

Neuroanatomía del estrés

Beatriz Gómez González, Alfonso Escobar.

RESUMEN

El estrés constituye un problema de salud pública importante ya que afecta significativamente a un gran número de personas en el mundo actual. El hecho de que el estrés se haya incorporado al estudio de la homeostasis se debe a Walter B. Cannon (1920) y a Hans Selye (1936). El concepto de estrés se define como una perturbación de la homeostasis e incluye el estresor, la respuesta al estresor y los cambios fisiológicos entre el estresor y la reacción corporal. Los estresores, externos o internos, pueden actuar de manera aguda o crónica aunque también se pueden generar internamente como parte de la función mental y la intensidad de sus efectos depende de la experiencia individual. Si el estrés es incontrolable genera patologías físicas y psicológicas. A Cannon se debe la descripción de la "reacción de alarma" (descarga de adrenalina) que hace frente al estresor y tiende a mantener el equilibrio orgánico; pero fue Selye quien describió el "síndrome general de adaptación" (descarga de glucocorticoides) en tres etapas, fase de alarma, fase de resistencia o adaptación y fase de desgaste. La respuesta al estrés incluye la activación de los sistemas nervioso autónomo, endócrino e inmune, junto con los neurotransmisores correspondientes y algunas hormonas como la prolactina, el glucagón, la arginina-vasopresina, la somatostatina, las endorfinas y encefalinas, la oxitocina, la colecistoquinina, la galanina, el péptido vasoactivo intestinal, la angiotensina II y la neurotensina. La respuesta al estrés incluye también componentes cognoscitivo-conductuales como la memoria y la sensor-percepción, junto con la vigilancia, la atención selectiva, cambios en el talante y decremento en la percepción del dolor. La respuesta al estrés se efectúa en el SNC por medio de la participación del SNA y de las vías sensoriales específicas y de esa manera se logran las respuestas conductuales complejas que la caracterizan. Tanto el SNC como el periférico participan con puertas de entrada, centros evaluadores y puertas de salida, para los estímulos estresores; incluye al sistema límbico y al eje hipotálamo-hipófisis-glándulas suprarrenales; éste último actúa por medio de la hormona liberadora de la corticotrofina (CRH), el ACTH y el cortisol respectivamente. Gracias al efecto que ejerce sobre diversas regiones del SNC, la CRH actúa como neuromodulador en las respuestas límbicas, neocorticales y autónomas al estrés. Otra importante estructura que también participa en las respuestas conductual y autónoma al estrés es el haz longitudinal dorsal que interconecta con los núcleos motor dorsal del vago, dorsal de la calota y sustancia gris periacueductal, para las neuronas preganglionares parasimpáticas, y la formación reticular bulbar que conecta con las neuronas simpáticas preganglionares y motoneuronas alfa en la médula espinal. Esas estructuras participan en la interpretación de los estresores ambientales y generan el complejo conductual asociadas al núcleo sensorial del nervio vago, locus coeruleus, y otros núcleos mesencefálicos y pontinos, tales como la sustancia gris periacueductal y los núcleos del rafé, así como los órganos circunventriculares. Finalmente, hay también modulación límbica, inhibitoria o excitatoria, que se lleva a cabo en el hipocampo, núcleos septales, corteza prefrontal y amígdala durante el estrés, y se asocia con la activación de las complicadas vías dopaminérgicas, serotoninérgicas, colinérgicas, glutamatérgicas y GABAérgicas que interconectan con el sistema límbico.

Palabras clave: Homeostasis, reacción de alarma, síndrome general de adaptación, eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

Rev Mex Neuroci 2002; 3(5): 273-282

Neuroanatomy of stress

ABSTRACT

Stress is a common occurrence for many people and a major health issue in the modern world. Stress became associated with the study of homeostasis thanks to the early contributions of Walter B. Cannon (1920) and Hans Selye (1936). The stress concept is defined as sudden disruption in the body homeostasis; it includes stressor stimuli and the cascade of physiological events or bodily reactions triggered as a consequence of exposure to the stressor. The intensity of the acute or chronic effects generated by stressors, whether external, internal, or psychological stressors, depends on previous individual experience. If the response to stress goes beyond control it may lead to multiple physical and or psychological pathologies. It was Cannon who first referred to what he termed "Alarm Reaction" (adrenaline discharge) as a bodily reaction to any stressor in an attempt to maintain the physiological parameters of homeostasis; but it was Selye who described the "General Adaptation Syndrome" (now known to be glucocorticoid discharge), the total of all nonspecific systemic reactions of the body to long-continued exposure to systemic stress which includes alarm, resistance or adaptation and the exhaustive phases. Activation of endocrine, immune, and autonomic nervous systems, are all associated in the complex response of the body to stress. Neurotransmitters and hormones involved in this complex physiologic reaction include prolactin, glucagon, arginine-vasopressin, somatostatin, endorphins, enkephalins, oxytocin, cholecystokinin, galanin, vasoactive intestinal peptide, angiotensin II, and neurotensin. These molecules mediate changes in cognitive-behavioral functions such as memory, sensory perception, awareness, arousal, selective attention, emotional numbing, other mood variations, and higher pain thresholds that also occur during the stress response. Both specific somato sensory pathways and visceral autonomic activation participate in the display of the complex behavioral changes that characterize the stress response. Entry ports, evaluation centers and exit ports to environmental stressors are provided by many of the nervous structures including peripheral and the CNS, limbic system, and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The latter exerts its effects by means of the sequential corticotropin-releasing hormone (CRH), the ACTH and cortisol. Because of its effects upon several areas of the CNS, CRH is capable of exerting neuromodulation of the limbic, neocortical and autonomic responses to stress. One of the most important neural structures that also participate in the behavioral and autonomic responses to stress is the dorsal longitudinal tract, because it interconnects the dorsal motor nucleus of the vagus nerve, the dorsal tegmental nucleus, periaqueductal grey (preganglionic parasympathetic neurons), and the medullary reticular formation which connects with both preganglionic sympathetic neurons and alpha motoneurons in the spinal cord. These structures participate in interpreting the meaning of the environmental stressors and trigger the behavioral complex associated with the sensory nucleus of the vagus, locus coeruleus, and other mesencephalic, pontine and bulbar nuclei such as the periaqueductal grey and raphe nuclei and the circumventricular organs. Finally, limbic inhibitory and excitatory modulation also occurs in the hippocampus, septal nuclei, prefrontal cortex, amygdala during stress, and is associated with activation of the complicated dopaminergic, serotonergic, cholinergic, glutamatergic and GABAergic pathways found in the limbic system.

Key words: Homeostasis, alarm reaction, general adaptation syndrome, hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

Rev Mex Neuroci 2002; 3(5): 273-282

Departamento de Biología Celular y Fisiología,
Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM
Ciudad Universitaria, 04510, México, D.F.

Correspondencia: Dr. Alfonso Escobar
Depto. Biología Celular y Fisiología, Instituto de Investigaciones
Biomédicas, UNAM
Circuito Escolar, C.U., C.P. 04510
Tel y fax: 5622 3850
e-mail: alesiz@servidor.unam.mx

El término "estrés" deriva del latín *stringere*, que significa originalmente "oprimir", "apretar" o "atar". En el siglo XVII la palabra estrés se utilizó frecuentemente para expresar el sufrimiento, la privación, las pruebas, calamidades y adversidades que tenían que padecer las personas. Más tarde, en el siglo XVIII, el concepto estrés dejó de referirse a las consecuencias emocionales y comenzó a denotar el factor desencadenante de tales reacciones en el individuo. La palabra "estrés" se relaciona con el vocablo inglés *strain*, que alude a la tensión excesiva, conducente a comprimir y constreñir y que, en el caso de las ciencias biológicas, se usa para describir las características fisiológicas de la respuesta corporal al estrés.¹

En 1920 el fisiólogo Walter B. Cannon introdujo, y usó por primera vez, el término "estrés" en la medicina para hacer referencia a las condiciones internas y externas bajo las cuales el organismo responde con activación del sistema nervioso simpático para restaurar el equilibrio del medio interno.^{2,3} Años más tarde, Hans Selye definió al estrés como el estado del organismo manifestado por un síndrome inespecífico que consiste en una serie de cambios dentro del sistema biológico que buscan hacer frente a la emergencia.⁴

Actualmente el término estrés se utiliza para aludir a cualquier condición que perturba seriamente la **homeostasis** (o **alostasis**, equilibrio dinámico del organismo) fisiológica y psicológica,^{3,5,9} y que el organismo percibe como aversiva.⁵

La palabra estrés es un concepto multidimensional que también se ha empleado para denotar sus tres componentes: el estresor la respuesta del organismo al estresor, y los estados fisiológicos intermedios entre estresor y reacción corporal o procesos de evaluación cognoscitiva y emocional.^{6,10}

Los **estresores** se definen como cualquier estímulo, externo o interno (físico, químico, acústico, somático y sociocultural), que de manera directa o indirecta propicie desestabilización en el equilibrio dinámico del cuerpo (homeostasis o alostasis).^{3,7,11} Los estresores pueden estar presentes de manera aguda o crónica y también pueden ser resultado de la anticipación mental acerca de lo que puede ocurrir.^{3,8,9} Los estresores psicológicos son los más potentes para desencadenar respuestas fisiológicas y conductuales.⁹

Debido al proceso cognoscitivo de evaluación al que es sometido todo estímulo estresor, los efectos que ejerce sobre el organismo dependen, además del estresor *per se*, de factores psicológicos que modulan la respuesta de estrés; dichos factores incluyen el control y la predictibilidad que el organismo tiene sobre el estresor^{5,6} y la existencia de otras actividades que sirve, para evitar la frustra-

ción producto del estímulo estresor y, concomitantemente, para reducir los efectos del estrés;⁶ todo eso, en conjunto constituye la experiencia individual al estrés.

La falta de control sobre el estresor contribuye a la aparición de enfermedades derivadas del estrés, al deterioro en la capacidad de memoria y aprendizaje, a la exacerbación de las disfunciones cognoscitivas asociadas con la edad y al incremento en la susceptibilidad de las neuronas hipocámpicas a atrofia o necrosis en respuesta a cambios metabólicos.¹²

Por otro lado, la "respuesta al estrés" puede definirse como el conjunto de reacciones fisiológicas y conductuales dirigidas a restablecer la homeostasis del organismo,^{3,6,7,10} cuya ocurrencia está determinada por la percepción que el organismo tiene del estresor.⁵ Por tanto, se puede decir que el "estrés es vida", ya que se trata de un mecanismo adaptativo cuya meta es neutralizar los factores que alteran el estado de homeostasis; pero si el estrés se mantiene por periodos prolongados puede también ser "muerte", debido a que el estrés crónico conlleva a múltiples estados patológicos, físicos^{7,13} y/o psicológicos.¹⁴

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Walter B. Cannon puede ser considerado como uno de los padres de la teoría del estrés; él enfocó su trabajo en el aspecto adaptativo de la respuesta al estrés para hacer frente a las emergencias.³ En 1915 Cannon propuso su "reacción de alarma" para explicar el incremento en la secreción de adrenalina después de la exposición del organismo a cualquier estresor; demostró así que esto se lleva a cabo como una forma de adaptación a la situación de estrés.⁶

Durante los años treinta, Cannon estudió la respuesta de activación neurovegetativa y de la médula suprarrenal ante la presentación de estímulos que amenazan la homeostasis; él denominó a esta reacción inespecífica y generalizada, respuesta de "pelear o huir" y demostró que con tal activación el organismo hacía frente a la emergencia y recuperaba el estado de equilibrio para el funcionamiento óptimo. Cannon encontró que en la reacción de pelear o huir participaban dos componentes, el sistema nervioso simpático y la médula suprarrenal, los cuales actúan juntos, el primero secretando noradrenalina y el segundo adrenalina, que producen efecto difuso y extendido a lo largo de todo el cuerpo para de esta manera hacer frente a los estresores, sean externos o internos.² Demostró también la influencia decisiva de la médula suprarrenal sobre la respuesta al estrés, ya que cuando se practicaba adrenalectomía a los animales de experimentación, no reaccionaban apropia-

damente al estrés debido a la incapacidad para restablecer los mecanismos homeostáticos.²

A Hans Selye, uno de los principales exponentes en la teoría del estrés, también se le considera como uno de los padres de dicha teoría. Selye describió las consecuencias patológicas del estrés crónico, así como las características generales de la respuesta al estrés;^{1,3,4,15} definió al "síndrome general de adaptación" (o estrés) como la respuesta del organismo a algo perdido, un desequilibrio al que se debe hacer frente.^{1,15,16}

Selye estudió también la reacción del segundo sistema endocrino involucrado en la respuesta de estrés, los glucocorticoides, y descubrió la inespecificidad de este sistema, ya que los glucocorticoides responden virtualmente a cualquier estresor. Él descubrió el síndrome general de adaptación mientras intentaba investigar y caracterizar los efectos de una nueva hormona ovárica; encontró que inyecciones diarias de la hormona a un grupo y de solución salina al grupo control, producían en los animales de ambos grupos úlceras pépticas, hipertrofia corticosuprarrenal e involución de los órganos inmunes fundamentales (p. ej. el timo y el bazo).^{1,4,15} Interpretó dicha respuesta como inespecífica y debida a lo displacentero del procedimiento (por lo que inicialmente denominó a los estresores como agentes nocivos).^{3,4,15}

El síndrome general de adaptación (respuesta al estrés) descrito por Hans Selye consistía en tres etapas:

Fase de alarma: etapa en que el organismo se percata del agente nocivo (estresor), activa su sistema nervioso simpático y la corteza y médula de las glándulas suprarrenales (que secretan glucocorticoides y adrenalina, respectivamente) para movilizar los recursos energéticos necesarios que harán frente a la situación.

Fase de resistencia o adaptación: en la segunda etapa el organismo hace frente al estresor; para ello utiliza los recursos energéticos disponibles y, al mismo tiempo, los sistemas y órganos innecesarios para sobrevivir a la emergencia disminuyen sus funciones, por ejemplo, los sistemas digestivo y reproductivo, mientras que otros, como el inmune incrementan su actividad.

Fase de desgaste: es la última etapa del síndrome; se caracteriza por imposibilidad del organismo para hacer frente al agente estresor debido al enorme requerimiento y desgaste energético. Por lo tanto, si el estresor continúa activo, el organismo desarrolla múltiples patologías e incluso puede llegar a la muerte.¹⁷

CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS DE LA RESPUESTA DE ESTRÉS

La respuesta al estrés está determinada total y completamente por el sistema nervioso central y la coordinación que éste ejerce sobre los tres sistemas corporales encargados de mantener la homeostasis: los sistemas nervioso autónomo, endocrino e inmune. Dicha respuesta al estrés incluye neurotransmisores centrales y periféricos, como la noradrenalina por parte de la división simpática; así como liberación de hormonas, por las glándulas suprarrenales, que secretan adrenalina en su parte medular y glucocorticoides en su parte cortical.

Participan también en la respuesta endócrina al estrés las hormonas "prolactina", que inhibe la función del sistema reproductivo; el "glucagón", encargada del catabolismo del glucógeno; la "arginina vasopresina", que incrementa la presión arterial para un mayor flujo sanguíneo y energético a los músculos,^{6,3} regula el balance del fluido y electrolitos corporales, potencia los efectos del CRH (o CRF) en la liberación de ACTH¹⁸ y reduce la inhibición del ACTH dada por el sistema de retroalimentación de los glucocorticoides;¹⁹ la "somatostatina", que inhibe la hormona de crecimiento;⁷ las "endorfinas y encefalinas", responsables de la supresión de la percepción del dolor;³ la oxitocina,²⁰ que incrementa los efectos de CRH sobre la síntesis y liberación de ACTH;¹⁸ la "colecistoquinina", la "galanina", el "péptido vasoactivo intestinal", la "angiotensina" II y la neurotensina, que facilitan la liberación de ACTH.²¹

Para hacer frente a la situación de estrés el cuerpo genera una serie de reacciones adaptativas, fisiológicas y conductuales, que generalmente son desplegadas de manera específica al estresor, pero cuando éste incrementa su potencial aversivo, se convierten en inespecíficas.^{3,7} La respuesta inmediata al estrés incluye varios componentes fisiológicos: aumento en la disponibilidad inmediata de energía, mediante la transformación del glucógeno hepático en glucosa y salida de proteínas y lípidos de los adipocitos; incremento en la entrada de oxígeno mediante aumento en las tasas respiratoria y cardíaca; incremento en la temperatura corporal, por la acción de la CRH (o CRF) sobre el núcleo anterior hipotalámico y el área preóptica; inhibición de los sistemas corporales que no participan activamente en la respuesta al estresor, como son el digestivo, el reproductivo y el inmune, además de la supresión del crecimiento (vía la inhibición de la liberación y efecto de la hormona de crecimiento).^{3,6,7} Los componentes conductuales de la respuesta al estrés incluyen incremento inicial, seguido de decremento a medida que se prolonga el estresor, en las funciones de memoria y senso-per-

ceptuales.^{3,6,7,12} Así mismo, se mantienen el alerta-
 miento, la vigilancia y la atención selectiva, se pre-
 senta euforia o disforia, disminución de la percep-
 ción del dolor (analgesia),⁷ conductas insalubres
 como el consumo de diversos tipos de drogas psi-
 coactivas, alcohol y tabaco, así como conductas ob-
 sesivas compulsivas.⁹

CIRCUITOS NERVIOSOS IMPLICADOS EN LA ENTRADA, EVALUACIÓN Y RESPUESTA A LOS ESTRESORES

Diversas estructuras y regiones del sistema ner-
 vioso central y periférico participan durante la ex-
 posición del organismo a un estresor; algunas son
 las "puertas de entrada" de la información corres-
 pondiente al estímulo en sí mismo e incluyen todas
 las modalidades sensoriales; otras más, son "centros
 evaluadores" del estímulo estresor, que determinan
 la experiencia individual al estrés y, finalmente, se
 encuentran las "puertas de salida" o de respuesta al
 estrés, constituidas por los sistemas neurohumora-
 les, neurovegetativos y neurosomáticos.^{7,9,20}

El más importante centro modulador de la res-
 puesta de estrés, y la puerta de salida de la misma,
 es el hipotálamo, específicamente el núcleo para-
 ventricular (NPVH), el cual posee conexiones con

niveles superiores, como el sistema límbico, y con
 niveles inferiores, con los que establece comunica-
 ción vía sus conexiones con los núcleos autónomos
 del tallo cerebral y la regulación de la secreción de
 la glándula maestra del cuerpo, la hipófisis, por
 medio del sistema portahipofisiario.^{7,13}

EFFECTORES DE LA RESPUESTA DE ESTRÉS

El eje hipotálamo-hipófisis(pituitaria)-glándulas
 suprarrenales (eHPA) es el principal efector de la
 respuesta de estrés; su único componente nervioso
 es la subdivisión medial parvicelular del NPVH, que
 secreta el factor liberador de la corticotrofina (CRF
 o CRH) y arginina-vasopresina, llevadas a través de
 los capilares del sistema circulatorio portahipofi-
 siario al órgano blanco, las células corticotróficas
 de la adenohipófisis (figura 1). Ambas neurohormo-
 nas, en situaciones de no-estrés, se secretan de
 manera circádica⁷ en la capa externa de la eminencia
 media,¹¹ con picos máximos de liberación du-
 rante la mañana.⁷ Las células corticotróficas en la
 adenohipófisis liberan, a su vez, adrenocorticotro-
 fina (ACTH), que pasa al torrente sanguíneo y al-
 canza su órgano blanco en la corteza de las glándu-
 las suprarrenales, cuyas partes fasciculada y reticu-
 lar secretan glucocorticoides,⁶ principalmente corti-
 sol (ser humano) o corticosterona (rata)^{10,20} en res-
 puesta a la estimulación del ACTH (figura 1). Los
 glucocorticoides son los efectores finales del eje
 HPA y los principales reguladores del mismo, al in-
 teractuar con sus receptores ubicados en la hipófi-
 sis, el hipotálamo y regiones extrahipotalámicas co-
 mo el *locus coeruleus*, algunos núcleos de los ner-
 vios craneales, la región ventral y subicular del hi-
 pocampo, el núcleo central de la amígdala, la cor-
 teza prefrontal,¹¹ el septum lateral,²² y los núcleos
 del raquídeo²³ (figuras 1 y 5).

Los otros efectores de la respuesta al estrés,
 neurovegetativo y neurosomático, dependen par-
 cialmente de la activación de las neuronas de la re-
 gión lateral y medial del NPVH,¹¹ las cuales, me-
 diante el haz longitudinal dorsal de Schütz, proyec-
 tan a neuronas motoras parasimpáticas pre-
 ganglionares a nivel del tallo cerebral, en el núcleo
 motor dorsal del vago (para las modificaciones car-
 diovasculares inducidas por estrés), al núcleo dor-
 sal de la calota (tegmental dorsal) en la sustancia
 gris periacueductal y a neuronas de la formación
 reticular del bulbo y, por medio de ésta, a neuro-
 nas simpáticas preganglionares en el núcleo inter-
 mediolateral en los segmentos medulares toráci-
 cos y lumbares (sistema simpático); también contri-
 buyen de manera indirecta a la activación de las
 motoneuronas alfa ubicadas en el asta ventral de
 la médula espinal, que generan las respuestas con-
 ductuales de pelear o huir⁸ (figura 1).

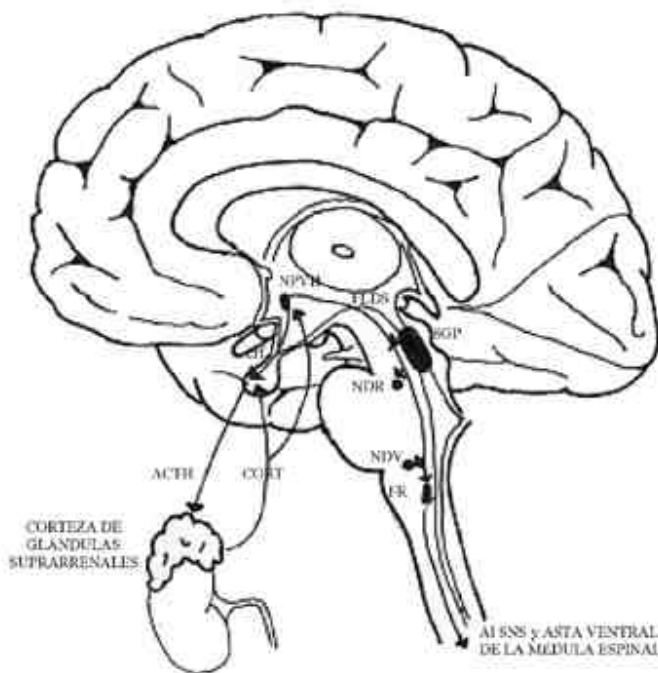


Figura 1. Efectores de la respuesta al estrés. NPVH: núcleo paraventricular hipotálamico; CRH o CRF: factor liberador de la corticotrofina; ACTH: adrenocorticotrofina; CORT: cortisol; FLDS: fascículo longitudinal dorsal de Schütz; SGP: sustancia gris periacueductal del mesencéfalo; NDR: núcleo dorsal del raquídeo; NDV: núcleo dorsal del vago; FR: formación reticular; SNS: sistema nervioso simpático.

El CRH (o CRF) se genera también en otras regiones encefálicas extrahipotalámicas, en las que es utilizado como neuromodulador; tales estructuras incluyen algunas áreas de la corteza cerebral,¹⁸ el tálamo,²⁴ el complejo amigdalino, la cama nuclear de la estría terminal, la sustancia gris periacueductal, el *locus coeruleus*, el núcleo parabraquial, el núcleo dorsal del vago y la oliva inferior;¹⁸ y posee receptores en el hipocampo, en donde ejerce efectos activadores ante situaciones de estrés.²⁵ De esta manera la CRH (o CRF) se halla neuroanatómicamente bien localizada para mediar las respuestas límbicas, corticales y autónomas al estrés, así como para influir sobre los sistemas de transmisión monoaminérgicos que conforman la respuesta al estrés.

CIRCUITOS NERVIOSOS RECEPTORES E INTEGRADORES DE LOS ESTÍMULOS ESTRESORES

Todas las modalidades sensoriales se procesan en el sistema nervioso central a través de dos vías. La primera es una vía directa y rápida, cuyas respuestas reflejas y estereotipadas se llevan a cabo en la médula espinal y en el tallo cerebral (respuestas neurovegetativas al estrés) o en el hipotálamo (respuestas neurohumorales).

En la segunda vía, la información sensorial es dirigida, mediante múltiples relevos y proyecciones,

hacia áreas específicas de la corteza cerebral, como el área visual primaria (área 17 de Brodmann), el área auditiva (área 41) o el área somatosensorial (áreas 3, 1 y 2), que se encargan, por medio de sus conexiones con regiones como el hipocampo, la amígdala y el área septal, de modular la información de la activación del cuerpo y de la planeación conductual; es precisamente este proceso evaluativo el que le da el carácter de adaptativo y plástico a la respuesta al estrés.²⁰

TALLO CEREBRAL

Las principales aferencias sensoriales respecto al equilibrio del medio interno, llegan a través de las fibras víscero-sensoriales del nervio vago, al núcleo del tracto solitario (NTS), en la región ventrolateral rostral del bulbo raquídeo. Del NTS se originan fibras que hacen relevo en el *locus coeruleus* para, finalmente, como proyecciones noradrenérgicas, llegar a diversas áreas de la corteza cerebral implicadas en la generación de conductas relacionadas con el estrés.²⁶⁻²⁸ Las proyecciones catecolaminérgicas del NTS al NPVH incrementan la síntesis y liberación de CRH (CRF)¹¹ (figura 2).

Ante estresores crónicos se activa un sistema de retroalimentación positivo entre el *locus coeruleus* y las regiones prosencefálicas que modulan la síntesis y secreción de CRH, lo que conlleva a incremento en las respuestas conductuales al estresor^{29-31,7,18,11} (figura 2). De esa manera, la activación víscero-sensorial crónica del nervio vago actúa como el "despertador natural" de dicho incremento en las respuestas conductuales al estrés e influye en la interpretación de los estímulos sensoriales externos (los estresores).³² Información sobre el estado de equilibrio del medio interno llega, además, a los centros nerviosos superiores vía las conexiones del asta dorsal de la médula espinal con núcleos del tallo cerebral, como el parabraquial (NPB), núcleo bulbar nociceptor, que tiene aferencias del NTS¹¹ y posee proyecciones que utilizan CRH (CRF) como neurotransmisor a las neuronas parvicelulares del NPVH.⁷ El NPB activa directamente el eHPA.^{10,20}

Grupos celulares en el mesencéfalo y el puente también tienen proyecciones directas al NPVH; algunas conducen información exteroceptiva, particularmente las conexiones que se originan en los núcleos intralaminar posterior, peripeduncular, pedúnculo-pontino y tegmental laterodorsal, que llevan información auditiva para regular la respuesta del eje HPA a los estresores sonoros. Por otro lado, algunas fibras que provienen de los núcleos pedúnculo-pontino, tegmental laterodorsal, tegmento mesopontino y hoja geniculada conducen información visual que también modula la respuesta del eHPA. Finalmente, la sustancia gris periacue-

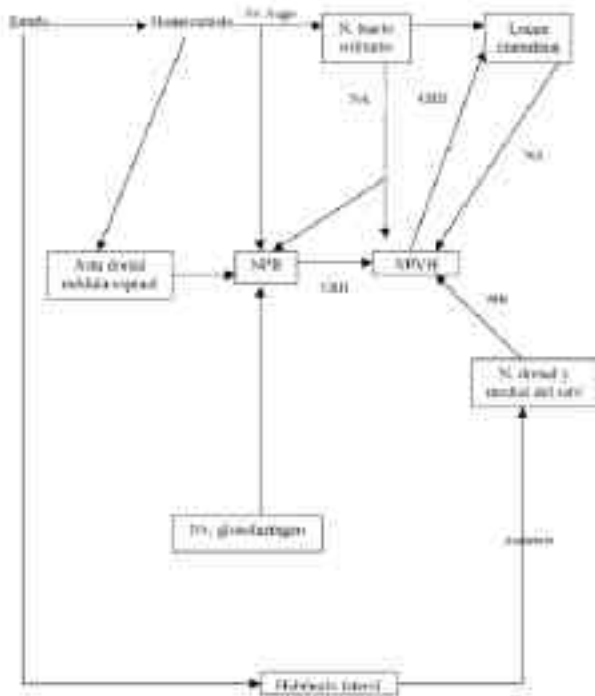


Figura 2. Aferencias al NPVH provenientes del tallo cerebral. N: núcleo; Nv: nervio; NPB: núcleo parabraquial; NA: noradrenalina; 5Ht: serotonina.

ductal está implicada en el procesamiento de estresores somatosensoriales, que de manera directa controlan también la respuesta del eHPA.^{10,11} La mayoría de esos núcleos del tallo cerebral son colinérgicos y excitan las neuronas parvicelulares mediales del NPVH e incrementan liberación de CRH (CRF)³³ (figura 3).

Al NPVH también llegan aferentes serotoninérgicas de los núcleos del rafé dorsal y medial, con efectos duales sobre el eHPA. Algunos estudios demuestran efectos excitadores sobre las neuronas parvicelulares mediales del NPVH, que facilitan la respuesta del eje HPA al estrés;²³ pero otros, demuestran la existencia de efectos inhibidores^{10,33,34} (figura 2). Por otro lado, la serotonina incrementa directamente la secreción de corticosterona en las glándulas suprarrenales (10,33,21,23) y por lo tanto potencia los efectos de la CRF y el ACTH.²³

En interacción con los núcleos del rafé, otra estructura cerebral que participa en la respuesta neuroquímica y conductual al estrés es la habénula, ya que aferencias nociceptivas y de estresores incontrolables actúan sobre la región lateral del complejo habenular y éste, por medio del aspartato, estimula al núcleo dorsomedial del rafé para incrementar la secreción de 5HT durante estrés³⁵ (figura 2).

Proyecciones monoaminérgicas que provienen de la formación reticular ponto-mesencefálica envían al NPVH información viscerosensorial y orofaríngea que produce efectos excitadores y propicia la liberación de CRH^{33,10} (figura 2).

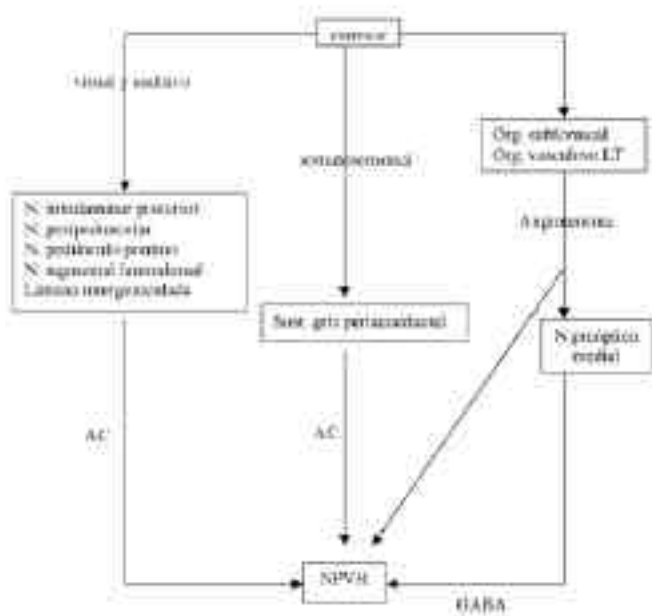


Figura 3. Regiones relacionadas con el procesamiento de información sensorial que poseen aferencias al NPVH. AC: acetilcolina; GABA: ácido gamma amino butírico.

ÓRGANOS CIRCUNVENTRICULARES

Otra vía de entrada de información relacionada con el estado de equilibrio dinámico del medio interno es la que inicia en los órganos circunventriculares, específicamente en el órgano subfornical y en el órgano vasculoso de la lámina terminal.

Los órganos circunventriculares son indispensables para la respuesta a los cambios en la composición sanguínea que generan estrés subsecuente a hipovolemia o fenómeno inflamatorio. Los órganos subfornical y vasculoso de la lámina terminal utilizan la angiotensina II como neurotransmisor y proyectan directamente a la región parvicelular del NPVH, lo cual incrementa la secreción de CRF; pero, de manera indirecta, hacen relevo en el núcleo preóptico medial hipotálamico, cuyas proyecciones GABAérgicas hacia el NPVH decrementan la liberación de CRH (figura 3).¹¹

El área postrema, por otro lado, únicamente posee influencia indirecta en la actividad del eHPA. Sus conexiones con el NTS y la región ventrolateral del bulbo raquídeo favorecen incremento en la liberación de CRH (CRF).^{10,33}

NÚCLEOS DIENCEFÁLICOS

El NPVH también recibe aferencias del área preóptica medial y de los núcleos hipotálamicos anterior, posterior, dorsomedial, ventromedial,^{10,33} supraquiasmático,^{11,20} perifornical,³⁶ arciforme y supramamilar^{10,33} (figura 4).

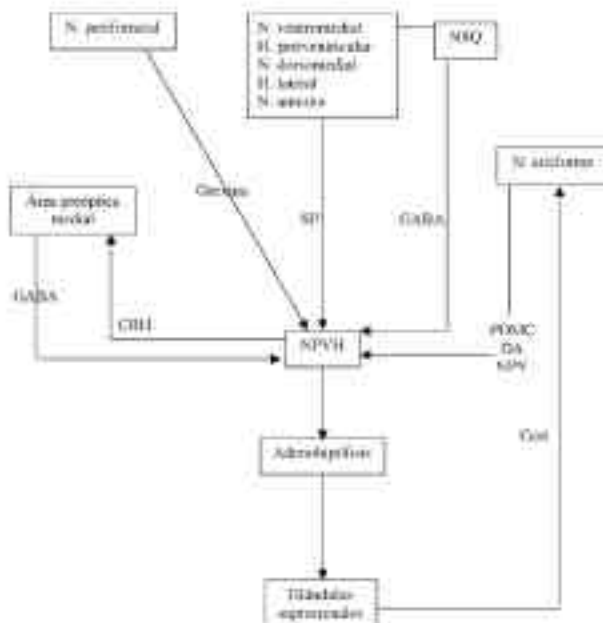


Figura 4. Aferencias hipotálamicas al NPVH. SP: sustancia P; POMC: pro-opiomelanocortina; DA: dopamina; NPY: neuropéptido Y; NSQ: núcleo supraquiasmático; H: hipotálamo.

La mayoría de esas estructuras diencefálicas, como el área preóptica medial y los núcleos ventromedial y supraquiasmático del hipotálamo, ejercen influencia inhibitoria en la actividad del eHPA mediante la utilización del neurotransmisor GABA (figura 4). Las neuronas de la subdivisión parvicelular del NPVH, también reciben de tales núcleos hipotálamicos influencias excitadoras, por medio de los neurotransmisores dopamina y glutamato.^{10,11,33}

Otro efecto inhibitorio sobre el NPVH proviene de los núcleos hipotálamicos lateral, anterior, periventricular, dorsomedial y ventromedial que liberan sustancia P en la zona parvicelular (figura 4). La sustancia P inhibe la secreción de CRH y estimula la de arginina-vasopresina.¹¹

Paradójicamente, el núcleo hipotálamico arciforme ejerce influencias excitadoras e inhibitorias sobre los diferentes sistemas de respuesta al estrés. Así, sobre el eHPA tiene acción excitadora, por medio de la dopamina y neuropéptido Y (NPY); la síntesis y liberación de NPY por las neuronas del núcleo arciforme se incrementa durante estados de estrés asociados con alta demanda metabólica (p. ej. privación de alimento). La activación de las neuronas centrales que contienen NPY contribuye a la inhibición del sistema de retroalimentación negativa de los glucocorticoides sobre el eHPA y de esa manera, la mayor activación del eHPA incrementa los niveles de CRH, ACTH y glucocorticoides.³³ El núcleo arciforme, simultáneamente con el NPY, inhibe al sistema nervioso simpático y al *locus coeruleus*, y por ende suprime la respuesta autónoma del estrés⁷ (figura 4).

El núcleo arciforme posee receptores para glucocorticoides, y como consecuencia de la activación de estos, libera el péptido opioide pro-opiomelanocortina (POMC) en el NPVH y en el *locus coeruleus* durante periodos de estrés (figura 4). Contribuye con ello a la inhibición de ambos sistemas centrales de respuesta^{7,33} y, mediante proyecciones POMCérgicas al tallo cerebral y la médula espinal, produce analgesia.⁷

Los núcleos arciforme y preóptico son responsables de la secreción del factor liberador de las gonadotropinas; mediante sus conexiones bidireccionales con el NPVH, reciben influencias inhibitorias que utilizan CRH (o CRF) como neurotransmisor, las que contribuyen a la supresión del sistema reproductivo observada durante estrés⁷ (figura 4).

El tálamo también está implicado en la respuesta de estrés.³⁷ Algunos de los núcleos talámicos poseen neuronas que expresan ARNm del CRF, ejemplos de ellos son el grupo nuclear talámico posterior, el núcleo posteromedial,³⁸ el núcleo central lateral, el núcleo lateral posterior, el cuerpo geniculado medial, el núcleo intralaminar posterior y los núcleos mediodorsal y laterodorsal.²⁴

De esos núcleos talámicos únicamente el central medial y el ventral posteromedial, que se relacionan con el procesamiento de la información somatosensorial, visceral y del sentido del gusto, se activan por el estrés y presentan variaciones diurnas en los niveles de CRH (CRF). De modo que pueden estar implicados en el procesamiento de las sensaciones viscerales y somestésicas relacionadas con el estrés por inmovilización o cualquier otra forma de estresor. Ambos núcleos reciben aferencias del NPB; el central medial, adicionalmente, recibe proyecciones de la médula espinal y del nervio trigémino. Las eferencias de esos núcleos incluyen la amígdala y la circunvolución del cíngulo.²⁴

Por otro lado, el grupo nuclear posterior, que recibe aferencias somatosensoriales medulares, corticales y del *locus coeruleus*, presenta incrementos en la expresión de ARNm del CRH durante la presencia de estímulos somatosensoriales aversivos. Tal grupo nuclear posee proyecciones a la corteza motora y a la amígdala; así, modula las respuestas motoras y emocionales a los estímulos aversivos.²⁴

SISTEMA LÍMBICO

La actividad del eHPA esta también regulada por aferencias del sistema límbico cortical, como la corteza prefrontal, el hipocampo, la amígdala y el complejo nuclear septal, parcialmente vía las dos únicas proyecciones telencefálicas directas al NPVH, la cama nuclear de la estría terminal y la sustancia innominada.^{11,20} Tales áreas límbicas son los principales centros nerviosos encargados de llevar a cabo los procesos de evaluación cognoscitivos y emocionales, intermediarios entre el estresor y la respuesta del organismo; por lo que todas esas regiones reciben aferencias sensoriales, directas o indirectas, y activan, a su vez, varios de los mecanismos efectores de la respuesta al estrés, como los relacionados con el sistema nervioso autónomo, el sistema motor somático y el eHPA.¹⁰

La mayoría de esas regiones cerebrales, como la corteza prefrontal, el hipocampo y el *septum* lateral, ejercen influencia inhibitoria sobre la actividad del eHPA, debido a que conforman el principal sistema de retroalimentación negativa de los glucocorticoides, ya que poseen la mayor cantidad de receptores de glucocorticoides y mineralocorticoides. Dichas estructuras nerviosas regulan el eHPA vía la transmisión glutamatérgica a sus relevos en la cama nuclear de la estría terminal, el área preóptica medial y el núcleo hipotálamico ventromedial, que principalmente son GABAérgicos^{10,33} (figura 5).

El complejo septal está conformado por una serie de grupos celulares prosencefálicos que se ubican medialmente a los ventrículos laterales; posee conexiones bidireccionales topográficamente orga-

nizadas con el hipocampo²⁰ y la amígdala,²² especialmente sus porciones lateral y medial (figura 5). El complejo septal participa importantemente en la integración de todas las modalidades sensoriales, en la regulación directa de la respuesta endocrina al estrés, en la asignación de prioridades conductuales durante los eventos estresantes^{11,20} y en la inhibición de conductas defensivas inducidas por estrés.²²

Las subdivisiones rostral y ventral de la región lateral del área septal proyectan difusamente al NPVH y, de manera robusta, a la región peri-paraventricular y al área preóptica, que a su vez proyectan al NPVH e inhiben la liberación de CRH.^{11,20} El área septal lateral recibe proyecciones inhibitorias que utilizan CRH como neurotransmisor, lo cual permite, bajo situaciones de estrés, que ocurran las respuestas conductuales apropiadas de enfrentamiento al estresor²² (figura 5).

La amígdala se activa durante el estrés como consecuencia de la activación de receptores a glucocorticoides,³⁹ así como por proyecciones catecolaminérgicas del NTS,⁵ y por estresores emocionales internos generados en las áreas de asociación cortical. La activación de esta estructura permite el procesamiento y análisis emocional de cualquier

estresor,⁷ el incremento en las respuestas fisiológicas⁴⁰ y conductuales relacionadas con el estrés,^{22,40} además que contribuye a que el organismo elija la respuesta más apropiada al estresor.⁴¹

La amígdala es la principal estructura en la generación de memorias emocionales y, por lo tanto, esta fuertemente implicada en la sintomatología de la persistencia y recurrencia de recuerdos relacionados con eventos traumáticos en el síndrome de estrés posttraumático;⁴² en el que se presenta hiperactividad en la amígdala.⁴¹ Eferentes de la amígdala y el área septal lateral convergen en la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo; así, contribuyen a regular las expresiones conductuales del estrés²² (figura 5).

La amígdala, especialmente los núcleos cortical, medial y central, contribuye importantemente a la activación del eHPA, al liberar CRH en el NPVH;³³ el núcleo central de la amígdala también envía proyecciones GABAérgicas al NPB y a la cama nuclear de la estría terminal, con las que contribuye a la regulación autonómica de la respuesta al estrés²⁰ y a la inhibición de la actividad inhibitoria sobre el NPVH, respectivamente (figura 5).

La amígdala ejerce también sus efectos sobre las respuestas del organismo al estrés mediante las proyecciones de su núcleo central a la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo, de ahí al asta ventral de la médula espinal para determinar la respuesta conductual del estrés y al núcleo lateral hipotalámico, desde donde salen fibras que hacen relevo en los núcleos autónomos del bulbo, que regulan en última instancia la actividad de las neuronas preganglionares del sistema nervioso simpático en la médula espinal⁴³ (figura 5).

El hipocampo es la estructura encefálica con los niveles más elevados de receptores para corticosteroides en el cerebro de los mamíferos. El hipocampo posee tanto receptores tipo I como receptores tipo II;³⁹ de los cuales, los receptores de baja afinidad (receptor glucocorticoide) son los responsables de los efectos adversos del estrés crónico e incontrolable sobre el metabolismo y supervivencia neuronal, así mismo sobre las funciones cognoscitivas dependientes de tal región (p. ej. memoria por potenciación a largo plazo).⁵

Además de los glucocorticoides, la amígdala también regula las funciones hipocámpicas durante el estrés. La amígdala lleva a cabo dicha modulación de manera directa, mediante proyecciones de la región basolateral a CA1, e indirecta, a través de la corteza entorrinal. Así, la activación de la amígdala en concordancia con la ocupación corticosteroidea de los receptores tipo II produce déficit en el procesamiento hipocámpico⁵ (figura 5).

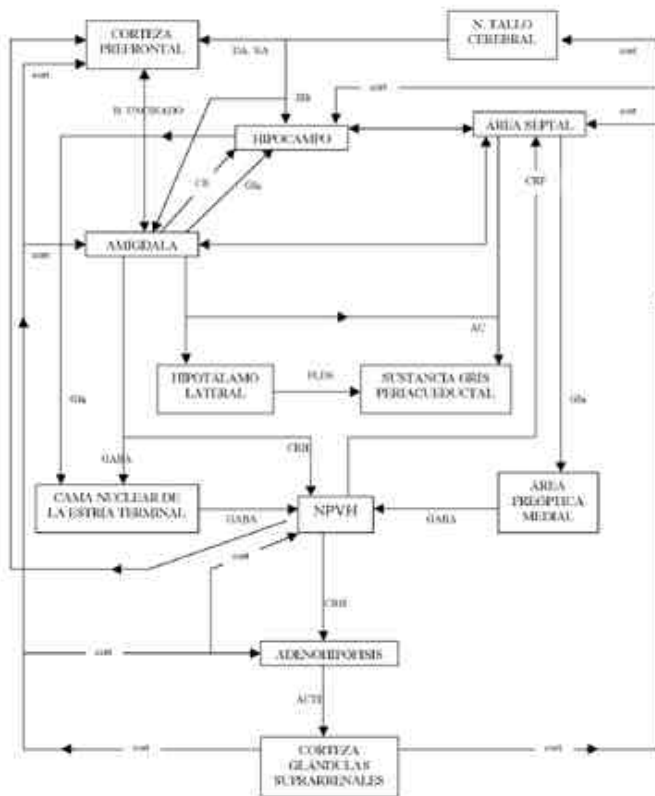


Figura 5. Regiones del sistema límbico implicadas en el sistema de retroalimentación negativa y/o en la modulación del eje HPA. Glu: glutamato; CE: corteza entorrinal; FLDS: fascículo longitudinal dorsal de Shütz; H: uncinado; H. haz uncinado.

La subdivisión mesocorticolímbica del sistema dopaminérgico posee conexiones recíprocas, indirectas principalmente, con los centros reguladores de la respuesta endocrina y autónoma del estrés. La corteza prefrontal está inervada, entre otras fibras, por axones noradrenérgicos del *locus coeruleus* y por proyecciones del NPVH que utilizan CRF como neurotransmisor. Así, el sistema mesocorticolímbico se activa por la presencia de noradrenalina, CRH (CRF) y también por glucocorticoides.⁴⁴

Por otro lado, la activación de los receptores dopaminérgicos D1 y D2 estimula al eHPA⁴⁵ y propicia la secreción de corticosterona, lo que a su vez

contribuye al incremento en la transmisión dopaminérgica, por lo que se establece un sistema de retroalimentación positiva, especialmente cuando la región mesocorticolímbica está sobre estimulada por la acción de drogas psicoactivas.⁴⁶

El sistema mesocorticolímbico, que tiene su origen en la región ventral del tegmento mesencefálico, está implicado en la producción de los mecanismos cognoscitivos y anticipatorios que inhiben los circuitos neuroendocrinos del estrés, en la euforia y/o disforia observada durante los periodos de estrés,⁷ y en el afrontamiento que el organismo hace al estresor.⁴⁴

REFERENCIAS

1. Selye H. *The Stress of Life*, New York, Mc Graw-Hill 1956:15-54.
2. Cannon WB. *Stresses and strains of homeostasis*. *Amer. J. Med. Sci* 1935;189:1-14.
3. Sapolsky RM. *Why Zebras Don't Get Ulcers, An Updated Guide To Stress, Stress Related Diseases, And Coping*, New York, WH. Freeman and Company 1998.
4. Selye H. *A syndrome produced by diverse nocuous agents*, *Nature* 1936;138:32.
5. Kim JJ, Diamond DM. *The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories*, *Nature Rev Neurosci* 2002;3:453-462.
6. Nelson R.J. *Stress en Nelson RJ. An Introduction to Behavioral Endocrinology*, Massachusetts, Sinauer Associates 2000;557-591.
7. Chrousos GPS *tressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptative response, the 1997 Hans Selye memorial lecture en Csermaly P. (ed.) Stress of Life, from Molecules to Man*, *Ann. New York Acad. Sci* 1998;851:311-335.
8. McEwen BS. *Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain*, *Progr. Brain Res* 2000;122:25-34.
9. McEwen BS. *The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance*, *Brain Res* 2000;886:172-189.
10. Kollack-Walker S. *Day HEW. Akil H, Central stress neurocircuits en Fink G. (ed.) Encyclopedia of Stress*, New York, Academic Press 2000;1:414-423.
11. Cullinan WE. *Herman JP, Helmrich DL, y Watson SJ. A neuroanatomy of stress en Friedman MJ, Charney DS, Deutch AY (eds.) Neurobiological and Clinical Consequences of Stress: from Normal Adaptation to Post Traumatic Stress Disorder*, Philadelphia, Lippincott-Raven 1995;3-26.
12. De Kloet ER, Oitzl MS, Joels M. *Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys?*, *Trends Neurosci* 1999;22:422-426.
13. Covelli V. *What is the stress? How does it correlate with the immune system? en Fabris N, Markovic BM, Spector NH, Jankovic D. (eds.) Neuroimmunomodulation: The State of the Art*, *Ann New York Acad. Sci* 1994;741:212-215.
14. Ehler U, Gaab J, Heinrichs M. *Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis*, *Biol, Psychol* 2001;57:141-152.
15. Selye H. *The Physiology and Pathology of Exposure to Stress. A Treatise Based on the Concepts of the General Adaptation Syndrome and the Diseases of Adaptation*, Montreal, Acta Inc 1950;2-13.
16. Levine S, Ursin H. *What is the stress? en Brown MR, Rivier C, Koob G. (eds.) Neurobiology and Endocrinology of Stress*, New York, Marcel Dekker 1991:212-215.
17. Selye H. *The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation J, Clin, Endocrinol* 1946;6:117.
18. Stout SC, Kilts CD, Nemeroff CB. *Neuropeptides and stress: preclinical findings and implications for pathophysiology, en Friedman MJ, Charney DS, Deutch AY (eds.) Neurobiological and Clinical Consequences of Stress: From Normal Adaptation to Post-Traumatic Stress Disorder*, Philadelphia, Lippincott-Raven 1995:61-80.
19. Scaccianese S, Muscolo LAA, Cigliana G, Navarra D, Nicolai R, Angelucci L. *Evidence for a specific role of vasopressin in sustaining pituitary-adrenocortical stress response in the rat*, *Endocrinol* 1991;128:3138-3143.
20. Watts AG. *Brain and brain regions en Fink G (ed.) Encyclopedia of Stress*, New York, Academic Press 2000;(1):342-348.
21. Cullinan WE, Herman J, Battaglia DF, Akil H, Watson SJ. *Pattern and time course of immediate gene activation following acute stress*, *Neurosci* 1995;64:477-505.
22. Bakshi VP, Smith-Roe S, Newman SM, Grigoriadis DE, Kalin NH. *Reduction of stress-induced behavior by antagonism of corticotropin-releasing hormone 2 (CRH2) receptors in lateral or CRH1 receptors in amygdala*, *J Neurosci* 2002;22:2926-2935.
23. Dinan TG. *Serotonin and the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function*, *Life Sci* 1996;58:1683-1694.
24. Hsu DT, Lombardo KA, Herringa RJ, Bakshi VP, Roseboom PH, Kalin NH. *Corticotropin-releasing hormone messenger RNA distribution and stress-induced activation in the thalamus*, *Neurosci* 2001;105:911-921.
25. Brunson KL, Eghbal-Ahmadi M, Bender R, Chen Y, Baram TZ. *Long-term, progressive hippocampal cell loss and dysfunction induced by early-life administration of corticotropin-releasing hormone reproduce the effects of early-life stress*, *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:8856-8861.
26. Aston-Jones G, et al. *The brain nucleus locus coeruleus: restricted afferent control of a broad efferent network*, *Science* 1986;234:734-736.
27. Aston-Jones G, et al. *Role of the locus coeruleus in emotional activation*, *Progr Brain Res* 1996;107:379-402.
28. Bremner JD, et al. *Noradrenergic mechanisms in stress and anxiety I, Preclinical studies*, *Synapse* 1996;23:28-38.
29. Van Bockstaele EJ, et al. *Amygdaloid corticotropin-releasing factor targets locus coeruleus dendrites: substrate for the coordination emotional and cognitive limbs of the stress response J, Neuroendocrinol* 1998;10:743-757.
30. Ziegler DR, et al. *Excitatory influence of the locus coeruleus in hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis responses to stress J, Neuroendocrinol* 1999;11:361-369.
31. Valentino RJ, Foote SL, Page ME. *The locus coeruleus as a site for integrating corticotropin-releasing factor and noradrenergic mediation of stress responses*, *Ann New York Acad Sci* 1993;697:171-187.

32. Zagon A. Does the vagus nerve mediate the sixth sense?, *Trends Neurosci* 2001;24:671-673.
33. Conn M, Freeman ME. Regulation of stress response en Conn M, Freeman ME (eds.) *Neuroendocrinology in Physiology and Medicine*, New Jersey, Humana Press 2000;267-282.
34. McEwen BS. Adrenal steroid action on brain, dissecting the fine line between protection and damage en Friedman MJ, Charney DS, Deutch AY(eds.) *Neurobiological and Clinical Consequences of Stress, from Normal Adaptation to Post-Traumatic Stress Disorder*, Philadelphia, Lippincott-Raven 1995;135-147.
35. Amat J, Sparks PD, Matus-Amat P, Griggs J, Watkins LR, Maier SF. The role of habenular complex in the elevation of dorsal raphe nucleus serotonin and the changes in the behavioral responses produced by uncontrollable stress, *Brain Res* 2001;917:118-126.
36. Kilduff TS, Peyron C. The hypocretin/orexin ligand-receptor system: implications for sleep and sleep disorders , *Trends Neurosci* 2000;23:359-365.
37. Campeau S, Davis M. Involvement of subcortical and cortical afferents to the lateral nucleus of the amygdala in fear conditioning measured with fear-potentiated startle in rats trained concurrently with auditory and visual conditioned stimuli J, *Neurosci* 1995;15:2312-2327.
38. Merchenthaler I, Vigh S, Schally AV, Stumpf WE, Arimura A. Immunocytochemical localization of corticotropin releasing factor (CRF)-like immunoreactivity in the thalamus of the rat, *Brain Res* 1984;323:119-122.
39. Reul JMH, de Kloet ER. Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation, *Endocrinol* 1985;117:2505-2511.
40. Ray A, Henke PG, Gulait K, Sen P. The amygdaloid complex, corticotropin releasing factor and stress-induced gastric ulcerogenesis in rats, *Brain Res* 1993;624:286-290.
41. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain, *Brain Res* 2000;122:25-34.
42. Yehuda R. Post-traumatic stress disorder, *New Engl. J, Med* 2000;346:108-130.
43. Le Doux JE. Setting stress into motion, brain mechanisms of stimulus evaluation en Friedman MJ, Charney DS, Deutch AY (eds.) *Neurobiological and Clinical Consequences of Stress, from Normal Adaptation to Post-Traumatic Stress Disorder*, Philadelphia, Lippincott-Raven 1995;125-134.
44. Horger BA, Roth RH. Stress and central amino acid systems en Friedman MJ, Charney DS, Deutch AY (eds.) *Neurobiological and Clinical Consequences of Stress: From Normal Adaptation to Post Traumatic Stress Disorder*, Philadelphia, Lippincott-Raven 1995;61-81.
45. Borowsky B, Jun CM. D1 and D2 dopamine receptors stimulate hypothalamo-pituitary-adrenal activity in rats, *Neuropharmacol* 1992;31:671-678.
46. Deutch AY, Roth RH. The determinants of stress-induced activation of the prefrontal cortical dopamine system, *Progr,Brain Res* 1990;85:367-402.

