

MÓDULO I

Conceptos generales
sobre la neurobiología del estrés

1.1. Introducción

A lo largo de la evolución, la supervivencia ha sido una prioridad para todos los organismos vivos que deben enfrentar un entorno que cambia constantemente y al cual deben adaptarse para sobrevivir.

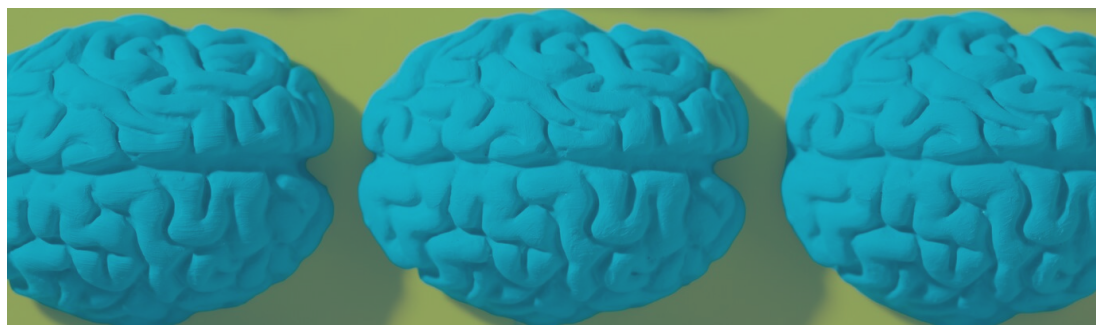
El ser humano cuenta con múltiples mecanismos para hacer frente a estos desafíos. De allí, que la llamada “**respuesta al estrés**” represente una reacción compleja que nos permite hacer frente a situaciones adversas con los ajustes necesarios para que todos los sistemas del cuerpo funcionen de forma adecuada.

El estrés es un tema sustancial para la neurociencia básica y clínica, que se inicia con los estudios históricos fundacionales de Walter Cannon (1936) y Hans Selye (1956), cuando **el concepto de estrés surge desde una perspectiva biológica y adaptativa**. Actualmente, el conocimiento sobre el estrés se ha ampliado con la inclusión de algunas estructuras cerebrales que, en su conjunto, son capaces de “detectar” las diversas situaciones que se deben afrontar en la vida cotidiana, “interpretarlas” como amenazas reales o potenciales y “actuar” en consecuencia.

Diferentes tipos de factores estresantes involucran distintas redes cerebrales, lo que requiere un delicado **procesamiento neuroanatómico y funcional**. Esta integración de información del propio factor estresante producirá una **rápida activación del eje simpático-adrenomedular (*sympathoadrenal medullary axis*, SAM, en inglés) y del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (*hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis*, HHA, en inglés), los dos componentes principales implicados en la respuesta al estrés**. Profundizaremos más sobre estos a lo largo del módulo.

Ahora, la complejidad de la respuesta al estrés no se limita a la neuroanatomía o a los mediadores de los ejes SAM y HHA, sino que también **depende del momento y del tiempo de exposición al factor estresante**, además de sus consecuencias a corto y/o a largo plazo.

La identificación de los circuitos neuronales del estrés, así como su interacción con las moléculas mediadoras a lo largo del tiempo, es fundamental para comprender las respuestas fisiológicas y comportamentales y sus implicaciones para la salud física y mental.



1.2. Conceptos generales sobre la neurobiología del estrés

Un nudo en el estómago antes de hablar en público; enfermarse después de varios exámenes; síntomas de depresión tras un evento emocional; irregularidades en la menstruación tras un período de tensión en el trabajo; problemas para recordar algunas cosas cuando no dormimos bien. Son situaciones que casi todos hemos vivido, seguro te resultan familiares... Entonces, ¿es esto estrés? ¿Qué es el estrés? Veamos.

1.2.1. Definición de estrés y estresores

El cerebro como órgano clave de la respuesta al estrés

La respuesta al estrés engloba un sistema sofisticado, eficiente y sostenido en el proceso evolutivo que regula el aprendizaje, los recuerdos y la toma de decisiones estratégicas en varias áreas del **Sistema Nervioso Central (SNC)**.

McEwen [2000] define al estrés como una **amenaza real o supuesta a la integridad fisiológica o psicológica de un individuo que resulta en una respuesta fisiológica y/o conductual**.

La etapa inicial en la reacción al estrés es la presencia de un factor estresante. Es decir, cuando un escenario se considera peligroso, el cerebro activa varios circuitos neuronales para mantener la integridad fisiológica incluso en las circunstancias más extremas.

Hay que destacar que **las diversas tensiones físicas y psicológicas activan diferentes redes neuronales y funciones celulares, lo que deja diferentes “huellas” en el cerebro**. Es por ello que estresores físicos, como una hemorragia o una enfermedad, son estímulos que provocan genuinas anomalías fisiológicas que superan al individuo. Mientras que, condiciones psicosociales, tales como señales ambientales aversivas (huracanes, guerras) o la incapacidad para satisfacer impulsos internos (conflictos familiares), son estímulos que se perciben como una condición anticipatoria.

Como resultado, los estímulos físicos y psicológicos son analizados por distintos circuitos cerebrales, aunque en algunos casos pueden “cruzarse”, y la respuesta al estrés se desencadenará de manera coordinada independientemente de cómo se procese el factor estresante.

Para McEwen [2007] el cerebro es el órgano clave de la respuesta al estrés porque determina lo que es amenazante y, por tanto, potencialmente estresante, así como las respuestas fisiológicas y conductuales que pueden ser adaptativas o dañinas. El autor sostiene, además, que **“el cerebro es un órgano blanco del estrés”**.

1.2.2. Estresores físicos

Los estresores físicos son analizados principalmente por el **tronco del encéfalo**¹ y el **hipotálamo**² y con frecuencia requieren de una respuesta inmediata del cuerpo.

El hipotálamo se comunica con el resto del cuerpo a través del **sistema nervioso autónomo (SNA)**, cuyos dos componentes, el **sistema nervioso simpático (SNS)** y el **sistema nervioso parasimpático (SNP)** tienen funciones, casi siempre, opuestas.

Por un lado, el SNS trabaja como el acelerador de un coche, desencadena la respuesta de “lucha o huida”, proporcionando al cuerpo una explosión de energía para que pueda responder a los peligros percibidos. Por otro lado, el SNP actúa como un freno, promueve la respuesta de “conservar y restablecer” que calma al cuerpo una vez pasado el peligro.

Es por ello que, **en la primera etapa de la respuesta al estrés, se activa el SNS para liberar rápidamente a la circulación sanguínea adrenalina de las glándulas suprarrenales**, ubicadas por encima de cada riñón. A medida que la adrenalina circula por el cuerpo, provoca una serie de cambios fisiológicos que facilitan el movimiento estratégico necesario para superar la adversidad en las primeras etapas del período traumático (Figura 1.)

¹ El sistema nervioso central está formado por el encéfalo [cerebro] y la médula espinal. En la cultura popular el término “cerebro” se usa para referirse al “encéfalo”, aunque el cerebro es solo una parte del encéfalo que está dividido en el cerebro, el tronco encefálico y el cerebelo.

El tronco encefálico es la ruta de comunicación entre el cerebro y la médula espinal, siendo esencial para la supervivencia dado que regula funciones básicas como respirar, deglutir, ciclo del sueño, entre otras. También actúa como una autopista tanto para las señales sensoriales que viajan al encéfalo como para las señales motoras que van en dirección inversa.

² El hipotálamo es una pequeña área localizada en la base del cerebro, que cumple varias funciones regulatorias [temperatura corporal, frecuencia cardíaca, sed y hambre, presión arterial, etc.] Además, libera ciertas hormonas que desencadenan la producción de otras hormonas en todo el cuerpo.

Sistema parasimpático

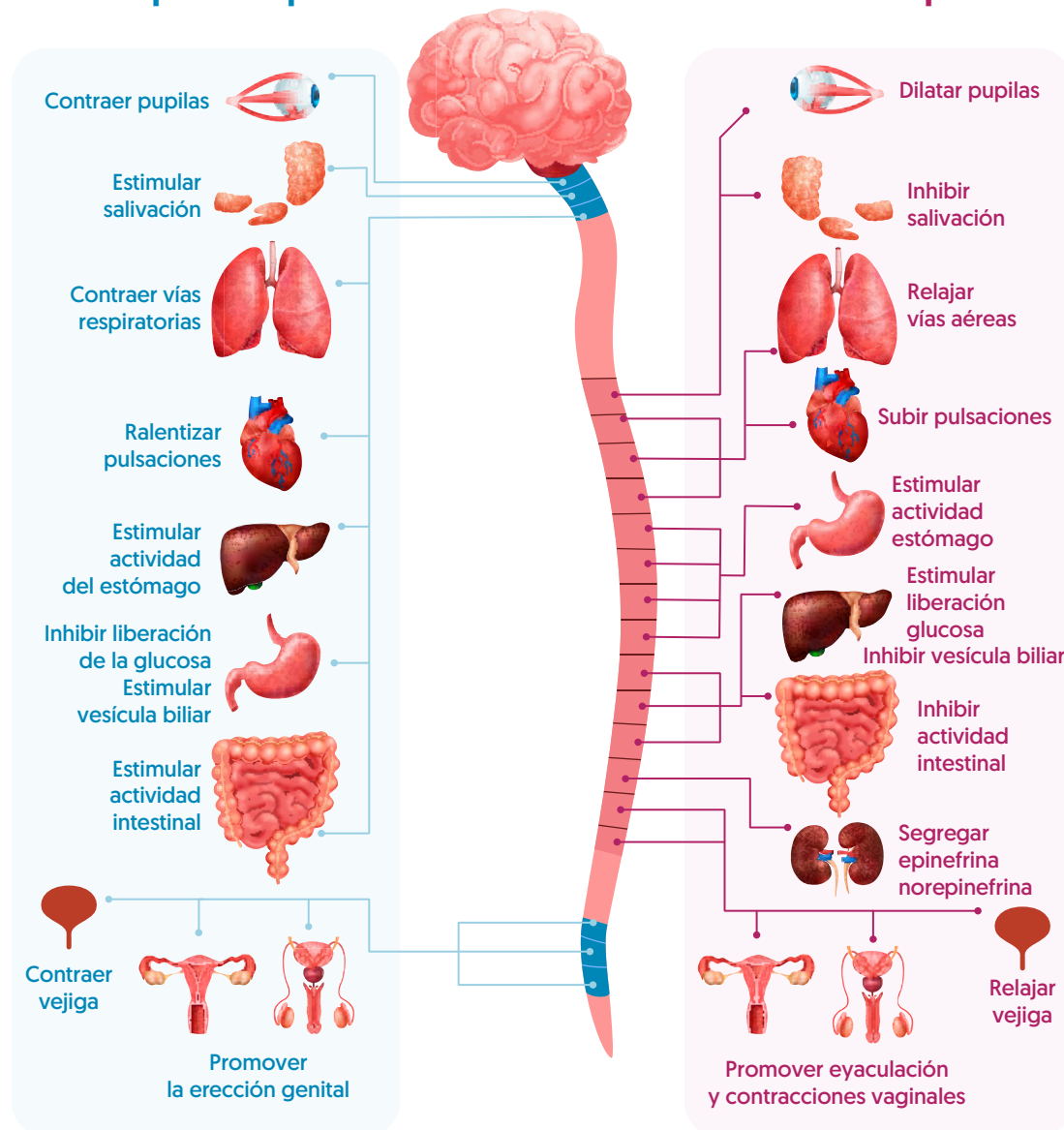


Figura 1. *El Sistema Nervioso Autónomo*. Imagen de: Hernández Stender [2021]. Recuperado de: www.salutecca.com

A continuación, y de manera coordinada, se desencadena la **activación del eje HHA** con la consecuente liberación de cortisol. Este proceso es algo más lento, ya que requiere de la síntesis en las glándulas suprarrenales del glucocorticoide: **cortisol**. El resultado es una intensa y prolongada reacción con respuestas más duraderas [Figura 2.]

Es una visión de conjunto, cuando el cerebro reconoce o interpreta un factor estresante real a través de señales (como dolor, ruidos, olores, procesos inflamatorios y otros), se estimulan áreas cerebrales que inducen una respuesta rápida del sistema SNS y del eje HHA [Ulrich-Lai & Herman, 2009].

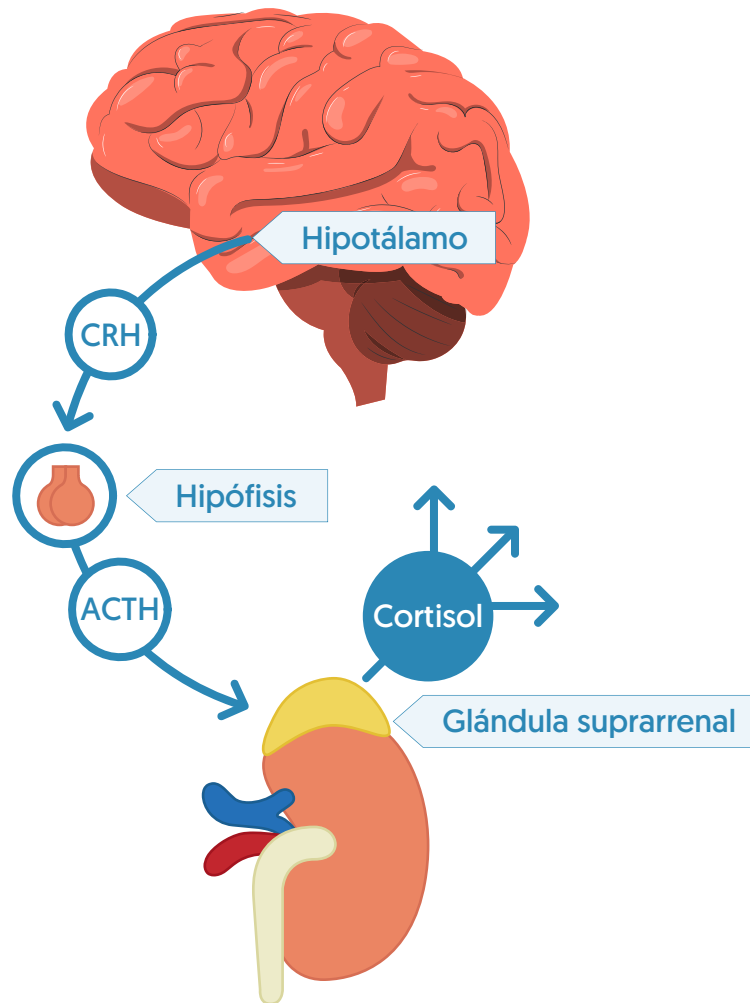


Figura 2. Organización del eje Hipotalámico-Hipofisario-Adrenal (HHA).

Además, otras regiones del cerebro desempeñan un papel en la evaluación de los estresores físicos. En particular, estructuras de regiones límbicas y de la corteza prefrontal que se definirán y analizarán más adelante.

1.2.3. Estresores psicológicos

Cuando hablamos de la reacción al estrés, se puntualizó la **presencia imaginaria o anticipatoria de un factor estresante**. Como una manera de ejemplificar los estresores psicológicos los podríamos dividir en 4 categorías:

- **Cambios personales**, como la muerte de un ser querido, perder el trabajo, mudarse de ciudad o de país, casamiento, divorcio, un primer hijo/a, etc. todas situaciones que cambian de manera significativa la vida y que se pueden considerar riesgos relativos que facilitan el desarrollo de enfermedades asociadas al estrés.
- **Eventos catastróficos** de gran escala, tales como huracanes, inundaciones, incendios, guerras o pandemias, como el reciente COVID-19, todas situaciones impredecibles.

- **Eventos sorprendidos** y cotidianos, como largas esperas en un banco o la rotura de un neumático u olvidar las llaves o correos spam. A estas pequeñas molestias diarias, le debemos agregar expectativas que no son bien comunicadas entre jefe/empleado o entre la pareja, o la incapacidad para dejar ir una meta inalcanzable, o problemas económicos. Aunque estos estresores no son tan obvios porque no comprometen la supervivencia, son considerados formas significativas de estrés.
- **Estresores ambientales**, que no son individuales sino globales, pero están incluidos en nuestro entorno, tales como polución, smog, ruidos, aglomeración, etc. Percibidos físicamente pero que no parecen ser urgentes, son difíciles de controlar e impactan en la vida diaria sin una percepción real de su ocurrencia.

Así, es mucho más probable que los estresores físicamente desafiantes provoquen reacciones de estrés autonómico, mientras que estresores que no pueden ser controlados o socialmente amenazantes induzcan reacciones de estrés, tanto físico como cognitivo [Doewes et al., 2021].

La Figura 3. es una descripción general del sistema de respuesta al estrés conceptualizado en la revisión de Godoy et al. [2018].



Figura 3. Sistema de respuesta al estrés.

1.3. Mecanismos biológicos clave de la respuesta de estrés

1.3.1. La respuesta al estrés

Suena la alarma

Cuando un individuo se siente repentinamente amenazado o asustado, **la amígdala cerebral, recibe las señales de peligro potencial y se ocupa de desarrollar una serie de reacciones que ayudan a la autoprotección.** Las amígdalas son estructuras pequeñas, con forma de almendra que se localizan en lo profundo de los lóbulos temporales del cerebro, una en cada hemisferio. Son parte del sistema límbico³ (Figura 4.) y su principal función es el procesamiento de reacciones emocionales fundamentales para la supervivencia.

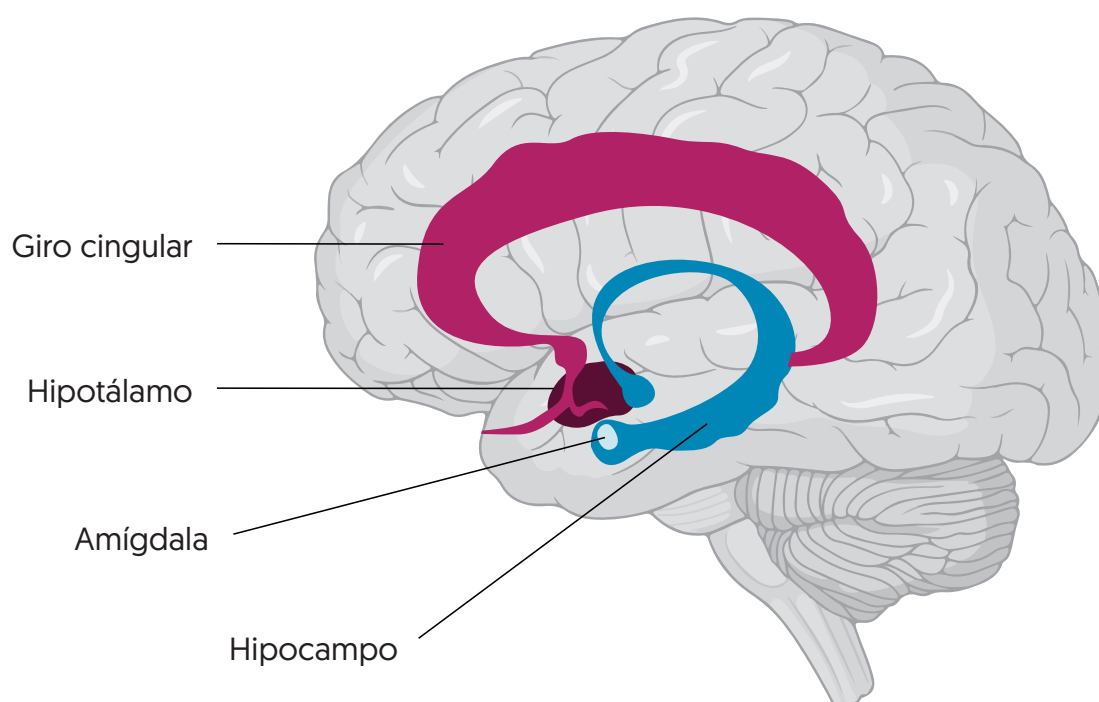


Figura 4. *Sistema límbico: la parte emocional del cerebro.*

³ El sistema límbico es la parte del cerebro que controla las respuestas conductuales y emocionales, especialmente cuando se trata de comportamientos necesarios para la supervivencia: alimentación, reproducción y respuestas de lucha o huida. Se localiza debajo de la corteza cerebral. Comprende varias estructuras: tálamo, hipotálamo, ganglios basales, hipocampo y amígdala.

La amígdala activa, vía el hipotálamo, al eje SAM, lo que provoca, como se indicó anteriormente, la liberación de adrenalina de las glándulas suprarrenales. Como resultado, las pupilas se dilatan para permitir que, entre más luz, el corazón late más rápido de lo normal, impulsando sangre a los músculos, al corazón y a otros órganos vitales. La frecuencia del pulso y la presión arterial aumentan, y la respiración se acelera.

Las pequeñas vías respiratorias de los pulmones se abren de par en par para que aumente la absorción de oxígeno que será enviado al cerebro. La vista, el oído y otros sentidos se agudizan, lo que aumenta el estado de alerta y la respuesta de “**lucha o huida**”.

Mientras tanto, la **adrenalina** desencadena la liberación de azúcar en sangre [glucosa] y de grasas de los lugares de almacenamiento temporal del cuerpo. Estos nutrientes inundan el torrente sanguíneo y suministran energía a todas las partes del cuerpo (Ver Figura 1. como referencia).

Junto a esta respuesta, la percepción del evento estresante por la amígdala cerebral estimula un **núcleo**⁴, particular del hipotálamo, el núcleo paraventricular (NPV), para inducir la liberación de una hormona llamada corticotropina [*corticotropin-releasing hormone*, CRH, en inglés]. La CRH llega por sangre a la glándula hipofisaria, localizada en la base del cerebro, para estimular la liberación de la hormona adrenocorticotrópica [*adrenocorticotropic hormone*, ACTH, en inglés].

La ACTH viaja a través del sistema circulatorio hasta la corteza suprarrenal donde estimula la producción del glucocorticoide cortisol, la conocida “hormona del estrés” (Figura 4.).

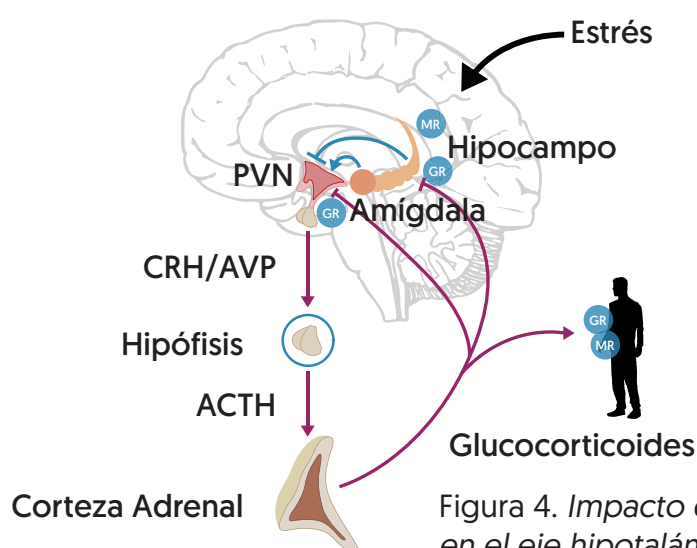


Figura 4. Impacto del estrés en el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal.

⁴ Núcleo: Conjunto de cuerpos [somatos] de neuronas con límites bien definidos y normalmente con una significación funcional definida. Esto no quiere decir que todas las neuronas que constituyen el núcleo en cuestión sean del mismo tipo y utilicen el mismo neurotransmisor.

Una de las funciones centrales del cortisol es aumentar el acceso a las reservas de energía, y facilitar la movilización de proteínas y grasas. Por tanto, cuando un individuo experimenta estrés, la liberación de cortisol facilita la producción de glucosa para ser utilizada tanto por el músculo como por el cerebro [Herman et al., 2016].

1.3.2. La dinámica del cortisol y la desregulación del eje HHA por los efectos del estrés

El cortisol presenta un ritmo circadiano (ciclo de 24 horas) característico, con períodos sueño- vigilia estables. Esto significa que, **en condiciones normales, los niveles de cortisol en sangre son más altos al despertar y declinan durante el día, hasta llegar a un mínimo durante la primera y segunda horas del sueño.** Luego, los niveles suben de forma gradual en las fases ulteriores del sueño para volver a un máximo al despertar. Este ritmo es modulado por los ciclos de luz/oscuridad, la actividad física, la dieta, la ingesta de fármacos y el estrés [Thau et al., 2022].

El **cortisol** tiene, además, muchas otras funciones en el organismo, tales como **regular el metabolismo, la respuesta inflamatoria, la función inmune y la conducta para ayudar al organismo a afrontar el estrés.**

A nivel celular, las acciones de los glucocorticoides están mediadas por dos proteínas receptoras intracelulares, el receptor de glucocorticoides [glucocorticoid receptors, GR, en inglés] y el receptor de mineralocorticoides [mineralocorticoid receptors, MR, en inglés]. **Para ejercer sus funciones, el cortisol interactúa con ambos tipos de receptores, GR y MR,** localizados en casi todos los tejidos corporales y en varias áreas cerebrales [Nicolaidis, 2020].

Al igual que otros aspectos del sistema endócrino, el eje HHA está regulado por un sistema de retroalimentación negativa. Tanto las neuronas del hipotálamo como las de la hipófisis expresan estos receptores específicos para cortisol, lo que les permite detectar los cambios en los niveles de la hormona. Por ejemplo, la secreción de cortisol se inhibirá cuando los niveles circulantes aumentan o se estimulará cuando los niveles disminuyan (Ver como referencia la Figura 4.).

Sin embargo, si el eje HHA se activa repetidamente se desregula, la síntesis y la liberación de cortisol aumentan y se mantienen elevadas, exponiendo así a los tejidos corporales y al cerebro a concentraciones excesivas de la hormona. Con el tiempo, dicha activación repetitiva daña a los tejidos corporales y a las células nerviosas, y puede contribuir al desarrollo de diversas patologías y trastornos neurológicos y mentales.

1.4. Otros mediadores neuroendocrinos y hormonales del sistema de estrés

Además de los efectos nocivos inducidos por el cortisol elevado, **el estrés crónico puede causar un desbalance en los circuitos neuronales que intervienen en la cognición, la toma de decisiones, el estado de ánimo y afectar la fisiología sistémica neuroendocrina, autonómica, inmune y metabólica** a través de distintos mediadores.

Para Joëls y Baram (2009) se liberan diversas sustancias en respuesta al estrés que influyen en distintos circuitos neuronales, aunque las ventajas funcionales de tener tal diversidad de mediadores del estrés aún no están claras. Cada mediador del estrés, ya sea neurotransmisores, neuropéptidos o esteroides tienen nichos espaciales y temporales específicos, aunque sus efectos sobre la función neuronal y la plasticidad están integrados, y la evidencia emergente sugiere que son una "sinfonía" orquestada que permite respuestas afinadas a los diversos desafíos.

Estos son algunos ejemplos:

Cuando los niveles de cortisol se mantienen elevados aumenta el **glutamato**, un neurotransmisor excitatorio, lo que genera radicales libres, que son tóxicos para las células del cerebro [Popoli et al., 2011].

Las **neurotrofinas** son una familia de proteínas fundamentales para la supervivencia, crecimiento y correcto funcionamiento de las células nerviosas. Un miembro de esta familia, el factor neurotrófico derivado del cerebro [The Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF, en inglés] es muy abundante en el cerebro. BDNF ha sido muy estudiado en su relación con el estrés, tanto agudo como crónico.

El **estrés agudo** se asocia con aumento del BDNF, lo que aumenta la capacidad de respuesta frente al evento aversivo; mientras que, en situaciones de estrés crónico, los niveles altos de cortisol producen una marcada disminución de esta neurotrofina lo que contribuye, junto a otras variables, a la falta de adaptación al estrés [Linz et al., 2019].

Por su parte, el **estrés crónico** también reduce los niveles de sustancias químicas del cerebro que modulan la cognición y el estado de ánimo, entre ellas los neurotransmisores serotonina y dopamina. La serotonina es un importante modulador del estado de ánimo y el bienestar, mientras que la dopamina está involucrada en el sistema de placer/recompensa del organismo.

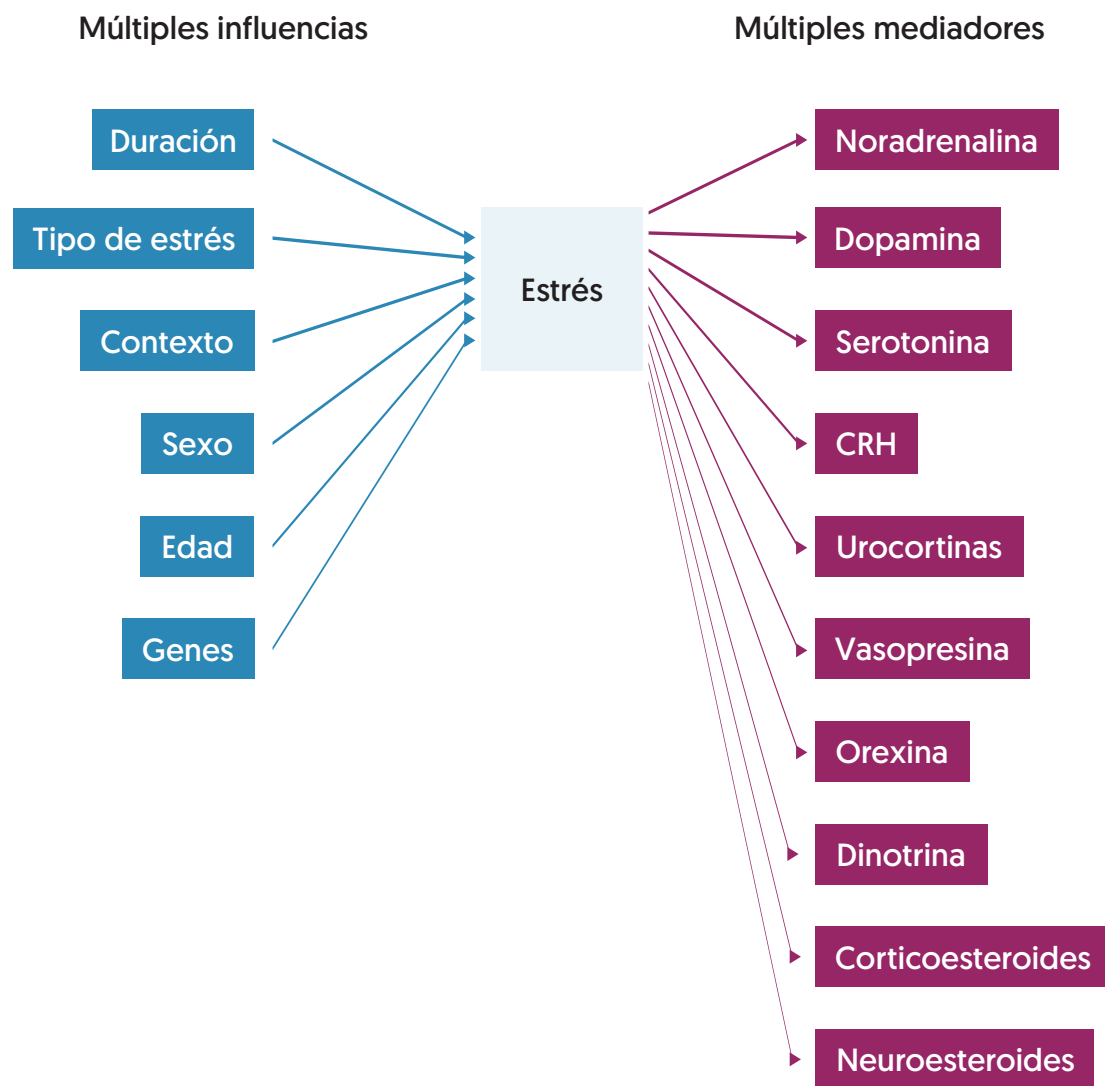


Figura 5.