actuar rápidamente para enfrentar la situación. En el caso de los seres humanos, los estresores pueden ser reales o evocados; con reales nos referimos a las experiencias que nos afectan directamente, como el sufrir una pérdida, un accidente, una enfermedad, un asalto, etcétera. Con evocados nos referimos al acto de pensar en una situación que no ha ocurrido, pero que podría ocurrir y ante la cual nos anticipamos a imaginar las consecuencias negativas que podría conllevar; por ejemplo, pensar que por el tráfico no llegaremos a tiempo al trabajo, imaginar que reprobaremos un examen, pensar en el trabajo acumulado, todo ello es suficiente para activar una respuesta de estrés y, por lo tanto, sufrir sus consecuencias en la salud.

Entonces, cuando nos enfrentamos ante un estresor, ya sea real o evocado, se activan temporalmente dos ejes de respuesta: en primer lugar, el eje simpático-adreno-medular, cuyo producto final

de secreción son las catecolaminas (por ejemplo, la adrenalina), que contribuyen a acelerar la circulación sanguínea, el ritmo cardíaco, la frecuencia respiratoria y la respuesta galvánica de la piel, provocando sudoración; esto lo sentimos claramente cuando una situación nos tensa o genera miedo. En segundo lugar, se activa el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA), con lo que inicia una cascada de eventos neuroendocrinos cuyo producto final es la secreción adrenal de glucocorticoides (GCs), principalmente cortisol en humanos, y de los mineralocorticoides (MCs), los cuales, para ejercer su acción, se unen a sus receptores celulares y estimulan o inhiben la expresión de ciertos genes. Esta activación también involucra al sistema límbico (principal regulador de las emociones), lo cual nos produce un estado de alerta y una sensación momentánea de miedo que nos ayuda a escapar o hacer frente a la amenaza (Juster *et al.*, 2016). Los GCs se liberan para movilizar la energía metabólica que el organismo requiere para afrontar el estresor, por ejemplo, la disponibilidad de glucosa, el incremento en la actividad muscular, la secreción de ácidos gástricos y la activación de ciertos componentes del sistema inmune. Existe un umbral normal de respuesta que permite la correcta toma de decisiones, así como un proceso de memoria que permitirá que en un futuro nuestra respuesta a eventos similares sea más atenuada (Cerdeña-Molina *et al.*, 2020a). Además, los GCs en concentraciones fisiológicas normales producen potentes efectos antiinflamatorios y participan en procesos biológicos como la proliferación, diferenciación y apoptosis de muchos tipos de células, incluidos células óseas, de cartílago y adipocitos. Sin embargo, elevaciones prolongadas o en concentraciones suprafisiológicas, producen el efecto contrario al activar procesos inflamatorios severos que detonan enfermedades como artritis, alergias, asma, osteoporosis, entre otras.

¿CÓMO AFECTA EL ESTRÉS CRÓNICO A LA SALUD MENTAL?

Una vez que pasó el evento que activó el eje HHA, los propios GCs y MCs ejercen un mecanismo adaptativo de retroalimentación negativa que disminuye

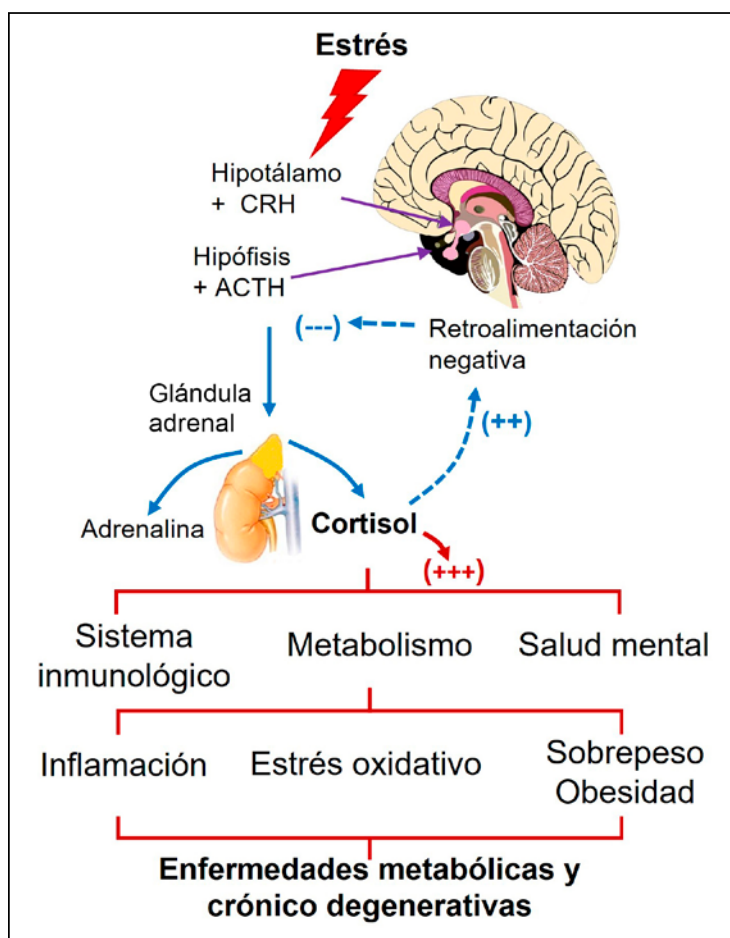


Figura 1. Se representa en flechas azules la ruta normal de regulación del estrés, y con la flecha roja, las consecuencias para la salud física, mental y metabólica del aumento prolongado de cortisol. CRH: Hormona liberadora de la corticotropina; ACTH: Hormona adrenocorticotrópica.

asociados a la retroalimentación negativa. Una de las principales alteraciones es la hiperactivación del eje HHA, es decir, la secreción de elevadas concentraciones de GCs debido al deterioro en la expresión de los receptores cerebrales necesarios para disminuir la respuesta. Esto es muy común en personas expuestas a ambientes de muerte y destrucción, como los veteranos de guerra, o en personas que sufrieron maltrato y violencia, especialmente en edades tempranas. La consecuencia es el desarrollo de padecimientos de salud mental como la ansiedad, la depresión, el trastorno de estrés posttraumático y, en casos muy severos, comportamientos suicidas. Mantener niveles

la respuesta neuroendocrina y restablece el estado basal del organismo (Figura 1). Este mecanismo de autorregulación ocurre por la activación de receptores en estructuras cerebrales como el hipocampo (asociado a procesos de memoria y cognición), la amígdala (responsable del procesamiento del miedo y las emociones) y la corteza prefrontal (que regula procesos cognitivos y estrategias de afrontamiento) que, a su vez, estimulan neurotransmisores de naturaleza inhibitoria como el ácido γ -aminobutírico, mejor conocido como GABA. Este sistema de autorregulación es muy sensible y se va moldeando a lo largo de la vida de las personas a través de las experiencias y la educación. De esta manera, el cerebro se adapta progresivamente, disminuyendo o aumentando la capacidad del organismo para afrontar los estresores. Si ante estresores prolongados no ocurre una correcta adaptación, se puede generar una condición de activación alterada del eje HHA y de los sistemas de neurotransmisión

elevados de GCs en el cerebro provoca el deterioro de procesos cognitivos como el aprendizaje y la memoria; por ello, es muy importante regresar al equilibrio y adaptarse una vez que el evento estresante ha pasado (Herman *et al.*, 2016).

EL ESTRÉS PUEDE ALTERAR NUESTRO DESPERTAR

En condiciones normales, los GCs se secretan siguiendo un ritmo circadiano con oscilaciones a lo largo del día y la noche, de manera que aumentan sus niveles dentro de los primeros 30 a 45 minutos después de despertar por la mañana, contribuyendo a cubrir la demanda metabólica y energética para iniciar las funciones del día (a través de la movilización de glucosa). Los GCs disminuyen progresivamente durante el día hasta un mínimo por las noches antes de dormir, cuando la demanda

energética es mínima, para nuevamente incrementarse conforme amanece. En esta regulación participa el eje HHA, pero no comandado por estrés, sino por un sistema de relojes biológicos celulares, a su vez dirigidos por el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, encargado de las funciones circadianas y diurnas como el ciclo del sueño-vigilia. Este ritmo circadiano de GCs es estable entre sexos y constante en el tiempo; sin embargo, es también susceptible de alterarse ante situaciones de estrés crónico y enfermedad. Por ejemplo, en la literatura se ha reportado que personas que padecen depresión, estrés postraumático, o enfermedades que conllevan dolor crónico (como la fibromialgia, la artritis reumatoide y la endometriosis), presentan niveles de GCs matutinos muy elevados con respecto a personas sanas, lo que refleja el esfuerzo del organismo para contender con el malestar. Investigaciones recientes también han reportado que este ritmo circadiano puede afectarse temporalmente en estudiantes durante periodos de estrés por exámenes o en trabajadores con jornadas nocturnas. En el largo plazo, la alteración en el ciclo de secreción de los GCs puede disminuir la calidad del sueño y la calidad de vida (Oster *et al.*, 2017).

EL ESTRÉS TAMBIÉN ALTERA NUESTROS HÁBITOS ALIMENTICIOS Y METABOLISMO

La regulación que los GCs ejercen durante la respuesta a un estresor y para cubrir la demanda energética matutina, ocurre a través de procesos metabólicos como la síntesis de glucosa (gluconeogénesis). Este aumento de glucosa se acompaña de la secreción de insulina, una hormona pancreática indispensable para que la glucosa ingrese a las células, por lo que repetidas situaciones estresantes ponen en riesgo a las personas de padecer resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. Además, los GCs promueven el metabolismo de las grasas de una forma adaptativa, es decir, en el corto plazo, promoviendo su oxidación, liberación y transformación en energía biológica (lipólisis), pero, ante estresores

prolongados, se promueve su acumulación, por lo que el estrés es también un predictor de problemas de obesidad, hipertensión y salud cardiometabólica.

Entonces, en personas que viven en constante situación de tensión y estrés, el sistema nervioso central inicia una respuesta de sensibilización, es decir, se predispone a responder más rápido y exacerbadamente a estresores subsecuentes. En consecuencia, aumenta la susceptibilidad para experimentar sentimientos de ansiedad, que en algunas personas se subsanan con malos hábitos como el tabaquismo, el alcoholismo o la ingestión de alimentos chatarra. Parecido a las drogas de abuso, los alimentos hipercalóricos activan un mecanismo de aprendizaje/condicionamiento a nivel cerebral que incrementa el deseo por su consumo, ya que temporalmente inducen un estado de bienestar, pero con la consecuencia de aumentar el almacén de calorías en forma de grasa. Por ello, las personas que recurren a estos alimentos como estrategia de afrontamiento están en riesgo de desarrollar enfermedades de salud mental, física, metabólica y de tipo inflamatorio (Cerdeña-Molina *et al.*, 2020b).

¿CÓMO PASAMOS DE LA ALIMENTACIÓN A LA INFLAMACIÓN?

Tanto los GCs como las células adiposas estimulan algunas células del sistema inmune para secretar compuestos con efectos inflamatorios como las interleucinas 1 y 6 (IL-1 e IL-6), que se liberan cuando hay que reparar tejidos lesionados; pero su presencia sin que haya una señal de reparación puede ser nociva. Estudios recientes han encontrado que el aumento en la IL-6 altera el equilibrio de la ruta metabólica del aminoácido triptófano para producir serotonina (neurotransmisor que regula los estados de ánimo). Esta alteración provoca la producción de un compuesto llamado quinurenina y en menor grado de serotonina, proceso que fomenta la aparición de estados de ánimo depresivos (Harkin, 2014). La vía enzimática y metabólica de la quinurenina genera otros compuestos de tipo inflamatorio y con propiedades nocivas como el ácido quinólico, que en conjunto producen radicales libres (ver siguiente

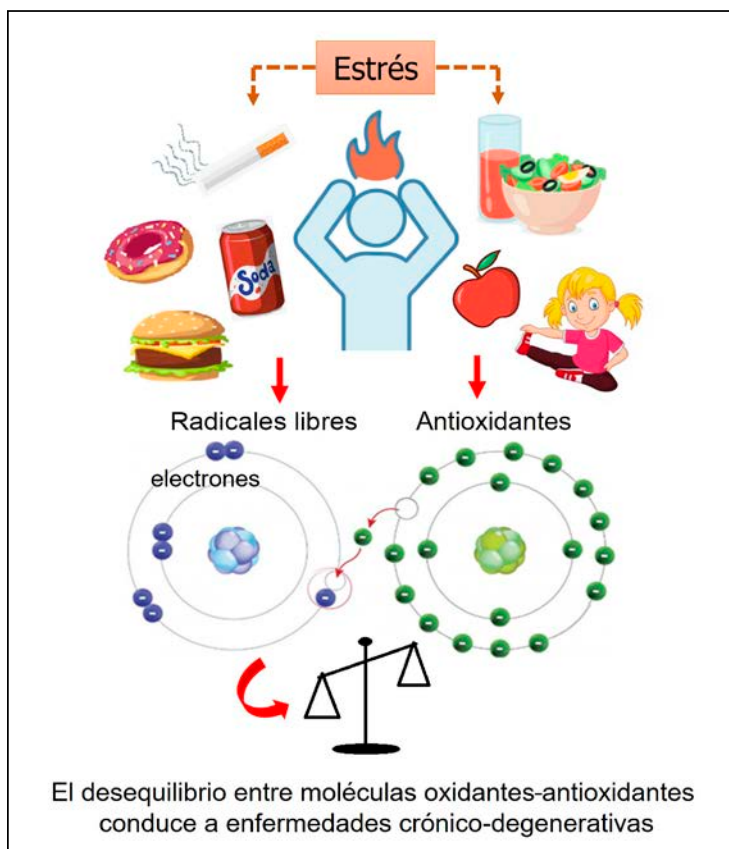


Figura 2. Ante el estrés podemos adoptar hábitos saludables que conducen a un equilibrio entre el estado oxidante-antioxidante o malos hábitos que llevan a su desequilibrio.

de eliminarlas, es decir, antioxidantes. Los prooxidantes, también conocidos como radicales libres, son moléculas muy reactivas e inestables debido a que perdieron uno o varios electrones; aunque en niveles normales participan en procesos de defensa inmune y reparación de daños tisulares, en exceso producen el efecto contrario. Los compuestos antioxidantes interactúan con los radicales libres y los neutralizan para evitar su sobreproducción y así mantener un balance. Antes de ser eliminados, los radicales libres pueden interactuar con las grasas saturadas provocando su degradación, y con ello, la síntesis de productos citotóxicos. Uno de estos productos es el

sección) y enfermedades neurodegenerativas. Es necesario mantener el equilibrio en la ruta de producción de estos compuestos, de otra forma la balanza se inclinará hacia la actividad enzimática que favorece la inflamación, lo que a su vez conducirá a una respuesta inmunitaria ineficiente contra los patógenos y a un incremento en el daño oxidativo.

¿VIVIR ESTRESADO PUEDE ACELERAR EL ENVEJECIMIENTO Y LOS PROBLEMAS NEURODEGENERATIVOS?

En efecto, vivir bajo estrés crónico nos predispone a desarrollar malos hábitos que conducen al sobrepeso, la obesidad y otros trastornos metabólicos que aumentan la ansiedad y la depresión. Además, las afectaciones se pueden extender a nivel celular y subcelular ya que aumenta el proceso de estrés oxidativo, lo que acelera el desarrollo de enfermedades degenerativas. El estrés oxidativo se refiere a la exposición del organismo a factores que producen una ruptura del equilibrio natural entre las moléculas que inducen oxidación (prooxidantes) y las encargadas

malondialdehído, que en exceso puede modificar la conformación química de proteínas y lípidos para formar macromoléculas nocivas que generan una reacción inflamatoria y, en ocasiones graves, una respuesta autoinmune. Por ello, el desequilibrio oxidante-antioxidante provoca daños a nivel genético, celular y tisular, lo que conduce al desarrollo de diversas patologías crónico-degenerativas, entre ellas la enfermedad de Parkinson, la de Alzheimer, la aterosclerosis, algunos tipos de cáncer, etcétera (González-Fraguela, 2019; Figura 2).

CONCLUSIÓN: LA BÚSQUEDA DEL EQUILIBRIO RESILIENCIA-VULNERABILIDAD

Es importante resaltar que no todas las personas se ven afectadas por el estrés de la misma forma, ya que hay quien, en vez de percibir los estresores como una amenaza, los perciben como retos a los que hay que responder y adaptarse rápidamente.



© Enrique Soto. Serie "Mofles", 2007.

A este proceso se le conoce como resiliencia y tiene que ver con una mejor capacidad de respuesta del sistema de retroalimentación negativa del eje HHA y con la capacidad de afrontamiento asertivo. Por el contrario, las personas susceptibles o vulnerables que perciben muy amenazadoras las vivencias estresantes, generalmente se adaptan mal y tienden a responder de manera exacerbada (Jones *et al.*, 2022).

Si bien la capacidad de resiliencia depende de factores hereditarios y de personalidad, la podemos desarrollar con la iniciativa de buscar apoyo social, o a través de prácticas como una buena alimentación, el ejercicio y la meditación, que contribuyen a mitigar el impacto emocional del estrés y sus múltiples efectos nocivos en la salud; estas estrategias pueden ser especialmente útiles para

aquellas personas con enfermedades crónicas, ya que al experimentar un proceso de defensa y protección constante, están predispuestas a percibir aún más el estrés y el dolor.

REFERENCIAS

Cerda-Molina AL, Martínez-Mota L, Borráz-León JI y Páez-Martínez N (2020a). Exposición a la violencia y sus implicaciones en la regulación neuroendocrina del eje del estrés. En Fuentes de Iturbe P y Ramos-Lira L (Eds.), *Violencia y Salud Mental: Perspectivas desde la Neurociencia, la Clínica y la Salud Pública* (pp. 33-50). Grañén-Porrúa, México.

Cerda-Molina AL, Borráz-León JI y Mayagoitia-Novales L (2020b). Relación entre abuso infantil, estrés crónico, sobrepeso y obesidad. En Fuentes de Iturbe P y Ramos-Lira L (Eds.), *Violencia y Salud Mental: Perspectivas desde la Neurociencia, la Clínica y la Salud Pública* (pp. 95-110). Grañén-Porrúa, México.

González-Fraguela, ME (2019). La contribución del estrés oxidativo en los procesos de aprendizaje y memoria. *Panorama Cuba y Salud* 14: 82-90.

Harkin A (2014). Muscling in on depression. *New England Journal of Medicine* 371:2333-2334.

Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, *et al.* (2016). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Comparative Physiology* 6:603-621.

Jones KL, Zhou M and Jhaveri DJ (2022). Dissecting the role of adult hippocampal neurogenesis towards resilience versus susceptibility to stress-related mood disorders. *NPJ Science of Learning* 7:1-8.

Juster RP, Russell JJ, Almeida D and Picard M (2016). Allostatic load and comorbidities: a mitochondrial, epigenetic, and evolutionary perspective. *Development and Psychopathology* 28:1117-1146.

Oster H, Challet E, Ott V, Arvat E, de Kloet ER, *et al.* (2017). The functional and clinical significance of the 24-hour rhythm of circulating glucocorticoids. *Endocrine Reviews* 38: 3-45.

Ana Lilia Cerda Molina
Departamento de Etología
Instituto Nacional de Psiquiatría
Ramón de la Fuente Muñiz
ana.inprfm@gmail.com

Lilian Mayagoitia Novales
Departamento de Etología
Instituto Nacional de Psiquiatría
Ramón de la Fuente Muñiz

Javier I. Borráz León
Departamento de Etología
Instituto Nacional de Psiquiatría
Ramón de la Fuente Muñiz
Institute for Mind and Biology
The University of Chicago, Chicago IL USA