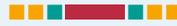




Alfonso Mora Bolaños, Carmen Cortés Sánchez y José Ramón Eguibar Cuenca



Estrés y dolor

El estrés y el dolor nos afectan a lo largo de la vida en los ámbitos físico, psicológico y social. En este artículo describimos la fisiología del estrés como un estado de alerta que tiene efectos en la homeostasis corporal y participa en la modulación del dolor; para ello, establecemos los nexos entre ambos y explicamos el modelo animal utilizado para su comprensión.

El estrés

El estrés es la respuesta de un organismo ante un desafío externo o interno. Los factores que generan estrés varían desde circunstancias físicas específicas, como una agresión, una herida o una infección, hasta situaciones psicológicas, como la angustia o el miedo. El estrés implica una estrecha relación entre



el sujeto y el ambiente; la percepción del individuo determina en qué medida las demandas del entorno constituyen un peligro para su bienestar físico o psicológico.

Un aspecto relevante es que si se exceden o se igualan los recursos con los que dispone el organismo para enfrentar a estos estresores, se genera resistencia o resiliencia para soportarlos. Los estresores físicos o psicológicos que permanecen en el tiempo producen una respuesta de adaptación para sobrevivir ante dichas contingencias y retos de la vida. Esto significa que el estrés resulta ser fundamental para la supervivencia y es, además, un motor para la adaptación a las condiciones cambiantes del ambiente.

La respuesta al estrés constituye un mecanismo de defensa y es importante para adaptarnos a los cambios del entorno, tanto biológico como social. De esta forma, ante un estresor, se activa un conjunto de reacciones que implican respuestas conductuales, fisiológicas, metabólicas y neuroendocrinas, las cuales nos permiten adaptarnos a las nuevas circunstancias. El destacado médico e investigador Hans Selye en 1935 denominó a este conjunto de respuestas como síndrome general de adaptación, y describió sus tres fases:

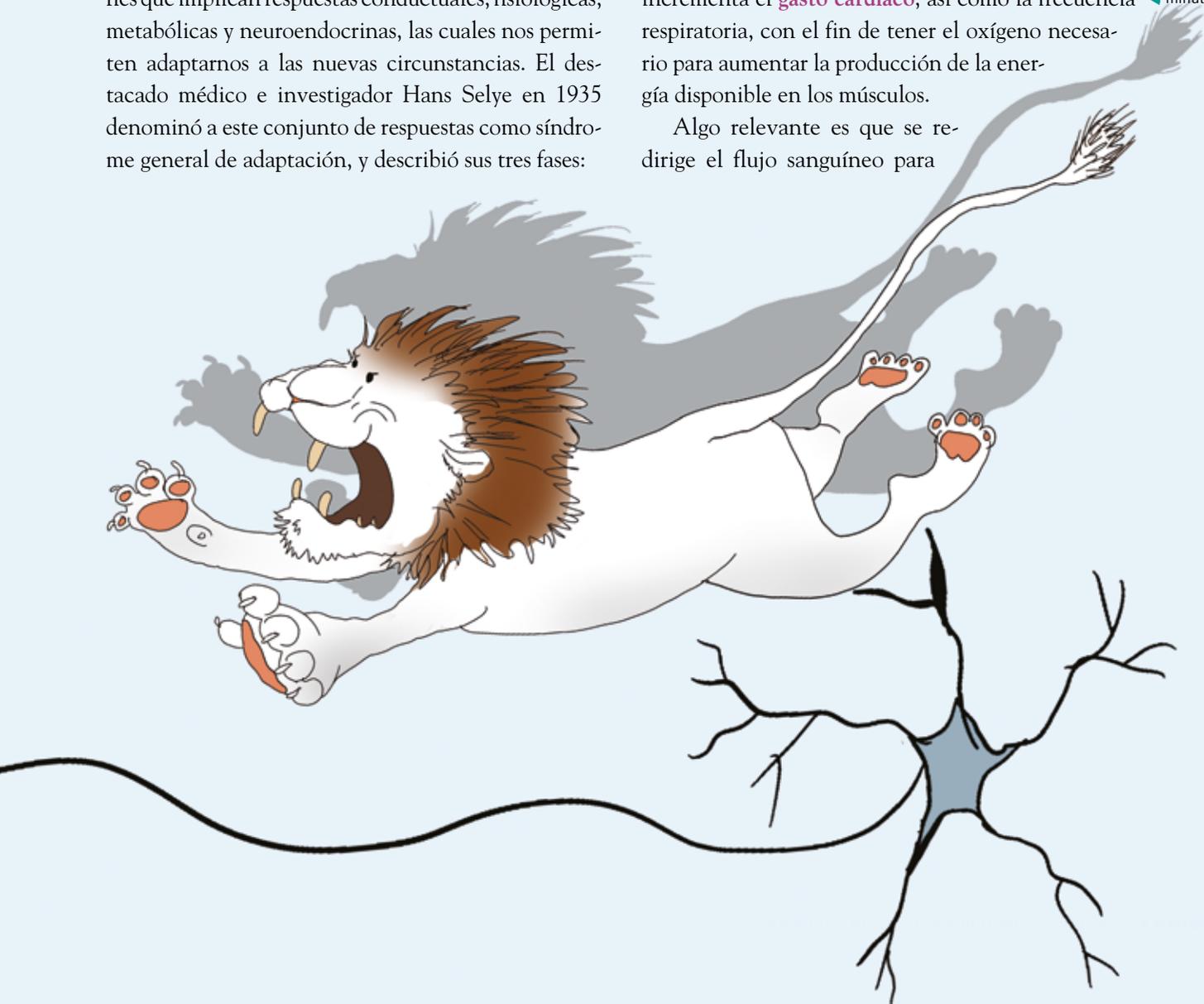
1. **Alarma.** Al detectar un estresor, se provoca una serie de reacciones fisiológicas y psicológicas para preparar al organismo a un gasto de energía máximo.
2. **Adaptación.** El cuerpo reacciona ante el estresor para activar el sistema de pelea o huida.
3. **Agotamiento.** Debido a la intensidad o duración del estresor, el sistema agota sus recursos.

Durante esta respuesta, el cerebro se enfoca en la amenaza percibida y actúa de manera adaptativa para garantizar la supervivencia del organismo. Es entonces que se prepara para pelear o huir, por lo que se incrementa el consumo de fuentes de energía, como la glucosa y otros azúcares, o bien las grasas. Esta fase del metabolismo se denomina catabolismo (del griego *kato*, “hacia abajo”, y *ballein*, “lanzar”), en la cual se degradan los nutrientes para producir energía. Adicionalmente, aumenta el latido del corazón, lo que incrementa el **gasto cardíaco**, así como la frecuencia respiratoria, con el fin de tener el oxígeno necesario para aumentar la producción de la energía disponible en los músculos.

Algo relevante es que se dirige el flujo sanguíneo para

Gasto cardíaco

Cantidad de sangre que bombea el corazón por minuto.





proporcionar la máxima cantidad de sangre al cerebro y al sistema muscular; esto, para que el sujeto permanezca en estado de alerta e incremente su atención hacia los cambios en el entorno. Asimismo, se activa el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, de tal forma que primero entra en acción el hipotálamo, que a su vez induce a la glándula hipófisis (localizada en la base del cerebro) y que activa entonces a las glándulas suprarrenales (en la parte superior de ambos riñones). La corteza suprarrenal procede a secretar una hormona esteroide denominada cortisol, que es un **glucocorticoide**. Éste produce cambios metabólicos en todo el cuerpo para que se pueda disponer de las fuentes de energía y aumenten los niveles plasmáticos de glucosa y ácidos grasos. Por ello, estas sustancias se han asociado con el sistema de lucha o huida y son parte fundamental de la respuesta al estrés (véase la Figura 1). Además, por estimulación directa del sistema nervioso central, la glándula suprarrenal vierte también al torrente sanguíneo un grupo de sustancias denominadas **catecolaminas**: la epinefrina y la norepinefrina, que provienen de la parte central de la glándula, denominada médula suprarrenal.

Glucocorticoides

Horomonas esteroideas que participan en el metabolismo y tienen efectos antiinflamatorios.

Catecolaminas

Horomonas del sistema simpático adrenal, importantes para la respuesta al estrés.

Vale la pena destacar que, ante la exposición a un estresor, en el cerebro se activan varias regiones: la corteza prefrontal, la amígdala, el hipocampo y el hipotálamo, las cuales forman parte del sistema límbico, un circuito cerebral implicado en nuestras respuestas emocionales (véase la Figura 2). Dichas áreas del cerebro son extremadamente sensibles a las hormonas liberadas durante el estrés, en especial a los glucocorticoides.

Por otro lado, ante el estrés crónico se genera un cambio en distintas partes del cerebro, debido a que las sustancias químicas que sirven como transmisores entre las neuronas (neurotransmisores) cambian a favor de la activación de la alerta debido a la liberación de epinefrina y norepinefrina. Estos sistemas interactúan para producir modificaciones estructurales y funcionales que nos permiten adaptarnos. Bruce McEwen, de la Universidad Rockefeller en Estados Unidos de América, ha denominado *alostasis* a este proceso. El conjunto de respuestas que nos permiten adaptarnos ante las diversas circuns-

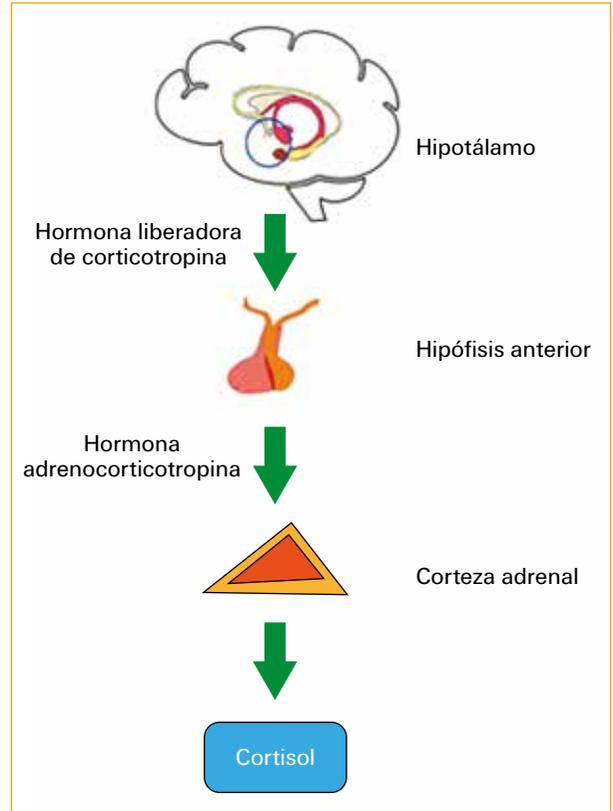


Figura 1. Representación esquemática del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Ante un evento estresante, el hipotálamo secreta la hormona liberadora de corticotropina, que actúa sobre la hipófisis anterior liberando la hormona adrenocorticotropa, la cual es el estímulo principal para la liberación de cortisol en la corteza adrenal.

tancias modifica los valores de referencia de algunos parámetros de nuestro medio interno, por ejemplo, los niveles de glucosa, la presión arterial, etcétera. Esto implica que todas las células del cuerpo se deben adaptar ante estas nuevas situaciones. Un ejemplo es la condición que genera la contaminación ambiental, o bien las exigencias laborales con horarios rotatorios o con metas preestablecidas de producción que generan estrés. Después de un tiempo nos adaptamos y las afrontamos con éxito, siempre y cuando no lleguen a agotar al sistema o se evolucione hacia la enfermedad.

Los cambios estructurales y funcionales en las regiones cerebrales del sistema límbico inducidos por el estrés crónico pueden contribuir al desarrollo de diversos desórdenes psiquiátricos, como la ansiedad, la depresión o el trastorno de estrés postraumático. Las reacciones de este tipo pueden ser inducidas al

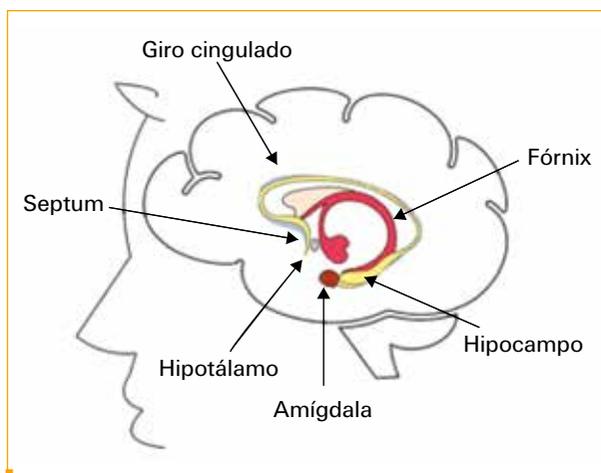


Figura 2. Representación de las principales áreas involucradas en el sistema límbico. El hipotálamo y la amígdala son dos estructuras que participan en el estrés y el dolor. El giro cingulado y el septum intensifican la experiencia del placer e inhiben la agresión.

exponernos a circunstancias extremas, por ejemplo, presenciar un asesinato o cualquier otra experiencia violenta, como las situaciones de guerra que enfrentan los soldados y marinos.

Adicionalmente, cabe destacar que en diversos estudios se ha mostrado que las hormonas de las gónadas son la base de las diferencias sexuales en cuanto a la vulnerabilidad de las enfermedades relacionadas con el estrés; por ello, las mujeres padecen más ansiedad o depresión que los hombres.

■ Estrés y dolor

■ El estrés agudo induce también un efecto analgésico, similar al que se obtiene con varios fármacos como el ibuprofeno, el ácido acetilsalicílico (aspirina) y otros analgésicos del grupo no esterooidal. Todos los individuos tenemos la capacidad de responder ante situaciones como una herida, que indudablemente produce dolor, pero nuestra percepción de éste dependerá de las respuestas que provoca el estrés agudo en el sistema límbico, las cuales son capaces de inducir analgesia, esto es, disminución de la sensación de dolor. Lo anterior se debe a que se liberan sustancias que tienen una acción similar a la morfina, obtenida del opio (*Papaver somniferum*) o popularmente conocido como amapola; en este caso, nuestro organismo sintetiza dichos opioides, denominados endógenos.

En diversos estudios científicos se ha visto que podemos inducir un estrés agudo en los animales al aplicar descargas eléctricas de baja intensidad en las patas o en la cola; otro método consiste en exponerlos a olores de sus depredadores naturales. En el caso de los roedores se ha empleado orina de gato o de zorro, lo que produce una respuesta intensa de estrés agudo que induce la analgesia. De manera similar, en humanos se pueden utilizar diversos estresores, como exponer a alguien no experto a hablar en público u obligar a una persona a ver imágenes violentas, las cuales generan estrés y modifican los niveles de percepción del dolor.

Conforme a las pruebas estandarizadas en humanos, el estrés aumenta la tolerancia al dolor; esto es, se incrementa el nivel máximo de dolor que podemos soportar. Es claro que todos tenemos un límite en el que empezamos a percibir dolor; por ejemplo, cuando se presiona la superficie de la uña, se puede seguir incrementando la presión hasta un punto en el cual es imposible aguantar más, por lo que alejamos la mano del estímulo. Por lo tanto, cualquier efecto que contrarreste el dolor, como un analgésico, hará que se incremente el umbral para percibir el dolor y también aumente nuestra tolerancia a esa sensación.

El efecto anterior en nuestro cuerpo se debe a las sustancias denominadas catecolaminas. Se ha sugerido que el estrés induce la liberación del factor de necrosis tumoral (TNF), el cual a su vez conduce a la liberación de norepinefrina. Esta última actúa sobre sus receptores adrenérgicos α_2 y reduce el dolor. En este sentido, la administración local de norepinefrina en la médula espinal o la estimulación eléctrica del núcleo cerebral denominado *locus coeruleus* ayudan a reducir la sensación de dolor.

Sin embargo, se debe destacar que el estrés crónico puede producir el efecto opuesto; es decir, puede aumentar el dolor. En modelos animales y en humanos se ha observado una hipersensibilidad inducida por estrés crónico, que a su vez produce hipersensibilidad al dolor crónica. Además, se puede generar ansiedad y depresión. Es así que la activación del sistema límbico induce la intolerancia al dolor y una situación de indefensión del sujeto debido a que el



dolor provoca un cambio en todo el organismo, esto es, un cambio alostático.

Entonces, el dolor activa el sistema de estrés con la liberación de catecolaminas y de glucocorticoides, pero además se secretan otras hormonas, como la del crecimiento, la prolactina y los péptidos opioides, para modular las respuestas al dolor y sus efectos psicológicos. Estas mismas sustancias activan a su vez al sistema inmunológico para la defensa del organismo y la reparación de las heridas, y esto lo realizan por medio de mensajeros químicos denominados **citocinas**. Durante el estrés quirúrgico, a pesar de que se emplean anestésicos, se siguen liberando citosinas, lo que implica que la lesión *per se*, sin necesidad del proceso consciente, es suficiente para liberar estos mediadores que participan en la regulación del dolor y de las respuestas de reparación de la lesión.

Citocinas

Proteínas que regulan la respuesta inmune y tienen un efecto pro- o antiinflamatorio.

Variabilidad de las respuestas ante estresores en los individuos

El estrés se considera como una percepción cognitiva no controlable e imprevisible, la cual se expresa en respuestas fisiológicas y de comportamiento. Se debe considerar que existen factores cognitivos, tales como pensamientos, actitudes y creencias, que tienen un alto impacto en la respuesta del individuo a los estímulos estresantes y a la analgesia que induce el estrés. Es claro que éste puede llegar a generar respuestas que involucran a los **mecanismos de recompensa** en algunos sujetos y que los inducen a exponerse a situaciones de riesgo, como saltar en *bungee*, manejar motocicletas a gran velocidad o subirse a juegos mecánicos. A estas personas les agrada la sensación de activación del sistema de estrés porque el incremento de las catecolaminas o de los péptidos opioides les genera un estado de bienestar. En cambio, en otro grupo de sujetos, esas mismas circunstancias provocan respuestas aversivas y, por lo tanto, evitan dichas actividades. De esta manera, las diferencias individuales pueden determinar hasta qué punto un estímulo estresor se percibe como positivo o negativo.

Nocicepción

Mecanismo sensorial que permite detectar y evitar estímulos potencialmente dañinos.

Mecanismos de recompensa

Procesos fisiológicos del sistema nervioso central con una respuesta positiva ante estímulos específicos.

En un estudio reciente se demostró que las diferencias individuales en las respuestas del cerebro

al dolor se correlacionan de manera inversa con la liberación de cortisol provocada por el estrés. En otras palabras, a mayor cantidad de cortisol en la sangre, menos dolor. Dado que la percepción del dolor es dinámica y está influenciada por mecanismos inhibidores y excitadores, es importante estudiar los efectos del estrés también mediante mediciones dinámicas, que evalúan la modulación del dolor por diversas estructuras del cerebro, del sistema inmunológico e incluso de las hormonas, como ya se mencionó.

Un abordaje es la modulación condicionada del dolor, que evalúa el fenómeno del control inhibitor nocivo difuso; a saber, la inhibición del dolor por otro estímulo doloroso diferente. Recientemente se reportó la disminución de la modulación condicionada del dolor después de la manipulación del estrés agudo. El estrés psicosocial agudo puede inducir el efecto opuesto en la modulación del dolor, dependiendo de la reactividad del estrés individual. La alta reactividad al estrés induce un estado a favor de la **nocicepción**; en cambio, la baja reactividad al estrés produce el efecto opuesto, esto es, de disminución del dolor.

Lo expuesto antes implica que la sensibilidad al estrés es un factor que determina nuestra respuesta dolorosa, de tal forma que existen personas que son más resistentes (denominadas resilientes al estrés)



y que pueden incluso tener altos niveles de analgesia. En cambio, otros sujetos son más sensibles a los estresores y, por ende, muestran respuestas al dolor ante estímulos de baja intensidad (hipersensibilidad al dolor).

■ Un ejemplo en modelos animales

■ En el Laboratorio de Neurofisiología de la Conducta y Control Motor del Instituto de Fisiología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla contamos con dos sublíneas de ratas que difieren en su frecuencia espontánea de bostezo. Las ratas de alto bostezo (HY, del inglés *high-yawning*) tienen una frecuencia de 20 bostezos/hora; el segundo grupo se denomina de bajo bostezo (LY, *low-yawning*) y presenta tan sólo 2 bostezos/hora. Las ratas HY son menos reactivas ante factores estresores y las LY son muy sensibles a este tipo de estímulos cuando se someten a pruebas de conducta tipo ansiedad. En experimentos recientes hemos podido mostrar que la estimulación dolorosa de la cola en las ratas HY tiene efectos similares al caso de los sujetos humanos resilientes y, por ende, menos sensibles al dolor. Por otra parte, las ratas LY son muy sensibles al dolor, con umbrales bajos de detección y de tolerancia al dolor.

El contar con dos grupos de ratas que difieren en sus respuestas basales al dolor resulta muy valioso para poder elaborar nuevos analgésicos que sean más efectivos y que puedan considerar aspectos como la respuesta al estrés. Por esta razón, es fundamental contar con modelos animales adecuados y que comprendan la variabilidad natural de la población humana; de esta forma, será posible incrementar el arsenal terapéutico y tratar mejor a los pacientes.

Por último, cabe destacar que el dolor crónico produce una respuesta emocional de aversión, ante la cual los tratamientos analgésicos no esteroideos tienen un efecto marginal. Por ello, los modelos animales son la vía que proveerá una base para la búsqueda de nuevos fármacos que permitan un tratamiento integral del dolor mediante drogas de diseño para un manejo eficiente de las respuestas fisiológicas, emocionales y de otras índoles, con el objetivo

de tratar de una manera mucho más eficiente esta percepción indeseable.

Agradecimientos

Trabajo parcialmente financiado por el proyecto de grupo del Cuerpo Académico en Neuroendocrinología BUAP-CA-288 y por los proyectos Conacyt 243247 y 243333, a favor de José Ramón Eguibar y Carmen Cortés, respectivamente. Alfonso Mora Bolaños es becario Conacyt (CVU 662091) por estudios de doctorado en Ciencias Fisiológicas.

Alfonso Mora Bolaños

Instituto de Fisiología, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

alfonso.mora@alumno.buap.mx

Carmen Cortés Sánchez

Instituto de Fisiología, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

carmen.cortes@correo.buap.mx

José Ramón Eguibar Cuenca

Instituto de Fisiología y Dirección General de Investigación, Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

jose.eguibar@correo.buap.mx

Referencias específicas

- Connell, K., N. Bolton, D. Olsen, D. Piomelli y A. G. Hohmann (2006), "Role of the basolateral nucleus of the amygdala in endocannabinoid-mediated stress-induced analgesia", *Neuroscience letters*, 397: 180-184.
- Eguibar, J. R., A. Moyaho y J. C. Romero Carbente (2002), "Influencias medio ambientales y farmacológicas sobre el bostezo y el aseo en dos sublíneas de ratas con una frecuencia de bostezo espontáneo diferente", en J. Manzo Denes (ed.), *Neuroetología: la década del cerebro y la conducta animal* (cap. 15, pp. 1-16), Xalapa, Universidad Veracruzana.
- Habib, K. E., P. W. Gold y G. P. Chrousos (2001), "Neuroendocrinology of stress", *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 30: 695-728.
- Selye, H. (1956), *The stress of life*, Nueva York, McGraw-Hill.