



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**INMUNOLOGIA VETERINARIA APLICADA
"ESTRES Y CAUTIVERIO"**

TRABAJO DE SEMINARIO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A :
DAVID HERNANDEZ MORATO

ASESORES: OFB JUANA ALICIA ALOUICIRA CAMACHO
MVZ FERNANDO ALBERTO MUÑOZ TENERIA
OFB ERNESTINA RAMIREZ RIVAS

CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MEXICO

2002

**TESIS CON
VALIA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

PAGINACION DISCONTINUA

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

U. N. A. N.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN. Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario
Inmunología Veterinaria Aplicada .-. Estrés y Cautiverio

que presenta el pasante David Hernández Morato
con número de cuenta: 9109843-2 para obtener el título de
Médico Veterinario Zootecnista

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán, Izcalli, Méx. a 22 de Noviembre de 2001

MODULO	PROFESOR	FIRMA
<u>I</u>	<u>QFB Juana Alicia Alquicira Camacho</u>	
<u>II</u>	<u>QFB Ernestina Ramírez Rivas</u>	
<u>IV</u>	<u>MVZ Fernando Muñoz Tenería</u>	

**LOS ÁRBOLES MUEREN DONDE LOS PLANTARON,
LOS ANIMALES MUEREN EN EL ESPACIO,
LOS HOMBRES MUEREN EN EL TIEMPO.**

**Dedicado a los ausentes,
porque con su ausencia
me enseñaron tanto
como con su presencia.**

A mi abuelita Chelo, a Lupita, a Héctor.

**Dedicado a las nuevas personas,
porque con su presencia enseñaran tanto,
que valdrá la pena que hallan llegado.**

A Omar, Alejandra, Valeria y Fátima

APRENDER A APRENDER,

APRENDER A SER,

APRENDER A HACER.

**Agradeciendo a los presentes,
por estarlo en el momento.**

A mi familia.

A mi mamá Estela, a mi hermano Israel, a mi papá Ignacio, a mis abuelos Juana y Nino, a mi tía Sonia, a mi primo Erik, a mis tíos Fernando y Víctor así como a sus esposas e hijos.

A mis amigos.

De ayer, hoy y siempre.

De la primaria y secundaria, del CCH Naucalpan, de la FES Cuautitlan, de la carrera, de los grupos de Danza, de los Cuerpos de Conservación Mexicanos, del grupo rebelde y a los becarios de Universum, de la vida.

A mis maestros.

Formales y no formales

De la primaria y secundaria, del CCH Naucalpan, de la FES Cuautitlan, de la carrera, de los grupos de Danza, de la vida.

INDICE

Resumen.....	iv
Introducción.....	1
Capítulo I: Estrés: Aspectos biológicos y conceptuales	5
Aspectos Conceptuales	5
Aspectos biológicos	9
Capítulo II: Estrés y cautiverio	12
Receptores	14
Clasificación de los estresores	16
Capítulo III: Estrés, hormonas y respuesta inmune.....	20
Interacciones neuroinmunoendocrinas.....	25
El papel del Sistema Nervioso Central (SNC)	27
Capítulos IV: Evaluación del estrés	34
Evaluación de la función inmune.....	35
Evaluación de la función del eje HPA.....	37
Conclusiones.....	39
Bibliografía	44
Apéndice.....	50

Resumen

El término estrés se ha descrito como un estado de homeostasis alterada o equilibrio alterado. Las fuerzas que causan esta alteración se conocen como estresores, mientras que los mecanismos que se activan para neutralizar los efectos de los estresores y restablecer la homeostasis, son conocidos como respuesta adaptativa.

La teoría contemporánea en la biología del estrés conceptualiza "un sistema de estrés", integrado por estructuras neuroanatómicas que funcionan para provocar cambios conductuales, fisiológicos y bioquímicos dirigidos al mantenimiento de la homeostasis.

La respuesta al organismo durante el estrés tiene componentes conductuales, autónomos y endocrinos que involucran al Sistema Nervioso Simpático y la medula adrenal, así como al eje HPA, los cuales actúan coordinadamente para regular las funciones homeostáticas y conductuales de los organismos y así poder neutralizar los efectos nocivos de los estresores.

En la periferia las divisiones simpática y corticoadrenal del sistema del estrés tienen acciones integradoras adicionales. Estas incluyen interacciones complementarias y permisivas de los glucocorticoides y de las catecolaminas en el mantenimiento de la homeostasis metabólica y cardiovascular.

La información acerca del medio interno y externo llega al Sistema Nervioso Central (SNC) a partir de una diversidad de receptores sensoriales, los cuales son transductores que convierten las diversas formas de energía del medio en potenciales de acción en las neuronas.

La respuesta adaptativa al estrés parece depender de la calidad (físico o emocional), de la intensidad y de la duración (agudo o crónico) del estímulo, así como de la constitución y estado del organismo.

Los estresores físicos incluyen las alteraciones del medio interno (anorexia, hipoglucemia, etc.) o condiciones externas extremas (frío, calor), así como estresores mixtos (estímulos nocivos, enfermedades, lesiones, ejercicio). Los estresores psicológicos afectan la emoción produciendo miedo, ansiedad y frustración y se encuentran entre los activadores más potentes del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA).

Los estresores más utilizados en los experimentos científicos son el ejercicio, la inmovilización, la exposición al frío, la inmersión en agua, los choques eléctricos, la privación del alimento y la anestesia (con diferentes anestésicos), el hacinamiento, las situaciones que generan ansiedad y la exposición a situaciones novedosas. Todos estos estresores activan de manera efectiva al HPA.

En animales domésticos o salvajes es estrés puede tener un efecto inmunosupresor. El estrés puede deprimir las respuestas de las células T a los mitógenos, la actividad de las Natural Killer (NK), la producción de interleucina-2 (IL-2) y la expresión del receptor de IL-2 (IL-2R) en los linfocitos. La disminución del estrés puede tener el efecto contrario.

Las hormonas neuroendocrinas influyen en la función inmunitaria, así la inmunosupresión secundaria al estrés también se observa en animales adrenalectomizados. Las células del sistema inmunitario tienen receptores para los péptidos opioides. Durante el estrés se liberan neuropéptidos como las encefalinas y endorfinas. Estos pueden unirse a los receptores de los linfocitos e influir en su

actividad.

Ciertos sitios del cerebro influyen en la función inmunitaria porque controlan los neurotransmisores o al sistema nervioso autónomo. Por último, el sistema inmunitario puede influir en la función nerviosa. Por ejemplo, citocinas como la IL-1, el Factor de Necrosis Tumoral- α (TNF- α) e interferón- α (INF- α) inducen fatiga, depresión de la actividad y sueño excesivo. Todas estas manifestaciones guardan una estrecha relación con la reacción inmunitaria a antígenos infecciosos y la inflamación crónica.

En los últimos años se han tratado de aplicar a este campo una gran variedad de estudios de laboratorio con el fin de valorar el impacto que produce el estrés en los distintos sistemas que componen el organismo. Es importante destacar que las pruebas de laboratorio que existen en la actualidad pueden aplicarse al diagnóstico y sobre todo a la prevención de enfermedades ligadas al estrés.

Así las alteraciones que puede producir el estrés en los diversos metabolitos del organismo, podrían ser fácilmente detectados en el laboratorio clínico, ya que las técnicas por sí mismas existen en la mayoría de las instituciones educativas y/o de investigación.

Es indispensable la creación de protocolos que permitan estudiar en el ámbito clínico y de laboratorio la relación estrés-enfermedad y establecer así, medidas de prevención en los animales cautivos, de esta manera se podrán detectar sus alteraciones neuroinmunoendocrinas asociadas al estrés, mediante estudios de laboratorio.

Finalmente el médico veterinario zootecnista deberá proponer hábitos, técnicas y tecnologías, para contrarrestar el estrés y prevenir o disminuir el riesgo de una patología.

Introducción

El mantenimiento de la homeostasis durante condiciones estresantes involucra respuestas inmunes de tipo celular y humoral al estresor. Estas respuestas, así como su diagnóstico y pronóstico, no han sido bien definidas en animales en cautiverio (1,2,3).

El sistema inmune, al igual que los sistemas nervioso y endocrino, representa un papel muy importante en la adaptación biológica que contribuye a mantener la homeostasis y a establecer la integridad en el organismo (4,5).

La coordinación de los sistemas nervioso y endocrino ante la respuesta adaptativa al estrés es un fenómeno que se conoce desde hace décadas, pero el concepto de una coordinación integrada bidireccional de la respuesta al estrés por los sistemas neuroendocrino e inmune, es de más reciente desarrollo (1,5).

Así nuestro actual conocimiento de las respuestas fisiológicas para el estrés ha crecido desde los primeros trabajos de Cannon en 1927, quien definió la "respuesta pelea-huida" al percibir una amenaza, y el concepto de "homeostasis" como los procesos fisiológicos por el cual los organismos pueden mantener un medioambiente interno relativamente estable (6).

Hans Selye definió el término estrés como una respuesta inespecífica del cuerpo a una demanda hecha a él. El concepto de Selye enumera un síndrome general trifásico de adaptación (6).

La teoría central del Síndrome de Adaptación General (General Adaptation Syndrome, GAS) de Selye es que el Sistema Nervioso Central (SNC) actúa instantáneamente para distraer las fuentes bioenergéticas alejadas de funciones no

protectoras, como son la reproducción o el crecimiento, para otras actividades que puedan ayudar al organismo a enfrentar la amenaza, como lo son el cambio de comportamiento o la respiración (6).

El valor heurístico del GAS fue cuestionado cuando se descubrió que una de las hormonas primarias reguladoras en los sistemas fisiológicos durante el estrés, los glucocorticoides, también causaban inmunosupresión (6).

Preocupados al principio sobre los efectos inmunológicos del estrés, fueron basados los estudios que describen los efectos supresores de los glucocorticoides. Sin embargo, diversos estudios han mostrado potencializar la función inmune seguido al estrés y de otras hormonas inductoras de estrés (p.e. hormona del crecimiento, prolactina, opioides endógenos) que son inmunopotencializadoras (6,7).

Preocupados por la ambigüedad de la inmunosupresión de los glucocorticoides tenemos que aprender nuestro entendimiento de las interacciones inmunoendócrinas, la caracterización de las células inmunes como "órganos sensoriales" o como cerebro inmune móvil, y la universalidad filogenética de algunas de estas interrelaciones (6).

Algunos autores agregan que las respuestas al estrés son adaptativas y que el estrés puede ser la más importante y compleja reacción de un organismo para asegurar su supervivencia. Esto, contrario al sentido común, el estrés puede ser considerado una reacción adaptativa, fundamentalmente de tipo positivo (1,8).

Así, algunos autores definen el estrés en los animales proponiendo que la respuesta se divida en tres categorías (1,8):

1. El reconocimiento de una amenaza a la homeostasis
2. La respuesta al estrés en si misma

3. Las consecuencias del estrés

Cada categoría comprime eventos biológicos separados que son iniciados por la percepción del estresor por el SNC. La respuesta a un estresor se convierte en una condición patológica si el cambio en la función biológica causada por el estrés es severo o bastante persistente. Las consecuencias del estrés representan fases adaptativas y maladaptivas, respectivamente, de la respuesta total en el organismo. En la figura 1 se describe la secuencia de eventos que ocurren dentro de un modelo de respuesta de los animales a eventos estresantes (1,8).

Así cientos de científicos, incluyendo fisiólogos, endocrinólogos, bioquímicos, neurólogos y etólogos han intentado desenmarañar los complejos mecanismos bioquímicos de los efectos adversos del estrés (9).

A pesar de la investigación intensa por más de 50 años, el concepto de estrés es controversial y dificulta definirlo primariamente porque no es posible tener un mecanismo adecuado para medirla cuantitativamente (9).

Esta claro que la contención y los procesos de manejo constituyen algunos de los episodios más estresantes en la vida de un animal en cautiverio. Por lo tanto, estos modelos animales pueden ser utilizados para entender las reacciones básicas fisiológicas desencadenadas en un animal cautivo (2,3,9).

Estos mecanismos analíticos podrán ahora extenderse a los tópicos que conciernen a este texto. Por ello se procedió a realizar este trabajo, visualizando como un ejercicio de actualización sobre el estrés, el cautiverio y la respuesta inmune.

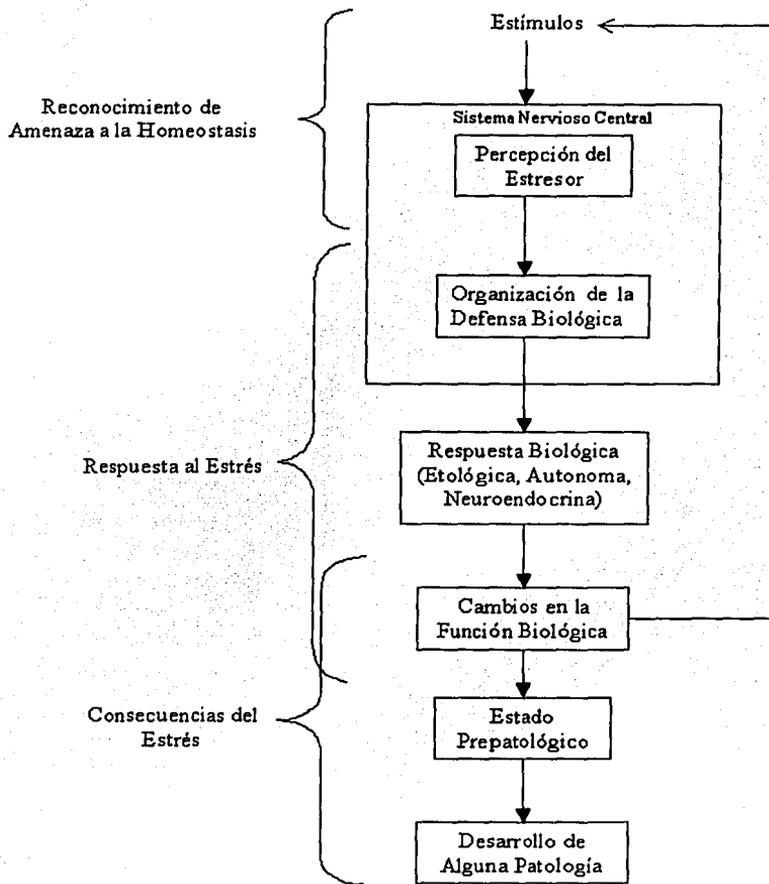


Fig. 1 Modelo de respuesta de animales a eventos estresantes (8).

Capítulo I

ESTRÉS: ASPECTOS BIOLÓGICOS Y CONCEPTUALES

Aspectos Conceptuales

El término estrés es utilizado para inferir la exposición a condiciones desagradables con efectos adversos, sin embargo, la descripción de lo que es exactamente desagradable y que es adverso no nos produce respuestas sencillas (8). Las definiciones de estrés y tensión originalmente propuestas por físicos, han sido usadas por varias ramas de la ciencia por muchos años en fisiología, etología, zootecnia, psicología y ecología (8,9).

Claude Bernard fue el primero en explicar la interacción entre los organismos y su medio ambiente. En 1914, acuñó el término "homeostasis" (del griego *homoios*, similar y *stasis*, posición) que definió como: "los procesos fisiológicos coordinados que mantienen constante el medio interno mediante numerosos mecanismos" (9); igualmente él definió la respuesta de pelea-huida al percibir una amenaza (6).

Todos los organismos pueden arreglárselas contra fuerzas potencialmente fatales en el medio ambiente. Los organismos primitivos, como las bacterias y las algas, reaccionan al frío, al calor, a la desecación, a la humedad excesiva, a la carencia de nutrientes, etc. Los organismos más complejos, como los pertenecientes al reino animal, han desarrollado sistemas para informarle de cambios medioambientales adversos y estimular respuestas, permitiendo al individuo adaptarse a las nuevas condiciones (Fig.2) (5,9).

El término estrés, es usualmente aplicado a miembros del reino animal pero los

argumentos concernientes a esta definición son también relevantes para las plantas y los microorganismos. Por lo tanto en contraste a homeostasis, que está generalmente restringido a animales, la denominación de estrés puede ser usada para todo organismo vivo (9).

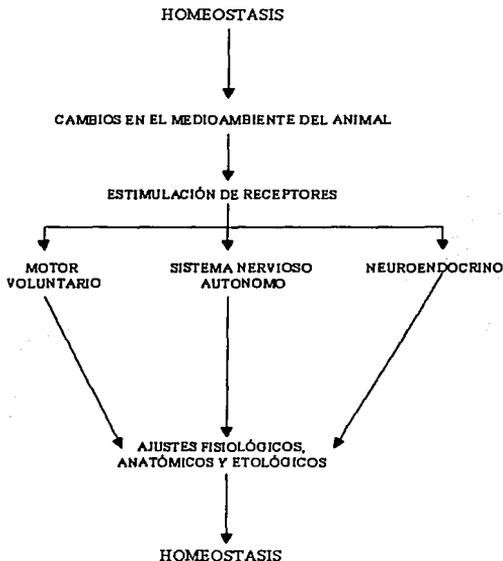


Fig. 2 Caminos de regulación para la homeostasis (9).

Una mayor influencia en los esfuerzos para estandarizar el concepto de estrés, ha sido el trabajo en la adaptación biológica a los medios ambientes adversos de Hans Selye en 1936. (8,10,11). Él propuso que cuando el organismo es desviado de su estado normal de reposo, sufre una condición a la que denomino estrés. Esta desviación puede ser mínima, o por el contrario, tan acentuada que puede poner en

riesgo la vida (5,12).

Formuló también el llamado Síndrome General de Adaptación (General Adaptation Syndrome, GAS) para describir en general, las respuestas fisiológicas no específicas que preparan a un organismo para la pelea o la huida. En las primeras observaciones de Seyle en animales estresados, se denotan un crecimiento de la glándula adrenal y una atrofia del timo, bazo y nodos linfáticos así como hemorragias y úlceras profundas en el estomago y parte superior del intestino (5,6).

El GAS se desarrolla en tres etapas: una "reacción de alarma" inicial, caracterizada por una descarga simpática-adrenomedular inmediata; esta es seguida por la "etapa de resistencia", caracterizada por la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (hypotlamic-pituitary-adrenal, HPA), a través de la secreción de la hormona liberadora de la corticotropina (corticotrophin releasing hormone, CRH) en el hipotálamo, el cual a su vez estimula en la adenohipófisis la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). En esta etapa el individuo es biológicamente capaz de enfrentar las demandas fisiológicas del estrés. Si el estrés continúa, el individuo entra a la "etapa de agotamiento" del sistema biológico de defensa. Durante esta etapa final, se desarrollan diferentes patologías asociadas al estrés prolongado, que pueden llevar al individuo a la muerte (12,13).

Se descubrió que una de las hormonas primarias reguladoras en los sistemas fisiológicos durante el estrés, los glucocorticoides, también causaba inmunosupresión (6).

Seyle (1976) estableció un vocabulario alternativo en el que sugiere que estrés es la consecuencia biológica a la exposición a un medio ambiente adverso. Describió, además, que las condiciones adversas por ellos mismos son "estresores", y los

procesos para responder al estrés son "respuestas al estrés" (8).

Otros autores han enfatizado que las emociones (expectativas y miedos) pueden ser causas importantes de la respuesta en la corteza adrenal en animales; en humanos se han distinguido amenazas físicas y psicológicas; estrés también se ha definido como un "desequilibrio entre la demanda medioambiental y la capacidad de respuesta" (8).

Así estrés es una palabra comúnmente usada de diferentes maneras por diferentes personas (p.e. biólogos, veterinarios, zootecnistas, investigadores, activistas pro-derechos animales, etc.) (1,9,14). Igualmente, Breazile ha sugerido otra definición: "estrés es un estímulo interno (fisiológico o psicogénico) o medioambiental que inicia un cambio adaptativo o una respuesta al estrés en un animal". Por lo tanto, un estímulo que altera el estado homeostático de un animal sea interno o externo, es un estresor, y las numerosas reacciones para compensar esta alteración comprende la respuesta al estrés (5,8,14).

El definió tres formas de estrés (eustrés, estrés normal, y diestrés). Eustrés es un estímulo benéfico en el organismo. Estrés normal son aquellas respuestas que no afectan la homeostasis, confort o reproducción del animal. Diestrés puede ser dañino al animal, pero puede causar respuesta en el individuo sin interferir con la reproducción, confort y homeostasis. En algunos casos, eustrés o estrés normal prolongados pueden llevar a diestrés (14)

Diestrés prolongados pueden resultar en varios desordenes en los animales como la alteración en la actividad conductual, problemas cardiovasculares, hipertensión, baja conversión alimenticia, desordenes gastrointestinales, desequilibrio electrolítico, fallas reproductivas, dermatológicas e inmunológicas. El miedo, ansiedad, etc.,

provocados por nuevos medio ambientes y condiciones de hacinamiento son estresores fisiológicos asociados al cautiverio que causan diestrés (14).

Una definición aceptable del término estrés no es tan sencilla de formular. Algunas de las razones que incluyen son las siguientes (8,14):

1. No existen buenas pruebas biológicas que midan el estrés
2. Se dan varias respuestas a diferentes estresores
3. Con respecto a las respuestas biológicas al estrés (de comportamiento, autónomas y endocrinas), hay un grado marcado de variabilidad individual
4. Existe una falla al correlacionar medidas de estrés y cambios de manejo en la homeostasis de los animales

Aspectos Biológicos

Desde un punto de vista biológico el estrés es considerado como un estado general de sobreactivación en varios niveles: autonómico, endocrino e inmunitario. Es decir, es un proceso en el que participan las vías neurales del sistema nervioso autónomo, las vías humorales bioquímicas del sistema endocrino y las vías vasculares sanguíneas del sistema inmunológico. Sin embargo, no se puede establecer una separación tajante ente los tres tipos de activación, puesto que están estrechamente relacionadas (7,15), al grado de que, en todo el proceso de estrés puede ser caracterizado como neuroendocrino-inmunológico (5).

Cabe destacar en la sobreactivación biológica, los impulsos vegetativos que se transmiten a través de dos sistemas complementarios: el simpático (encargado de movilizar las reservas de energía en los estados de emergencia) y el parasimpático (que tiende a conservar y almacenar dichas reservas). La sobreactivación biológica

que se produce durante el estrés predispone al organismo al consumo de energía, necesario para enfrentar un peligro inminente. (7,15).

Es en este momento cuando las hormonas desempeñan su crucial papel; la adrenalina, por ejemplo, aumenta el ritmo cardíaco y el respiratorio, preparando al cuerpo para la acción. Mientras que los corticosteroides lo ayudan a movilizar sus reservas energéticas. Cada respuesta contribuye con una función específica; el aumento en los latidos cardíacos permite irrigar más sangre al cerebro y a los músculos; la contracción de los vasos sanguíneos disminuye el tiempo de coagulación; la respiración rápida y profunda proporciona más oxígeno la falta de secreción de saliva y mucosas aumenta el tamaño de los conductos de aire a los pulmones; el incremento de la transpiración hace que el cuerpo se enfríe más rápidamente; la dilatación de las pupilas vuelve a los más sensibles, y el rompimiento de grasa y glicógeno permite su utilización inmediata y el hígado libera azúcar para que la consuman los músculos (7,15) (Fig. 3).

El consumo extra de energía que experimenta el cuerpo produce un desgaste fisiológico que hace necesaria la intervención del sistema parasimpático para restaurar y almacenar las reservas de energía. Por tal motivo muchos autores han llamado la atención sobre los riesgos de los agentes estresores prolongados o repetitivos, pues no permiten al organismo reponerse y lo mantienen en un estado de constante sobreactivación (7,15).

Estudios recientes revelan una compleja red interactiva de relaciones entre varias partes del cerebro y el cuerpo, involucrados en la respuesta a condiciones medio ambientales adversas. Péptidos, como la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la β -endorfina y otras, son liberadas y tienen una variedad de efectos diferentes en el cerebro y el cuerpo, que varía con los niveles de otros péptidos presentes al mismo tiempo. Además, también se ha encontrado que la corteza adrenal y el sistema inmune tienen retroalimentación en la producción de péptidos que actúan en el cerebro. Péptidos opioides efectivos, incluida la β -endorfina, encefalinas y dinorfinas, tienen sitios receptores que existen en el cerebro y otras partes del cuerpo, incluyendo a los linfocitos (8,9).

La teoría contemporánea en la biología del estrés conceptualiza "un sistema de estrés", integrado por estructuras neuroanatómicas que funcionan para provocar cambios conductuales, fisiológicos y bioquímicos dirigidos al mantenimiento de la homeostasis (11,12).

La respuesta al organismo durante el estrés tiene componentes conductuales, autónomos y endocrinos que involucran al Sistema Nervioso Simpático y la medula adrenal, así como al eje HPA, los cuales actúan coordinadamente para regular las funciones homeostáticas y conductuales de los organismos y así poder neutralizar los efectos nocivos de los estresores (12).

En la periferia las divisiones simpática y corticoadrenal del sistema del estrés tienen acciones integradoras adicionales. Estas incluyen interacciones complementarias y permisivas de los glucocorticoides y de las catecolaminas en el mantenimiento de la homeostasis metabólica y cardiovascular (12).

Capítulo II

ESTRÉS Y CAUTIVERIO

Una discusión de la homeostasis animal desde una perspectiva veterinaria estaría incompleta si no se incluye el papel del estrés en la salud animal. Los animales que viven en libertad no están sin experiencias estresantes: enfermedad, malnutrición, deshidratación, encuentros sociales angustiantes, predación, temperatura y humedad extremas, etc. (2,16)

El estrés involucra la interacción de un animal con un estímulo externo percibido como un estresor por el sistema nervioso central del animal. La respuesta al estresor puede ser conductual, autonómico, o neuroendocrino (9,10).

La respuesta adaptativa al estrés parece depender de la calidad (físico o emocional), de la intensidad y de la duración (agudo o crónico) del estímulo, así como de la constitución y estado del organismo (10,12).

El medioambiente natural esta compuesto de varios estresores potencialmente hostiles. Es un requisito básico que la vida de las células de un organismo, sea mantenida dentro de límites fisiológicos definidos. En algunos casos, sin embargo, la exposición repetida al estresor tiene como resultado la adaptación aparente de los animales a ellos; entonces en estos casos, la respuesta puede ser benéfica (1,10).

De esta manera, un amplio rango de estímulos puede activar este sistema de adaptación; como son los estresores cognoscitivos incluyendo daño físico y psicológicos, y los que se consideran estímulos no cognoscitivos como los microorganismos patógenos o a los antígenos inmunologicamente relevantes. Sin

embargo, también esta definición no excluye estresores que involucran contacto físico, como es la contención o el hacinamiento. La necesidad de la distinción es clara cuando consideramos a las células inmunes como un órgano sensorial que comunica el estado del medio ambiente interno al sistema endocrino (8).

Receptores

La información acerca del medio interno y externo llega al Sistema Nervioso Central (SNC) a partir de una diversidad de receptores sensoriales, los cuales son transductores que convierten las diversas formas de energía del medio en potenciales de acción en las neuronas (17).

Cabe señalar que se emplea el término receptor en fisiología para referirse no sólo a los receptores sensoriales sino, en un sentido muy diferente, a las proteínas que fijan neurotransmisores, hormonas y otras sustancias con gran afinidad y especificidad como primera etapa en la iniciación de las respuestas fisiológicas específicas (17).

El receptor sensorial puede ser parte de una neurona o una célula especializada que genera potenciales de acción en las neuronas. El receptor a menudo está relacionado con células no neuronales que lo rodean formando un órgano sensorial. Las formas de energía convertidas por receptores incluyen, por ejemplo, la mecánica (tacto-presión), la térmica (grados de calor), la electromagnética (luz) y la química (olor gusto, contenido de O₂ de la sangre) (17).

Se han hecho numerosos intentos para clasificar los receptores en grupos, pero ninguno ha sido satisfactorio (Cuadro 1). Tradicionalmente los sentidos especiales son el olfato, la vista, el oído, el equilibrio (aceleración rotacional y lineal), y el gusto;

los sentidos cutáneos son los que tienen receptores en la piel, y los viscerales son los encargados de la detección de cambios en el medio interno. El dolor originado en las estructuras viscerales, por lo general, se clasifica como una sensación visceral (17).

Cuadro 1 Receptores (9).

RECEPTOR	ESTIMULO
Telereceptores (estímulos recibidos a distancia)	Visual (visión) Sonido (audición) Olor (olfacción)
Exteroceptores (estímulos cutáneos)	Calor (térmica) Frío (térmica) Tacto-Presión (propioceptor) Dolor (nociceptor)
Interoceptor (estímulos internos y viscerales)	Hambre Sed Gusto (quimioceptor) Olfato (quimioceptor) Tensión de oxígeno y dióxido de carbono (cuerpo carotídeo) Posición del cuerpo (vestibular)

Debido a que las fibras del dolor tienen conexiones que producen reflejos de flexión fuertes y prepotentes y a que el dolor es iniciado por estímulos potencialmente nocivos o dañinos, los receptores del dolor son llamados algunas veces nociceptores (17).

El término quimioceptores se usa para referirse a los receptores que son estimulados por un cambio en la composición química del medio en el cual están situados. Estos incluyen receptores para el gusto y el olfato, así como los viscerales y los que son sensibles a los cambios de concentración de O₂, pH y osmolalidad del plasma (17).

Algunas veces se usan otros términos especiales como telerreceptores (receptores a distancia), que detectan los cambios que ocurren a distancia;

exteroceptores, aquellos que están en relación con el medio externo inmediato; interoceptores, los relacionados con el medio interno; y propioceptores que proporcionan información acerca de la posición del cuerpo en el espacio en un instante dado (17).

Sin embargo, el componente consciente de la propiocepción o "imagen del cuerpo" en realidad es sintetizado no sólo por la información proveniente de los receptores que se encuentran dentro y alrededor de las articulaciones, sino también de los del tacto y la presión (17).

Clasificación de los estresores

Los receptores son la línea de comunicación entre el animal y su medio ambiente. Las especies, y los animales dentro de las especies, varían ampliamente en respecto a la sensibilidad a los estímulos. El desarrollo de receptores únicos ha permitido a ciertas especies a utilizarlos para comer u ocupar un nicho favorable dentro del ecosistema (6).

Los médicos veterinarios que manejan animales cautivos deben apreciar la variación biológica de la percepción sensorial entre las especies para aminorar la estimulación de receptores altamente desarrollados. La sobrestimulación puede causar respuestas biológicas tan drásticas que normalmente los mecanismos de adaptación llegan a ser negativos para la vida (2,6).

Los desordenes en los sistemas que regulan la vida de un organismo han sido discutidos en función de estímulos iniciados por receptores dentro y fuera del cuerpo, o que surgen de los cambios internos del individuo que afectan el cerebro por rutas vías de receptores sensoriales. Estas son interpretadas con relación a experiencias

previas y, tiene como resultado que los factores causales son llevados a centros de toma de decisiones cerebrales produciendo respuestas reguladoras que contribuyen a la homeostasis (6).

Un animal esta constantemente estimulado por estresores (cambios medioambientales) vía receptores de todos los sentidos. El sistema nervioso simpático analiza y procesa los impulsos de los receptores y produce estímulos hacia varios componentes de los órganos efectores del sistema nervioso, produciendo una respuesta. Quien maneja animales en cautiverio necesita entender que algunos de los estresores pueden y deben minimizar su impacto en el animal. Los estresores pueden ser clasificados en somáticos, psicológicos, etológicos y misceláneos (6).

Los estresores somático-sensoriales pueden actuar durante los procedimientos de manejo y contención en cautiverio incluyendo sonidos, panoramas, olores, y posiblemente sabores extraños. Estresores adicionales incluyen palpaciones inesperadas, cambios de posición, presión, cambios de temperatura y/o, efectos de químicos o drogas usadas durante la contención y la asfixia provocada por la aplicación de presión excesiva (2,6,18).

En procedimientos de contención o manejo prolongados sed y/o hambre pueden presentarse en el acto. La contención puede no tener efectos a largo plazo en la vida del animal, pudiendo adaptarse completamente. Sin embargo, el manejo extremo puede ser en detrimento y provocar una respuesta potencialmente fatal en animales en cautiverio (2,6).

Los estresores psicológicos actúan intensamente en los primates superiores, incluyendo a los humanos. Esto tiene un papel importante en la adaptación de otras especies silvestres al medio ambiente de cautiverio y prácticas de contención. El

temor (o aprensión) es un estresor psicológico suave que puede intensificarse hasta llegar a la ansiedad, miedo, o en su forma más severa, el terror. La mirada en los ojos de ciertos animales cuando inician la captura y la contención, da una fuerte impresión de que estos animales tienen terror. Algunos pueden volverse agresivos y progresar a la furia. Las emociones de miedo o agresividad son adaptativas. Esto pasa cuando los animales están en un estado constante de miedo o agresión donde ocurren reacciones dañinas. Ciertamente en esto está involucrada la reacción de pelea o huida (6,18)

El fracaso (o frustración) es también un estresor psicológico en los animales en cautiverio. Un animal que encara una situación extraña en un medio ambiente natural puede escapar o pelear. El animal puede frustrarse cuando las alternativas normales son impedidas por el cautiverio; es decir, no se puede escapar ni defender (2,6)

Los estresores etológicos incluyen entornos no familiares, hacinamiento, jerarquías y territorios afectados, ritmos biológicos afectados, carencia de contacto social o, a la inversa, aislamiento para especies gregarias, así como carencia de alimentos habituales (19,20). Es importante reconocer que el estímulo visual y auditivo tiene una relación marcada con la carga de estrés. Estos estresores pueden operar antes, durante y después de la contención y carecer de un contexto adaptativo durante el cautiverio (6).

Los estresores misceláneos incluyen malnutrición, toxinas, parásitos, agentes infecciosos (6,20), quemaduras, cirugías, drogas, contención física y química(6,21), y confinamiento (6). Estos estresores pueden actuar durante largos períodos, contribuyendo a producir un estrés crónico (6,18).

Cabe mencionar que los estresores pueden ser mixtos y entonces actuar en

combinación (12). Considerando todas estas influencias que actúan sobre el animal durante la contención, evidencia como el manejo de un animal lo llevan a un período intensamente estresante. Usualmente, cuando la estimulación es de corta duración, el animal se adapta sin daño. Los animales domésticos raramente sufren efectos adversos. Sin embargo, las especies silvestres pueden herirse ellos mismos durante la fase de alarma o desarrollar respuestas autonómicas adversas como fibrilación ventricular o bradicardia colinérgica fatal (6,10).

Numerosos científicos han reconocido los efectos del estrés crónico causado por procedimientos de contención en el cautiverio, usualmente como respuestas complicadas y no anticipadas al control de animales (6,22)

No todos los animales son igualmente susceptibles al estrés por contención en cautiverio. Los animales domésticos son generalmente menos afectados que los animales silvestres. En general, los grandes animales sufren los efectos más severos y adversos de la contención (2,6).

Los animales encontrados en cautiverio, frecuentemente muestran algún grado de inmunosupresión (6,19). Las investigaciones documentadas están centradas en humanos, pero está claro que todas las especies son susceptibles a alguna patología y que puede desarrollarse por variados desórdenes biológicos como el cautiverio (6). Esto es naturalmente de gran importancia en consideración de la homeostasis y estrés; y la naturaleza de la inmunosupresión es el objeto de considerables investigaciones (2,6,19).

Capítulo III

ESTRÉS, HORMONAS Y RESPUESTA INMUNE

Los animales responden a los cambios ambientales con una gran variedad de mecanismos de adaptación entrelazados: anatómicos, fisiológicos, bioquímicos, etológicos e inmunológicos. La magnitud de la respuesta adaptativa del individuo ante cambios nocivos del medio ambiente depende de su capacidad para interactuar con este de manera favorable. La capacidad de adaptación y la complejidad de las respuestas fisiológicas están reguladas por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), los corticosteroides (CS) y las catecolaminas (CA), cuya intensidad de respuesta depende del tipo de estrés asociado (5,23).

Durante el estrés agudo se incrementa la concentración plasmática de catecolaminas por la activación del sistema nervioso simpático. Dicha elevación promueve la liberación de ACTH, secretada en la hipófisis anterior, con una activación consecuente del tejido adrenocortical, la cual produce una elevación constante en la producción de corticosteroides (CS) en la respuesta crónica al estrés, los que a su vez inhiben la liberación de ACTH (23).

Durante el estrés, los CS circulantes estimulan la producción de catecolaminas y sus altas concentraciones en sangre estimulan la liberación de ACTH, siguiendo un patrón de retroalimentación positivo, generando así una secreción de ACTH que durará mientras persista el estrés y actuará estimulando a la corteza adrenal para producir más corticosteroides (23).

Otras sustancias como las interleucinas, la hormona liberadora de corticotropina

(CRH), el péptido intestinal vasoactivo (VIP), las β -endorfinas y el sistema arginina-vasopresina, estimulan la liberación de ACTH mientras que los corticosteroides, la somatostatina y la norepinefrina cerebral la inhiben. En la figura 4 se presentan los mecanismos de regulación hormonal activados durante el estrés (23,24).

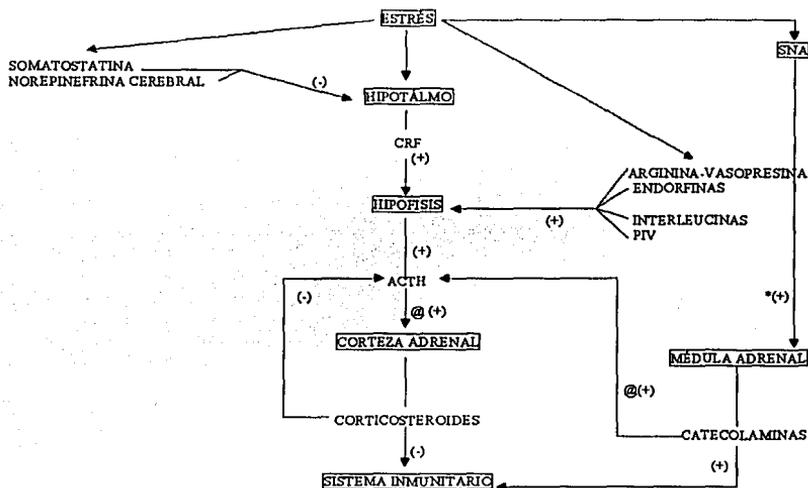


Figura 4 Mecanismos de regulación hormonal activados durante el estrés (23).

Los corticosteroides pueden tener una gran influencia sobre la función del sistema linforeticular, sus efectos son mucho más variados cuando se presentan en bajas dosis o en especies resistentes a su efecto. Se ha propuesto que durante el estrés crónico se induce una disminución constante de las defensas humerales y celulares. Sin embargo, es posible que algunos de los efectos negativos hayan sido sobrestimados, ya que la mayoría de los estudios se llevan a cabo en ratones de laboratorio clasificados como animales cuyos linfocitos son muy sensibles a los

corticosteroides; en contraste, los primates, bovinos y cobayos tienen linfocitos poco sensibles a ellos. Por otro lado, hay muchas evidencias *in vivo* e *in vitro* sobre el efecto inhibitorio de los corticosteroides hacia el sistema inmunitario, sin embargo, muchos de estos efectos derivan de aplicarlos a dosis no fisiológicas (13,23).

De esta manera, los dos corticosteroides principales que se detectan en los animales son el cortisol y la corticosterona, cuya relación varía según la especie animal, en general, el cortisol predomina en el hombre, bóvidos, óvidos, perro y cerdo, mientras que la corticosterona predomina en aves, conejos y roedores de laboratorio. Los efectos de los corticosteroides son numerosos y complejos (13,23).

Observaciones clínicas indican que en algunas especies, los corticosteroides ejercen efectos que dañan los mecanismos de defensa del huésped y que están asociados a hipertrofia adrenal, involución tímica, linfocitopenia, eosinopenia y neutrofilia. Aunque algunos autores consideran que los corticosteroides generados por el estrés no son exclusivamente inmunosupresores, sino que incluso califican al estrés como un agente potencializador de la respuesta inmune, mencionando que dosis muy bajas de corticosteroides incrementan la proliferación de células del sistema inmune (13,23).

Esto quizá sea más congruente con el razonamiento que manifiesta que la elevación de las concentraciones de corticosteroides puede causar un incremento en la respuesta inmune más que una inmunosupresión, que ha sido asociada a una supuesta comunicación bidireccional entre el sistema inmune, el endocrino y nervioso (25,26). En el cuadro 1 se mencionan los efectos inmunomoduladores de algunas hormonas peptídicas (23).

Cuadro 1 Efectos inmunomoduladores de algunas hormonas peptídicas (23).

<i>Péptido</i>	<i>Inmunomodulación</i>
ACTH	Supresión de la síntesis de interferón (IFN) e inmunoglobulinas (Ig)
α -endorfinas	Supresión de la síntesis y secreción de Ig
β -endorfinas	Incremento de la síntesis de IFN e Ig Modulación de la proliferación de células T Incremento de la generación de células T _c Incremento de la actividad de las células asesinas naturales (NK) Agente quimiotáctico para monocitos y neutrófilos
Leu ó Metaencefalina	Supresión de la síntesis de Ig Incremento de la síntesis de IFN Incremento de la actividad de las células asesinas (NK) Agente quimiotáctico para monocitos
TSH	Incremento de la síntesis de Ig
GH	Incremento de la generación de células T _c
AVP y Oxitocina	Reemplazo de IL-2 requerida para la síntesis de IFN
Sustancia P	Aumento en la proliferación de células T Degranulación de mastocitos y basófilos Incremento de la fagocitosis de los macrófagos Aumento en la producción de O ₂ , H ₂ O ₂ y tromboxano B ₂
Somastostatina	Supresión de la liberación de histamina y leucotrieno D4 de los basófilos Supresión de la proliferación de las células T
hCG	Supresión de la actividad de las células T _c y NK Supresión de la proliferación de las células T Supresión de las reacciones linfocíticas mixtas Generación de células T _h

La interacción entre los sistemas inmune, nervioso y endocrino está asociada con los efectos pronunciados del estrés en la inmunidad. El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (hypotthalmic-pituitary-adrenal, HPA) es la llave maestra en respuesta al estrés (Fig. 5). Efectivamente, en los vertebrados, la respuesta fisiológica primaria para el estrés es iniciada por la activación del sistema nervioso simpático y el eje HPA (5,27).

Las células del sistema inmune y sus productos ahora se reconocen como elementos claves en el eje de HPA. En esta parte del trabajo se resumirá la evidencia de que el sistema inmune y el neuroendocrino representan un circuito totalmente integrado de información que resulta de compartir ligandos y receptores (25,26,27).

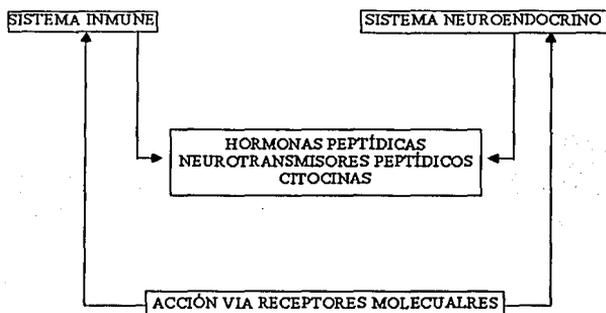


Figura 5 Esquema de comunicación bidireccional entre los sistemas inmune y endocrino (27).

El descifrar un idioma bioquímico común entre el Sistema Nervioso Central (SNC), los sistemas inmune y el neuroendocrino parecen anunciar un panorama nuevo para dos de las mayores ramas del reconocimiento y de cómo ellos actúan recíprocamente. Los estímulos físicos y psicológicos pueden apartar los modelos de

neurotransmisores, hormonas y citocinas, que siguen receptores dentro del sistema inmune que altera su función o directamente por la inducción de otras sustancias (24). Por otro lado, este circuito bioquímico proporciona un mecanismo para el sistema inmune que sirve como capacidad sensorial (25,26,27).

Igualmente es importante el uso de ligandos y receptores para la comunicación entre los sistemas, y como veremos más adelante tendremos una mejor comprensión de la interacción fisiológica entre la función inmune y la neuroendocrina(25,26)

Interacciones neuroinmunoendocrinas

Los procesos de inmunorregulación suceden en un ambiente neuroendocrino que es influido por el estado fisiológico del cuerpo así como también por factores psicológicos (28). Un factor importante en la neuroinmunomodulación es la intercomunicación entre el sistema inmune y el neuroendocrino. La dirección neuroendocrina de la glándula hipófisis puede influir directamente en el sistema inmune así como también en la producción de glucocorticoides vía eje HPA (28).

Así mismo, los linfocitos transportan a las hormonas y receptores de neuropéptidos que permiten al medio ambiente influir en el comportamiento del animal. Se ha establecido también que órganos linfoides primarios y secundarios son capaces de producir hormonas y neuropéptidos, y que el sistema neuroendocrino expresa también receptores para mensajeros inmunes. Además, órganos endocrinos clásicos así como también células neuronales y de la glía son capaces de producir varias citocinas. Éstos datos juntos, proporcionan la base molecular para una intercomunicación entre el sistema inmune y endocrino (25,26,27,29).

En particular, la hormona del crecimiento (growth hormone, GH) y la prolactina

(prolactin, PRL) son buenos ejemplos de la habilidad del sistema inmune de producir mensajeros neuroendocrinos así como también de expresar sus receptores. Las células linfoides de bazo y los timocitos pueden producir PRL, y los receptores de PRL se expresan en órganos linfoides primarios y secundarios. Existe también evidencia de una sobreexpresión en la expresión de receptores de PRL por linfocitos tras la activación antigénica y en condiciones de autoinmunidad (28). Se piensa que la PRL que ejerce un efecto estimulador en el sistema inmune. La actividad inmune es reducida por la inhibición de secreción hipofisiaria de PRL, y hay un aumento general en la susceptibilidad al desarrollo de alguna patología. Esto se puede contrarrestar con PRL exógena. El estrés induce la liberación de PRL y probablemente contradice muchos de los efectos de inmunosupresión de la activación del eje HPA y la producción asociada de corticosteroides (30).

La hormona del crecimiento se ha mostrado que afecta a los tejidos linfoides. Con la estimulación del crecimiento de órganos linfoides aparece la influencia del sistema inmune al nivel de los linfocitos y macrófagos individuales. Esto se puede demostrar en roedores con deficiencias en la hormona del crecimiento que tiene como resultado una celularidad anormal de la médula ósea y de timo, así como también en la función reducida de la actividad de los linfocitos T y en las células asesinas naturales (natural killer, NK). Estos efectos son abolidos en su mayor parte por la administración de GH exógena (24,31).

Recientemente, ha sido demostrada la producción de GH por células epiteliales tímicas humanas, y por la expresión de su factor de transcripción, así como la expresión de receptores de GH por ciertos linfocitos en humanos. GH puede también influir en varios aspectos de la migración y diferenciación de timocitos,

probablemente implica un circuito via autócrino intratímico del factor 1 del crecimiento semejante a la insulina (insulin like growth factor 1, ó IGF-1). También, la administración de IGF-I aumenta la proliferación de linfocitos B de médula ósea, que con la información antes expuesta sugiere que el IGF-I puede estar implicado en el estímulo de órganos linfopoyéticos tanto de T como de B (28).

El papel del sistema nervioso central

Los receptores opioides centrales parecen ser también importantes en la inmunomodulación. Por ejemplo, la morfina puede tener efectos inmunosupresores directamente en linfocitos, pero éstos efectos sólo ocurren *in vitro* en concentraciones altas de morfina y no son reversibles con naloxona, sugiriendo que los efectos no son mediados vía receptores clásicos de opioides en los linfocitos. Esto sugiere que receptores de opioides del SNC son los principales mediadores de la modulación del sistema inmune por el tratamiento agudo de morfina (32,33).

La administración central de Interleucina-1b (IL-1b) tiene como resultado un aumento en el suero de IL vía receptores en el cerebro para IL, pero este efecto pueden ser bloqueado por el antagonista opioide naloxona proporcionando una entrada al SNC. Esto sugiere que opioides centrales se requieren para esta acción (32,34).

La inyección de morfina en el tercer ventrículo o el hipotálamo anterior suprime la proliferación de linfocitos. También, la microinyección de morfina en el acueducto gris tiene como resultado la supresión de la actividad de las NK en el bazo (35).

A pesar del conocimiento creciente del involucramiento de los centros más importantes del cerebro en la modulación del sistema inmune, y viceversa; cómo

estos circuitos centrales neurales quedan juntos e interactúan reciprocamente para producir los efectos de neuroinmunomodulación observados es poco claro (36).

Los nervios aferentes llevan los impulsos de los receptores vía nervios craneales y periféricos, los impulsos se retransmiten a áreas sensoriales de la corteza. Después de la interpretación por la corteza, las neuronas interconectadas transmiten los impulsos a áreas motrices de la misma y a los centros de la parte baja del cerebro tal como el tálamo, hipotálamo, y sistemas límbico para una integración adicional (6,37).

El hipotálamo se compone de numerosos núcleos, que son colecciones de neuronas. Los nervios aferentes y eferentes pasan a y de estos núcleos a hacer interconexiones al sistema límbico, tálamo, ganglios basales y otras vías del cerebro, todos los cuales actúan en coordinación con la corteza (6,37).

El hipotálamo integra las funciones reguladoras tal como la sed, termorregulación, hambre, y la liberación de catecolaminas y otras secreciones neuroendocrinas que son importantes en la contención de los animales cautivos. De cerca y asociado con el hipotálamo está el sistema límbico, que es una colección compleja en los centros de la parte baja del cerebro (6,37).

Información referente a las áreas de SNC implicada en estos eventos, proviene de estudios en los efectos de lesiones específicas dentro del cerebro en el sistema inmune. Lesiones del hipotálamo anterior tienen efectos inmunosupresores generales. Estos efectos son principalmente transitorios y algunos pueden ser invertidos por hipofisectomía, sugiriendo que ellos se ven mediados vía mecanismos neuroendocrinos (36).

Lesiones del hipotálamo medio o posterior dieron los efectos más variados. Por ejemplo, lesiones hipotalámicas mediales han mostrado que disminuyen el número

de linfocitos y aumenta el rechazo de injertos. Lesiones de hipotálamo posterior disminuyen el número de linfocitos T cooperadores (Th) así como también en el aumento de tumores. El hipotálamo anterior se cree es más importante en la inmunomodulación, particularmente de respuestas de tipo humoral (36).

Lesiones en el sistema límbico influyen en la sobreregulación de funciones inmunes. Lesiones en el complejo dorsal del hipocampo o amígdala causa un aumento transitorio en los timocitos y esplenocitos, así como en las respuestas a mitógenos de linfocitos T. Estos efectos pueden ser invertidos por hipofisectomía, por lo que se sugiere un involucramiento neuroendocrino. Lesiones de hipocampo pueden afectar también el sistema inmune, aunque estos efectos sean variables. Estas estructuras tienen conexiones extensas en el hipotálamo y pueden regular ambas corrientes autonómicas y neuroendocrinas (35,36,37).

Lesiones en la formación reticular en el tallo del cerebro han mostrado también que influye en el sistema inmune. Esto puede implicar un sistema monoaminérgico, arriba sugerido. La formación de la cauda reticular contiene fibras noradrenérgicas que proyectan al hipotálamo y algunas regiones del límbico, mientras que los núcleos del rafe rostral contienen fibras serotoninérgicas que se proyectan también extensamente a las estructuras del hipotálamo y el sistema límbico. Lesiones en estas dos áreas tienen efectos opuestos frente a la hipersensibilidad del tipo retardado (inhibitoria y excitante respectivamente). Esto sostiene lo arriba mencionado del involucramiento de monoaminas en la neuroinmunomodulación central (36,37).

La corteza cerebral se encuentra también implicada en la modulación inmune, y este sistema parece ser lateralizado. Grandes lesiones en el hemisferio cerebral

izquierdo tienen como resultado linfocitos T disminuidos en número y respuesta así como la actividad disminuida de las células de NK. Lesiones en el hemisferio derecho tuvieron los efectos contrarios, señalando posiblemente modulación del hemisferio izquierdo. La corteza cerebral se cree que está implicada en las respuestas a factores psicológicos, estresores e interpretación del ambiente exterior, la sugerencia que la corteza cerebral puede influir en el sistema inmune proporciona un eslabón importante para la psiconeuroinmunología. La corteza cerebral tiene también las conexiones al sistema límbico, al tallo cerebral y al hipotálamo, proporcionando un eslabón anatómico para tales interacciones (36,37,38).

La idea de una comunicación intercelular entre el sistema neuroendocrino y el inmune, vía señal de moléculas comunes han proporcionado una armazón conceptual para tal intercomunicación. Los estudios actuales reconocen que las células del sistema inmune producen hormonas y neuropéptidos, así como receptores. La estructura y el modelo de la síntesis de estos péptidos por leucocitos parecen ser semejantes a las hormonas neuroendocrinas, aunque existen algunas diferencias. Una vez secretadas, estas hormonas pueden funcionar como reguladores endógenos del sistema inmune, así como mediadores entre los sistemas inmune y neuroendocrino (24,28,39).

Algunos autores que han hecho intentos de evaluar la comunicación bidireccional, han propuesto que las células del sistema inmune son capaces de producir péptidos derivados de la pro-opiomelanocortina (POMC: precursor de varios péptidos neuroactivos y activos en el sistema nervioso central como la ACTH, endorfinas, MSH y lipotropina, entre otros), debido a que, por ejemplo, los leucocitos contienen RNAm para la POMC que da origen en particular a la ACTH (ACTH leucocitaria), la

cual tiene una secuencia idéntica a la ACTH hipofisiaria. En el cuadro 2 se enlistan las hormonas producidas por el sistema inmune (23).

Cuadro 2 Hormonas producidas por el sistema inmune (23).

<i>Hormonas</i>	<i>Célula o tejido que lo origina</i>
ACTH	Linfocitos y macrófagos
Enkefalinas	Linfocitos Th
TSH	Linfocitos T
GH	Linfocitos
Prolactina	Linfocitos
Corticosteroides	Linfocitos
PIV	macrófagos

Las concentraciones plasmáticas hormonales producidas por linfocitos generalmente no alcanzan niveles semejantes a los de la glándula hipófisis, porque los linfocitos son móviles, ellos tienen el potencial para depositar localmente la hormona en el sitio blanco (24,27). Igualmente, otros estudios muestran que las células del sistema neuroendocrino contienen receptores para las citocinas y se puede considerar también una fuente de citocinas (4,6,39).

Así, las interleucinas, particularmente la interleucina-1 (IL-1) y IL-6 son las citocinas más características que actúan como reguladores bidireccionales de la comunicación inmunoneuroendócrina. En la IL hipofisiaria 1 beta coexiste con hormona tiroidea que estimula un subconjunto de la población de tirotropos, sugiriendo que puede tener un papel como un factor parácrino hipofisiario. Igualmente hay otras citocinas que también intervienen en la regulación como la IL-2, el interferón gamma (IFN- γ), y el factor de necrosis tumoral (TNF), que ejercen profundos efectos en el eje HPA (6,39).

Algunos autores indican que la liberación de citocinas a la circulación produce un

incremento en la respuesta inmune, que a su vez activa el eje HPA e inhibe el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HPG). En el cuadro 3 se enlistan los efectos neuroendocrinos de las citocinas (23).

Cuadro 3 Efectos neuroendocrinos de las citocinas (23).

<i>Citocina</i>	<i>Efecto neuroendocrino</i>
IFN	Esteroidogenesis adrenal Inducción de las síntesis de melanina Incremento del consumo de yodo por las células tiroideas Excitación neuronal Catalepsia y analgesia
IL-1	Fiebre Promoción de sueño de ondas lentas Liberación hipotalámica de CRF Liberación hipofisiaria de ACTH y endorfinas Elevación de las concentraciones de corticosteroides
Timosina α -1	Elevación de los niveles de ACTH y corticosteroides
Timosina β -2	Liberación hipotalámica de LHRH
IL-2	Liberación hipofisiaria de ACTH y endorfinas Elevación de las concentraciones de corticosteroides

Otros estudios encontraron que las dosis moderadas de antígeno no inducen cambios detectables sobre el eje HPA, pero sí una fuerte respuesta inmune. Ello sustenta que la activación del eje HPA no es un paso obligatorio dentro de la cascada neuroinmune y se concluye que la estimulación del HPA a través de la vía inmune depende en gran medida de la eficiencia de estimulación del antígeno (23).

El cambio de información al sistema neuroendocrino representa una función

sensorial para el sistema inmune en donde los leucocitos reconocen los estímulos no reconocibles por los sistemas nerviosos central y periférico (en otras palabras, las bacterias, los tumores, los virus: los antígenos). Dicho reconocimiento se convierte así en información, y un cambio fisiológico ocurre (39).

Todos los hallazgos descritos arriba convergen en una mejor comprensión de la interacción fisiológica entre el sistema inmune y el neuroendocrino.

Capítulo IV

Evaluación del estrés

Se ha revisado hasta aquí como diversos factores de estrés tanto psicológicos como ambientales tienen un papel clave en la etiología y exacerbación de diversos padecimientos (18,40,41). En los últimos años se han tratado de aplicar a este campo una gran variedad de estudios de laboratorio con el fin de valorar el impacto que produce el estrés en los distintos sistemas que componen nuestro organismo (42,43 44,45). Es importante destacar que las pruebas de laboratorio existentes en la actualidad pueden aplicarse al diagnóstico y sobre todo a la prevención de desarrollo de patologías ligadas al estrés (4).

De esta manera, los estresores más utilizados en los experimentos científicos son el ejercicio, la inmovilización, la exposición al frío, la inmersión en agua, los choques eléctricos, la privación del alimento, la anestesia (con diferentes anestésicos), el hacinamiento, las situaciones que generan ansiedad y la exposición a situaciones novedosas (18,46,47,48,49). Todos estos estresores activan de manera efectiva al eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (hypotalamic-pituitary-adrenal, HPA) (12).

Las alteraciones que puede producir el estrés en los diversos metabolitos del organismo, podrían ser fácilmente detectados en el laboratorio clínico, ya que las técnicas por si mismas existen en la mayoría de las instituciones educativas y/o de investigación (4,45,50).

El objetivo de esta sección del trabajo es mostrar que las extensas formas de medir la función del sistema inmune pueden ser usados como indicador de una pobre

homeostasis y de un alto estrés en el cautiverio de los animales (8).

Evaluación de la función inmune

Algunos de los estudios han tratado de correlacionar los tipos de estrés y la función inmune con base en ciertos parámetros inmunológicos. En muchos estudios se han colectado muestras de sangre de animales antes y después de ser sometidos a una determinada situación de estrés. Recientemente, las formas comunes para los ensayos de la función del sistema inmune han sido infectar deliberadamente a individuos con patógenos y determinar si prolifera o no el organismo en los individuos, y los niveles de morbilidad y mortalidad. Los signos de estrés por contención crónica por cautiverio, han sido duplicados con la administración de corticosteroides (8,51).

Estos métodos únicamente proporcionan información general sobre la respuesta del sistema inmune a menos que sean combinadas con otras pruebas específicas, lo cual puede aclarar los efectos adversos del estrés en la homeostasis de los animales (8,51). En general estas pruebas han mostrado cambios en la función inmunológica asociados al estrés por cautiverio (4,51).

Una alternativa que nos permite descubrir efectos de condiciones difíciles como el cautiverio es el conteo de los leucocitos en la sangre y otros fluidos corporales. Sin embargo, cambios en el número total de leucocitos pueden ocurrir en varias circunstancias, especialmente cuando atacan patógenos. Las pruebas que se pueden utilizar son tan sencillas como un frotis o hasta utilizar citometría de flujo (8,42,50,51).

Los anticuerpos son inmunoglobulinas de varios tipos conocidos que son IgA, IgE,

IgG, IgM, IgD, IgY (esta última ha sido detectada en reptiles y aves) son producidas por linfocitos B activados. La cantidad total de inmunoglobulinas pueden medirse en plasma o calostro, e IgA puede medirse en saliva. La producción de anticuerpos específicos seguidos de un desafío experimental con algún antígeno puede ser una información valiosa sobre la homeostasis del animal. Los animales pueden ser afectados por un sistema de alojamiento en cautiverio detoniándose una baja producción de anticuerpos ante los antígenos (1,8).

Otras pruebas de la habilidad de los animales para producir anticuerpos cuando son desafiados con algún antígeno son la hemoaglutinación y los ensayos de células formadoras de placa. En la hemoaglutinación, el suero de animales inmunosuprimidos produce una baja reacción (4,50).

La producción de anticuerpos es afectada por linfocinas producidas por una de las formas de linfocitos T, los linfocitos T cooperadores (T-helper, Th). La medición indirecta de los niveles de anticuerpos se determina por la dificultad del animal para enfrentarse con su medio ambiente. Los linfocitos T pueden actuar directamente sobre los antígenos extraños y sus acciones están afectadas por el éxito del animal al enfrentamiento. También la medición de la actividad de los linfocitos T puede usarse como un indicador del nivel de homeostasis del animal en cautiverio. Sin embargo, la interpretación de dichas mediciones requiere cuidado, ya que la proliferación y actividad de los linfocitos T pueden ser inducidos por varios factores, especialmente la presencia de patógenos. Otro tipo particular de linfocito importante en la protección del cuerpo y cuya acción citotóxica puede ser probada en ensayo es la célula asesina natural (natural killer cell, NK) (4,8,42,50,51).

Algunos ejemplos de pruebas para evaluar la proliferación y actividad de los

linfocitos T son la hipersensibilidad retardada con fitohemaglutinina (phytohaemagglutinin PHA) (50). Un método experimental más preciso para medir la actividad de linfocitos T involucra el uso de mitógenos (p.e. concavalina A, PHA y mitógeno pokeweed) (4,8,50). La actividad de los linfocitos T es medida por producción de linfocinas como la interleucina 12 (IL-12), que son producidos por linfocitos y pueden causar la proliferación de linfocitos T cooperadores, así como de interferón que es un agente antiviral producido por los linfocitos T (1,8).

Otra prueba para evaluar la función del sistema inmune es la medición de la función de monocitos y macrófagos, así como el funcionamiento del sistema del complemento (1,8).

Evaluación de la función del eje HPA

Como ya se menciona, cuando aparece una situación generadora de estrés, se estimula el hipotálamo para iniciar el Síndrome de Adaptación General (General Adaptation Syndrome, GAS). En este síndrome participa el eje HPA y una serie de moléculas reguladoras comunes, las cuales presentan cambios en sus concentraciones séricas durante y después de los eventos de estrés. Existen así una serie de estudios que pueden ayudar a evaluar la función adrenal y su relación con el estrés (8).

Algunos estímulos como la hipoglucemia insulínica, la arginina-vasopresina, y los pirógenos producen liberación de ACTH de la hipófisis a través de un efecto mediado sobre los centros neurológicos superiores, el hipotálamo o la propia hipófisis. La medición de los glucocorticoides o de la ACTH en el plasma refleja el estado de la liberación de la ACTH hipofisiaria (8,40,44,48).

La ACTH se determina por técnicas inmunológicas. Sin embargo, como consecuencia de su reducida concentración y su inestabilidad en el plasma, se deben tomar precauciones cuando se recogen las muestras sanguíneas, ya que son afectados por el ritmo circadiano (4,51).

Las medidas directas de niveles de glucocorticoides en fluidos corporales después de desafiar al sistema HPA proporciona información limitada. Sin embargo, algunos autores necesitan saber más sobre como sucedió el desafío y conocer la interpretación del mismo. Esto es usualmente deseable para cuando es más de un reto, y para distinguir a los animales que muestran una respuesta activa a la adversidad de aquellos que muestran una respuesta y no se usa mucho contra el eje HPA (8,53,54,55).

Para analizar los corticosteroides y sus metabolitos se emplean muestras de sangre y orina: Generalmente, se determinan por ensayo inmunológico en el laboratorio clínico, así ensayo radioinmunológico (RIA) es el método de elección (4,40,42,53). Las pruebas de actividad adrenal pueden involucrar la inspección del tamaño de la glándula adrenal *post mortem* (1,8).

Al concluir esta sección podemos observar que las alteraciones que puede producir el estrés en los diversos metabolitos del organismo, podrían ser fácilmente detectadas en el laboratorio clínico, ya que las técnicas por si mismas existen en la mayoría de las instituciones educativas y de investigación veterinaria (1,4).

Sin embargo, el estudio del estrés en el ámbito veterinario como un factor de riesgo para el desarrollo de diversas patologías, es una práctica que no se lleva acabo en nuestro país. Es indispensable la creación de protocolos que permitan

estudiar a escala clínica y de laboratorio la relación cautiverio-estrés-patología y establecer así medidas de prevención en animales cautivos (4).

De esta manera, se podrán detectar las alteraciones neuroinmunoendócrinas asociadas al estrés, mediante estudios de laboratorio. Finalmente el médico veterinario zootecnista podrá proponer métodos para contrarrestar el estrés por cautiverio y prevenir o disminuir el riesgo del desarrollo de alguna patología (4).

Conclusiones

Los efectos que causa el estrés sobre los organismos están documentados desde 1935 y ha sido ampliamente comprobado que existe una interrelación entre estrés y el desarrollo de patologías. El estrés es una condición dinámica b compleja en la que la homeostasis o el estado basal interno se encuentra alterado o descompensado (4).

La parte biológica de la respuesta al estrés se divide en tres componentes: receptores, efectores y el desarrollo de alguna patología. Los receptores del estímulo al estrés son el cerebro, el sistema nervioso autónomo (SNA) y el sistema neuroendocrino (4).

La adaptación al estrés por cautiverio o el desarrollo de patologías dependen del comportamiento del organismo. El comportamiento, resultado de procesar una experiencia fuertemente estresante puede contribuir en menor o mayor grado a aumentar o disminuir el riesgo de que se presente un daño o la patología misma (4).

La interconexión en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (hypotalamic-pituitary-adrenal, HPA), permite explicar la serie de cambios corporales de margen amplio que el estrés por cautiverio desencadena y que se conoce como Síndrome de Adaptación General (General Adaptation Syndrome, GAS) (4).

Cuando aparece una situación generadora de estrés por cautiverio, se estimula el hipotálamo para iniciar el GAS. En este síndrome participa el eje HPA y una serie de moléculas reguladoras comunes (citocinas y hormonas principalmente) las cuales presentan cambios en sus concentraciones séricas durante y después de los eventos estresantes (4).

Existe la relación del sistema neuroinmunoendócrino, dada por la producción de citocinas y hormonas; mediadores clásicos que llevan a cabo una regulación por retroalimentación que integra la respuesta adaptativa neuroinmunoendócrina al estrés (4).

Existen una serie de estudios de laboratorio, que pueden ayudar a evaluar la reacción al estrés. Es indispensable la creación de protocolos que correlacionen la clínica y el estudio de metabolitos al nivel de laboratorio clínico para establecer las alteraciones de estos últimos, en animales cautivos sometidos al estrés y que se encuentren en riesgo de adquirir alguna patología desencadenada por este factor (4).

Con los antecedentes expuestos, se podría inferir que la comunicación entre el sistema inmune y el sistema neuroendocrino, se da mediante la modulación entre ambos sistemas a través de la producción de una gran variedad de hormonas y neurotransmisores producidos por el sistema neuroendocrino, así como por las citocinas e inmunohormonas producidas por las células del sistema inmune (23).

A su vez, resulta evidente, con base en este y otros trabajos, de que no debe contemplarse al estrés como un concepto fijo poco elástico y definido. Es preciso señalar que el estudio del fenómeno del estrés puede ofrecer importantes avances en el entendimiento de un fenómeno común a toda explotación pecuaria o al trabajo veterinario con fauna silvestre. Si se quiere manipular la reproducción, el sistema inmune y, en general, la homeostasis animal se debe conocer a fondo todos los eventos que caracterizan al estrés (23).

Aunque es imposible definir exactamente estrés, o hacer medidas objetivas de estrés, mucho se conoce y se pueden tomar medidas para reducir al mínimo los

efectos del estrés por cautiverio (9).

Aunque el papel exacto del estrés en el desarrollo de lesiones no se entiende, las lesiones atribuidas al estrés por cautiverio se han observado con frecuencia en campo. El alto predominio de úlceras gástricas, la calcificación arterial, la aplasia linfóide y la hipertrofia adrenal son lesiones encontradas a menudo en animales salvajes a la necropsia (9).

Las manifestaciones múltiples del estrés somático y/o psicológico imita los signos de enfermedades específicas o de otra generalizadas. Esto complica los problemas de diagnóstico diferencial para el clínico de que es enfermedad, particularmente en animales salvajes (9).

La semejanza de los signos del estrés por cautiverio a los de otras enfermedades ha conducido a lanzar la posibilidad de daño en la contención de un animal salvaje (9)

Cualquier persona que promueve la contención, particularmente la contención frecuente, de un animal salvaje debe detallar cada esfuerzo de eliminar o de reducir al mínimo los numerosos estímulos nocivos que acompañan el procedimiento. Si no, el animal puede sufrir de los efectos dañinos inducidos por estos estímulos, inmediatamente o como una respuesta retrasada (9).

Igualmente se necesita mejorar y refinar los métodos con que se mide la homeostasis fisiológica y el estrés patológico en los animales cautivos. Los científicos los han usado durante las dos últimas décadas en intentos por definir el término operacional (4,55).

Muchas aproximaciones involucran a la medición del estrés definiéndolos en términos etológicos y fisiológicos. No solo son algunos de los parámetros que

dificultan el medir el estrés en animales en cautiverio, pero su interpretación es frecuentemente problemática (4,56).

Más importante que diagnosticar alguna patología desencadenada por el estrés por cautiverio, los esfuerzos de los médicos veterinarios zootecnistas deben dirigirse a la prevención de estas patologías (4).

Hemos visto que el estrés es un proceso que comprende diversas dimensiones, por lo cual su estudio tiene que ser necesariamente integral e interdisciplinario. Es por ello que ha sido un campo propicio para la colaboración de la biomedicina, de las aproximaciones cognitivo-conductuales de la etología y del conjunto de la neuroinmunomodulación que es muy amplio (4,15). En este trabajo quedan asentadas bases muy importantes para proseguir estos estudios y fortalecerlos en nuestro propio país, en México (4)

Finalmente hay que señalar que, no obstante la connotación negativa que se le atribuye al estrés, se trata, en realidad, de un proceso fundamental en la interacción que mantienen los organismos con su entorno (15).

Bibliografía

1. Handbook of Marine Mammal Medicine. Boca Raton, (Florida) USA: *CRC Press*, 1995.
2. Fowler ME. An overview of wildlife husbandry and diseases in captivity [menageries, zoological parks, nidus concept]. *Revue Scientifique et Technique de l'OIE* 1996; (15)15-42.
3. Carlstead K. Effects of captivity on the behavior of wild mammals. In *Wild mammals in captivity: principles and techniques*. Chicago (Illinois) USA: *University of Chicago Press*, 1996;(317-333).
4. Calderón GE. Efectos del estrés en el sistema neuroinmunoendocrino y sus repercusiones en la salud (tesis de especialidad). México (DF) México. *UNAM* 1998.
5. Friedman MJ, Charney DS editors. *Neurobiological and clinical consequences of stress: from normal adaptation to post-traumatic stress disorder*. Alemania-Philadelphia US: *Lippincott Raven*, 1995.
6. Paul H.M editor. *Stress physiology in animals: Series Sheffield biological sciences*. Balm England/Boca Raton (Florida) USA: *Sheffield Academic/CRC*, 1999.
7. Peter C. *Stress of life: from molecules to man: Series Annals of the New York Academy of Sciences*. New York (New York) USA: *Academy of Sciences*, 1998.
8. Brom DM, Johnson KG. *Stress and animal welfare*. London England: *Chapman and Hall*, 1993.
9. Fowler EM. *Restraint and Handling of wild and Domestic Animals*. 2nd ed. Iowa USA: *Iowa State University Press*, 1995.
10. Clark JD, Rager DR, Calpin JP. *Stress and distress*. In *Animal well-being*. USA: *Laboratory animal science* 1997; 47:571-579.

11. Frederick T. Stress: conceptual and biological aspects. Chichester England: Wiley, 1995.
12. Retama MM. Efecto del estrés agudo y crónico sobre la conducta sexual masculina y los niveles plasmáticos de corticosterona en la rata; participación de apíides endógenos (tesis de doctorado). México (DF) México: UNAM, 1998.
13. Phillip LR. Stress and health. 3rd ed. USA: Pacific Grove: Brooks/Cole Publishing, 1999
14. Spraker TR. Stress and capture myopathy in artiodactyls. In Zoo and Wild Medicine. 3rd ed. Fowler ME editor. Philadelphia USA: Saunders, 1993.
15. Torreblanca N. El estrés: esencial para la vida. ¿Cómo Ves? 2001 3;214:10-14.
16. Baer JF, Hutchins M. A veterinary perspective of potential risk factors in environmental enrichment. In Second Nature: Environmental enrichment for captive animals. Shepherdson DJ, Mellen JD editors. Washington USA: Smithsonian Institution Press, 1998:(277-301).
17. Ganong WF. Fisiología Médica. 17nd ed. México (DF) México: Manual Moderno, 2000
18. Crockett CM, Shimoji M, Bowden DM. Behavior, appetite, and urinary cortisol responses by adult female pigtailed macaques to cage size, cage level, room change, and ketamine sedation. *American Journal of Primatology* 2000;52:63-80.
19. Dufty AM, Belthoff JR. Corticosterone and the stress response in young western screech-owls: Effects of captivity, gender, and activity period. *Physiological Zoology* 1997;70:143-149.
20. Kraabel BJ, Miller MW. Effect of simulated stress on susceptibility of bighorned sheep neutrophils to *Pasteurella haemolytica* leukotoxin. *Journal of Wildlife Diseases* 1997;33:558-566.

21. Arnemo JM, Ranheim B. Effects of medetomidine and atipamezole on serum glucose and cortisol levels in captive reindeer (*Rangifer tarandus tarandus*). *Research, Management and Husbandry of Reindeer and other Northern Ungulates* 1999;19:85-89.
22. Drobyshevskii AI, Kaganova N V, Gorbacheva KK. State assessments of a bottlenosed dolphin *Tursiops truncatus* after capture. *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deyatel'nosti Imeni I P Pavlova* 1998;48:121-129.
23. Caballero ChS, Sumano LH. ¿Es el estrés el que controla la respuesta inmune o viceversa?. *Veterinaria México* 1994;25:99-103.
24. Latchman DS, Abe H editors. Stress proteins: Series Handbook of experimental pharmacology. New York USA: *Springer*, 1999.
25. Rabin BS. Stress, immune function, and health: the connection. New York USA: *Wiley Liss*, 1999
26. Buckingham JC, Gillies GE, Chichester AMC editors. Stress, stress hormones, and the immune system. London England/New York USA: *J. Wiley & Sons*, 1997
27. Blalock J. The Syntax of communication of neuroendocrine immune. *Immunology Today* 1994;15:504-511.
28. Plotnikoff NP editor. Cytokines: stress and immunity. Boca Raton (Florida) USA: *CRC Press*, 1999.
29. Dardenne SW. Immune-neuroendocrines interactions. *Immunology Today* 1995;16:318-322.
30. Bryant HE, Holaday J. Prolactin and immune function. In *Psychoneuroimmunology*. Ader R, Felten D, Cohen N, editors. New York (New York) USA: *Bernton Academic*, 1991:403-424.
31. Kelly K. Growth Hormone in immunobiology. In *Psychoneuroimmunology*. Ader R, Felten D, Cohen N, editors. New York (New York) USA: *Bernton Academic*, 1991:377-396.

32. Maney DL, Wingfield JC. Central opioid control of feeding behavior in the white-crowned sparrow (*Zonotrichia leucophrys gambelii*). *Hormones-and-Behavior* 1998;33:16-22
33. Fecho K, Maslonek KA, Dykstra LA, Lysle DT. Assessment of the involvement of central nervous system and peripheral opioid receptors in the immunomodulatory effects of acute morphine treatment in rats. *Journal Pharmacology Experimental* 1996;276:626-636.
34. De-Simoni MG, De-Luigi A, Gemma L, Sironi M, Manfredi A, Ghezzi P. Modulation of systemic interleukin-6 induction by central interleukin-1. *American Journal of Physiology* 1993;265:739-742.
35. Haas H, Felten D, Cohen N, Ader R, Felten S, Carlson S, et al. Central circuits involved in neural-immune interactions. In *Psychoneuroimmunology*. Ader R, Felten D, Cohen N, editors. New York (New York) USA: *Berlton Academic*, 1991:3-19.
36. Anonimo. Neuroimmunomodulation via limbic structures: The neuroanatomy of psychoimmunology. *Progress Neurobiology* 1997;51:195-222.
37. Sapolsky RM. Why zebras don't get ulcers?: An updated to stress, stress related diseases, and coping. New York (New York) USA: *Freeman*, 1998.
38. Friedman H, Klein TW, Friedman AI, editors. *Psychoneuroimmunology, stress, and infection*. Boca Raton (Florida) USA: *CRC Press*, 1996.
39. Wilder R. Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity. *Annual Review Immunology* 1995;13:307-338.
40. McLeod PJ, Moger WH, Ryon J, Gadbois S, Fentress JC. The relation between urinary cortisol levels and social behavior in captive timber wolves. *Canadian Journal of Zoology* 1996;74:209-216.
41. Oppermann MR, Bakken M. Effect of repeated blood sampling on plasma concentrations of cortisol and testosterone and on leukocyte number in Silver fox *Vixens (Vulpes vulpes)*. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. 1996;46:111-116.

42. Cleary JJ, Pankhurst NW; Battaglione SC. The effect of capture and handling stress on plasma steroid levels and gonadal condition in wild and farmed snapper *Pagrus auratus* (Sparidae). *Journal of the World Aquaculture Society* 2000;31:558-569.
43. Espelid S, Lokken GB, Steiro K, Bogwald J. Effects of cortisol and stress on the immune system in Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Fish and shellfish immunology* 1996;37:133
44. Caballero CS, Sumano LH, Tapia G, Ocampo CL. Vanil-mandelic acid as indicator of acute stress in cows at slaughter. *Journal of Applied Animal Research* 1998;14:187-191.
45. De-Villiers MS, Van-Jaarsveld AS, Meltzer-DGA; Richardson PRK. Social dynamics and the cortisol response to immobilization stress of the African wild dog (*Lycaon pictus*). *Hormones and Behavior* 1997;31:3-14.
46. Cataldi E, Di-Marco P, Mandich A, Cataudella S. Serum parameters of Adriatic sturgeon *Acipenser naccarii* (Pisces: Acipenseriformes): Effects of temperature and stress. *Comparative Biochemistry and Physiology* 1998;121:351-354.
47. Gregory LF, Gross TS, Bolten AB, Bjorndal KA, Guillette LJ. Plasma corticosterone concentrations associated with acute captivity stress in wild loggerhead sea turtles (*Caretta caretta*). *General and Comparative Endocrinology* 1996;104:312-320.
48. Marco I, Vinas L; Velarde R, Pastor J, Lavin S. The stress response to repeated capture in mouflon (*Ovis ammon*): physiological, hematological and biochemical parameters. *Journal of Veterinary Medicine: Series A* 1998;45: 243-25.
49. Ekkel ED, Kuypers AH, Counotee GH, Tielen MJ. The phytohaemagglutinin (PHA) skin test as an indicator of stress-induced changes in immune reactivity in pigs. *Veterinary Quarterly* 1995;17:143-146.
50. Spalding MG, Frederick PC, McGill HC, Bouton SN, Richey LJ, Schumacher IM, et al. Histologic, neurologic, and immunologic effects of methylmercury in captive great egrets. *Journal of Wildlife Diseases* 2000;36:423-435

51. Stead SK, Meltzer DGA, Palme R. The measurement of glucocorticoid concentrations in the serum and faeces of captive African elephants (*Loxodonta africana*) after ACTH stimulation. *Journal of the South African Veterinary Association* 2000;71:192-196.
52. Jurke MH, Czekala NM, Lindburg DG, Millard SE. Fecal corticoid metabolite measurement in the cheetah (*Acinonyx jubatus*). *Zoo Biology* 1997;16:133-147.
53. Harper JM, Austad SN. Fecal glucocorticoids: A noninvasive method of measuring adrenal activity in wild and captive rodents. *Physiological and Biochemical Zoology* 2000;73:12-22.
54. Wasser SK, Bevis K, King G. Noninvasive physiological measures of disturbance in the northern spotted owl. *Conservation Biology* 1997;11:1019-1022.
55. Caballero ChS. Contribución a la metodología para la caracterización del estrés en bovinos (tesis de maestría). México (DF) México. UNAM 1996.
56. FMVZ-UNAM. Curso Integral sobre estrés en animales domésticos. México (DF) México. *Departamento de Fisiología y Farmacología FMVZ-UNAM*, 1994.

Apéndice

Español	Inglés	Español	Inglés
ACTH	ACTH	Hormona adrenocorticotrópica	
CA	CA	Catecolaminas	
CRH, CRF	CRH, CRF	Hormona liberadora de corticotropina	Corticotrophin releasing hormone
CS	CS	Corticosteroides	
GAS	GAS	Síndrome general de adaptación	General adaptation syndrome
GnRH	GnRH	Hormona liberadora de gonadotropina	Gonadotropin releasing hormone
hGH	hGH	Hormona del crecimiento humano	Human growth hormone
HHa	HPA	Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal	Hypotalamic-pituitary-adrenal
HHG	HPG	hipotálamo-hipófisis-gonadal	Hypotalamic-pituitary-gonadal
GH	GH	Hormona del crecimiento	Growth hormone
IFN	IFN	Interferón	
Ig	Ig	Inmunoglobulinas	
IGF	IGF	Factor del crecimiento semejante a la insulina	Insulin like growth factor
mRNA	ARNm	Ácido ribonucleico mensajero	
MSH	MSH	Hormona estimulante del melanocito	
NK	NK	Células asesinas naturales	Natural killer cells
PHA	PHA	fitohemaglutinina	
PIV	VIP	Péptido intestinal vasoactivo	
POMC	POMC	Pro-opiomelanocortina	
PRL	PRL	Prolactina	
RIA	RIA	Ensayo radioinmunológico	Radioimmunologic Assay
SNA	ANS	Sistema nervioso autónomo	
SNC	CNS	Sistema Nervioso central	Central nervuos system
FNT	TNF	Factor de necrosis tumoral	
TRH, TRF	TRH, TRF	Hormona liberadora de tirotropina	Tirotropin releasing hormone
TSH	TSH	Hormona estimulante del tiroides	
pH	pH	Potencial de hidrogeniones	
Tc	Tc	Linfocitos T citotóxicos	
Th	Th	Linfocitos T cooperadores	T helpers cells