

## ESTRÉS – Su papel en la Cistitis Idiopática Felina (CIF) y formas de aliviarlo

### PUNTOS CLAVE

- Hay cada vez más datos que indican que el estrés desempeña un importante papel en la aparición de la CIF, debido a una atenuación de la respuesta al cortisol y a un aumento en la liberación de catecolaminas.
- El L-triptófano y el hidrolizado de proteína láctea han demostrado reducir los comportamientos relacionados con el estrés y la ansiedad en los gatos, y pueden ser útiles en el manejo de la CIF.

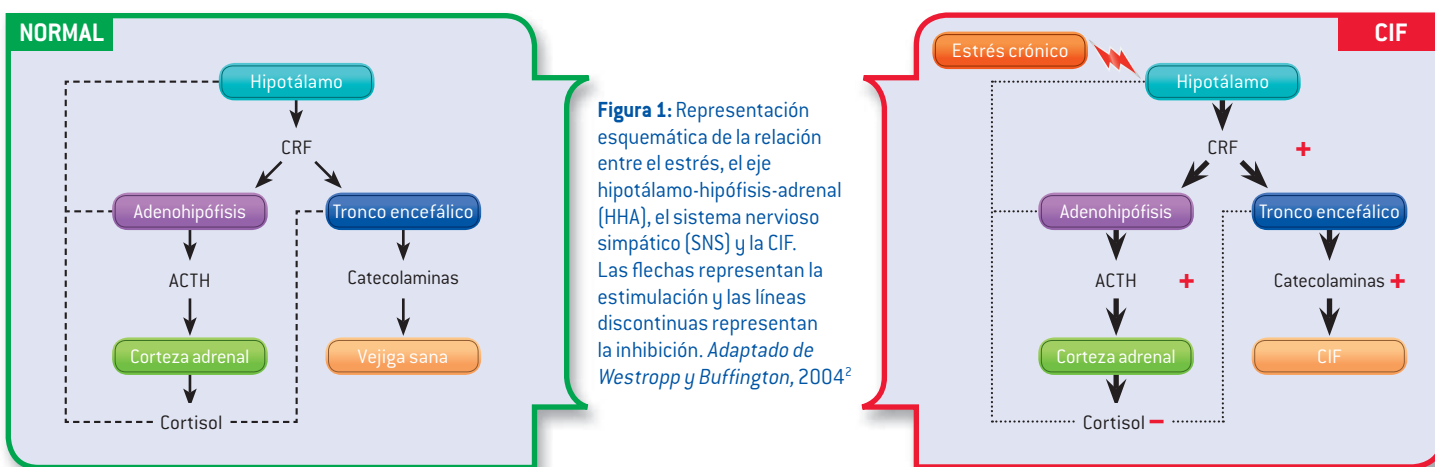
### INTRODUCCIÓN

Las evidencias publicadas hasta la fecha indican que el estrés (definido como «la respuesta inespecífica del organismo ante una demanda recibida»<sup>1</sup>) está implicado en la patogénesis de la Cistitis Idiopática Felina (CIF). Según una teoría al respecto propuesta por investigadores de la Universidad Estatal de Ohio,<sup>2</sup> el estrés crónico en los gatos produce trastornos en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal que inducen un incremento del flujo simpático eferente, que a su vez da lugar a un aumento de la estimulación sensitiva y de la permeabilidad de la vejiga en los gatos afectados (figura 1). De hecho, en comparación con los gatos sanos, en los gatos con CIF:

- Se han observado concentraciones más elevadas de CRF (factor liberador de corticotropina) en el líquido cefalorraquídeo.<sup>3</sup>
- Tras una inyección de CRF, la respuesta plasmática de la ACTH (hormona adenocorticotropa) fue mayor y la del cortisol fue menor.<sup>4</sup>
- Las glándulas adrenales tenían menor tamaño.<sup>5</sup>
- Se observaron concentraciones plasmáticas más elevadas de catecolaminas y una mayor permeabilidad de la vejiga.<sup>6</sup>

Así pues, además del manejo nutricional de la CIF con alimentos enriquecidos con ácidos grasos omega-3 de aceite de pescado y antioxidantes, que han probado clínicamente que reducen la recurrencia de los episodios de CIF,<sup>7</sup> las intervenciones para reducir el estrés o la ansiedad en los gatos con CIF parecen justificadas. Se ha demostrado que el enriquecimiento ambiental reduce significativamente los signos de cistitis y de ansiedad en los gatos con CIF.<sup>8</sup>

Son conocidos los efectos beneficiosos de una serie de nutrientes, en especial los del L-triptófano (un aminoácido esencial neutro de cadena larga) y los del hidrolizado de proteína láctea (también llamado caseína hidrolizada o alfa-casozepina), sobre los comportamientos asociados con la ansiedad y el estrés en distintos mamíferos, incluidos los gatos.



**Figura 1:** Representación esquemática de la relación entre el estrés, el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), el sistema nervioso simpático (SNS) y la CIF. Las flechas representan la estimulación y las líneas discontinuas representan la inhibición. Adaptado de Westropp y Buffington, 2004<sup>2</sup>

El L-triptófano es un precursor de la serotonina. La serotonina no puede atravesar la barrera hematoencefálica, de ahí la importancia de incorporar la cantidad adecuada de L-triptófano en la dieta para facilitar la síntesis de serotonina en el cerebro. En el sistema nervioso central, la serotonina influye sobre el humor, la sensación de saciedad, la cognición y la capacidad de aprendizaje. El aumento de las concentraciones de serotonina se ha asociado a una sensación de felicidad y a una reducción de la ansiedad en modelos humanos y animales.<sup>9</sup>

El hidrolizado de proteína láctea (caseína hidrolizada, formada mediante hidrólisis con tripsina) se ha asociado con un alivio significativo del estrés en modelos de ansiedad en humanos y roedores. Se desconoce el mecanismo exacto de este efecto ansiolítico, aunque podría estar mediado por el complejo receptor del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) y las benzodiazepinas.<sup>10</sup>

## EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON L-TRIPTÓFANO EN GATOS QUE CONVIVEN CON OTROS GATOS Y MUESTRAN CONDUCTAS ASOCIADAS AL ESTRÉS<sup>11</sup>

Pereira, CG.; Fragoso, S.; Pires, E. British Small Animal Veterinary Association, abril de 2010 [Resumen]

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio aleatorio, controlado con placebo y doble ciego con 25 gatos (edad media de 8 años; 10 machos y 15 hembras) que vivían en hogares con varios gatos, llevado a cabo para evaluar el efecto de la suplementación con L-triptófano sobre los signos de ansiedad y los trastornos relacionados con el estrés.

Los gatos se sometieron a una exploración física antes de su inclusión y al término del estudio. La conducta de los gatos fue estudiada por un observador con la formación adecuada durante 10 minutos al día (5 días a la semana) a lo largo de 3,5 meses. Las primeras 2 semanas de observación tenían por objeto que los gatos se acostumbrasen a la presencia del observador. Durante las 4 semanas de observación posteriores, los gatos no recibieron suplementación alguna para establecer los valores iniciales de referencia. A partir de la semana 7, los gatos fueron asignados aleatoriamente al grupo que recibiría un suplemento de L-triptófano (12,5 mg/kg de peso corporal) o al grupo que recibiría un placebo, ambos administrados a diario con su alimento habitual. La observación de la conducta se prolongó durante las 8 semanas siguientes.

### RESULTADOS

Los gatos del grupo que recibió la suplementación de L-triptófano mostraron una reducción significativa de los comportamientos asociados con el estrés y la ansiedad (como conductas estereotipadas y agonísticas) en comparación con el grupo placebo ( $p < 0,05$  en cada caso).

### CONCLUSIONES Y RELEVANCIA CLÍNICA

La suplementación con L-triptófano en gatos que conviven con otros gatos puede ser un complemento beneficioso para reducir los signos de estrés y ansiedad y mejorar el bienestar de la mascota.



## EFFECTO DE ALFA-CASOZEPINA (ZYLKENE) SOBRE LA ANSIEDAD EN LOS GATOS<sup>12</sup>

Beata, C.; Beaumont-Graff, E.; Coll, V.; et al. *J Vet Behavior* 2007; 2: 40–46.

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, llevado a cabo para evaluar la eficacia de la administración oral de alfa-casozepina como ansiolítico en los gatos.

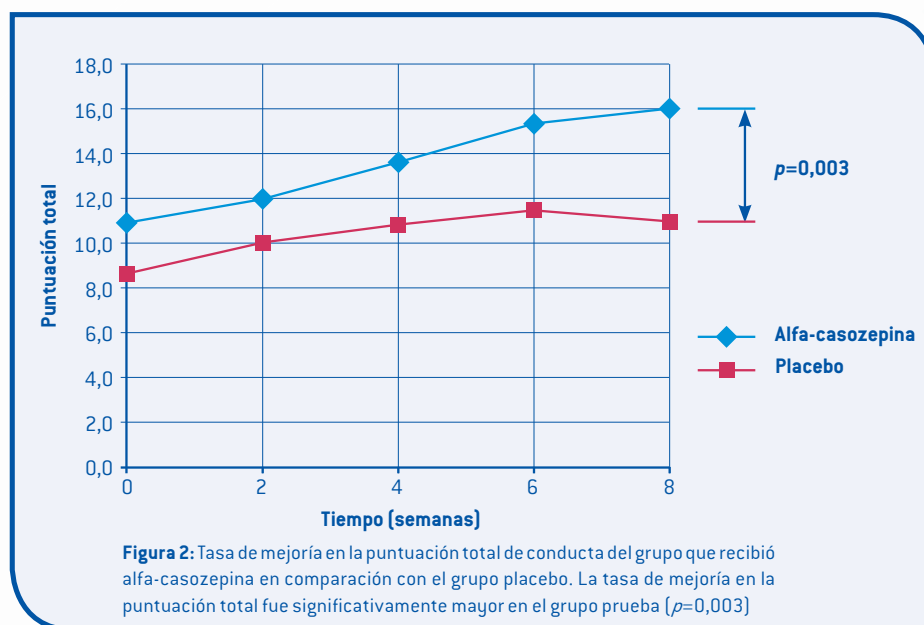
La ansiedad de los gatos se evaluó mediante una escala emocional felina validada. Los propietarios evaluaron cinco conductas en una escala de 0 a 5 (en la que el 0 correspondía a una conducta indicativa de un alto grado de ansiedad y el 5 a un bajo grado de ansiedad). Se incluyeron en el estudio a los gatos que obtuvieron una puntuación total <15 en la evaluación inicial o cero puntos en cualquiera de las conductas. Por otra parte, los propietarios valoraron subjetivamente la presencia o ausencia de mejoría.

Los 34 gatos que participaron en el estudio (21 hembras y 13 machos) fueron asignados aleatoriamente al grupo de prueba o al grupo placebo. El grupo de prueba recibió 15 mg/kg de peso corporal de alfa-casozepina por vía oral una vez al día. Cada gato se sometió a 5 evaluaciones. Las evaluaciones se llevaron a cabo en el hospital al inicio del estudio y en las semanas 4 y 8. Las evaluaciones telefónicas tuvieron lugar en las semanas 2 y 6.

En cada evaluación se examinaron tres categorías distintas: la puntuación total, el número de conductas con 0 puntos y la valoración subjetiva del cambio por parte del propietario. El resultado positivo en las tres categorías se definió como una puntuación total objetiva de  $\geq 16$ , la ausencia de conductas con puntuación igual a cero y una puntuación de  $\geq 6/10$  en la valoración subjetiva del propietario. El tratamiento se consideró satisfactorio si se cumplían los criterios para un resultado positivo tanto en la puntuación global objetiva como en la valoración subjetiva en la semana 8.

### RESULTADOS

No existían diferencias significativas entre ambos grupos al inicio del estudio. En la semana 8, 10/17 gatos (59%) del grupo prueba y 4/17 (23%) del grupo placebo presentaron una respuesta satisfactoria, una diferencia que se consideró estadísticamente significativa ( $p=0,02$ ). Por otra parte, la tasa de mejoría en la puntuación total a lo largo del tiempo fue significativamente mayor en el grupo que recibió alfa-casozepina que en el grupo placebo (figura 2).



### CONCLUSIONES Y RELEVANCIA CLÍNICA

El estudio proporciona evidencia científica de grado 1 que avala la eficacia de la alfa-casozepina en el manejo de los gatos con conductas atribuibles a un entorno social estresante.

### RESUMEN DE LA INFORMACIÓN CIENTÍFICA

Se cree que el estrés juega un importante papel en la aparición de la CIF, y se recomienda reducirlo como parte esencial del manejo multimodal en los gatos afectados. El L-triptófano y el hidrolizado de proteína láctea han demostrado reducir los signos de ansiedad y estrés, y pueden ser beneficiosos para los gatos con CIF. Los alimentos que contienen estos ingredientes para ayudar a controlar el estrés, como Prescription Diet™ c/d™ Feline Urinary Stress, pueden tener un papel destacado en el manejo de los gatos con CIF.

## REFERENCIAS

1. Selye, H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature* 1936;138:32.
2. Westropp, JL. y Buffington, CAT. Feline idiopathic cystitis: Current understanding of pathophysiology and management. *Vet Clin N Am Small Anim Pract* 2004; 34:1043–55.
3. Westropp, JL. y Buffington, CAT. Cerebrospinal fluid corticotrophin releasing factor and catecholamine concentrations in healthy cats and in cats with interstitial cystitis. Resumen presentado en el congreso de 2003 de la Interstitial Cystitis Association.
4. Westropp, JL. y Buffington, CAT. Effect of corticotrophin releasing factor (CRF) antagonist on hypothalamo-pituitary-adrenal activation in response to CRF in cats with interstitial cystitis. Resumen presentado en el congreso de 2003 de la Interstitial Cystitis Association.
5. Westropp, JL.; Welk, KA.; Buffington, CAT. Small adrenal glands in cats with feline interstitial cystitis. *J Urol* 2003; 170:2494–7.
6. Westropp, JL.; Kass, PH.; Buffington, CA. Evaluation of the effects of stress in cats with idiopathic cystitis. *Am J Vet Res* 2006; 67:731–6.
7. Kruger, JM.; Lulich, JP.; Merrills, J.; *et al.* A year-long prospective randomized, double-masked study of nutrition on feline idiopathic cystitis. *Actas ACVIM Forum* 2013 [Resumen].
8. Buffington, CAT.; Westropp, JL.; Chew, DT.; *et al.* Clinical evaluation of multimodal environmental modification (MEMO) in the management of cats with idiopathic cystitis. *JFMS* 2006; 8:261–8.
9. Zhou, J. *et al.* Activation of postsynaptic 5-HT1A receptors improve stress adaptation. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013 Nov 21. [Publicación electrónica antes de la impreza].
10. Miclo, L.; Perrin, E.; Driou, A.; *et al.* Characterization of alpha-casozepine, a tryptic peptide from bovine alpha-s1-casein with benzodiazepine-like activity. *FASEB Journal*. 2001;10:1780–2.
11. Pereira, GG.; Fragoso, S.; Pires, E. Effect of dietary intake of L-Tryptophan supplementation on multi-housed cats presenting stress related behaviors. British Small Animal Veterinary Association, abril de 2010 [Resumen].
12. Beata, C.; Beaumont-Graff, E.; Coll, V.; *et al.* Effect of alpha-casozepine (Zylkene) on anxiety in cats. *J Vet Behavior* 2007; 2:40–6.