



UNIVERSIDAD  
DE LA REPUBLICA  
URUGUAY



Facultad de  
Psicología  
UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

# Neurobiología del estrés

## Trabajo Final de Grado

Agustín Spangenberg Morelli

4.324.103-3

Montevideo, 5 de febrero de 2015

Tutor: Álvaro Mailhos Gutiérrez

# Contenido Temático.

<b>Resumen</b> .....	<b>2</b>
<b>Palabras clave</b> .....	<b>2</b>
<b>1. Introducción</b> .....	<b>3</b>
1.1 Concepto de estrés y sus principales referentes .....	4
<b>2. Principales estructuras implicadas en la respuesta de estrés</b> .....	<b>10</b>
2.1 Sistema Nervioso .....	10
2.1.1 Hipocampo .....	11
2.1.2 Corteza prefrontal .....	12
2.1.3 Amígdala .....	13
2.1.4 Hipotálamo .....	15
2.1.5 Hipófisis .....	16
2.2 Otras estructuras involucradas en la respuesta fisiológica .....	18
2.2.1 Glándulas suprarrenales .....	18
<b>3. Caracterización fisiológica de la respuesta de estrés</b> .....	<b>20</b>
3.1 Sistema nervioso autónomo .....	20
3.1.1 Sistema Adrenomedular .....	21
3.1.2 Eje Hipotálamo-hipofisario-adrenal .....	22
<b>4. Efectos del estrés sobre la plasticidad neuronal</b> .....	<b>27</b>
4.1 Efectos del estrés crónico .....	28
4.1.1 Efectos del estrés crónico en el hipocampo y sus funciones .....	30
4.1.2 Efectos del estrés crónico en la corteza prefrontal y sus funciones .....	31
4.1.3 Efectos del estrés crónico en la amígdala y sus funciones .....	32
<b>5. Bibliografía</b> .....	<b>34</b>

# Resumen.

El objetivo de este trabajo es sistematizar información sobre los mecanismos biológicos implicados en los episodios de estrés crónico y agudo y su impacto sobre el sistema nervioso y la conducta humanas, desde la perspectiva del psicólogo.

En la introducción se justifica brevemente la elección del tema y de la perspectiva adoptada. En la primera sección se discute el desarrollo histórico y se hace un resumen de los principales hallazgos en el campo de estudio del estrés. En la segunda sección se detallan las principales estructuras encefálicas y sistemas fisiológicos que, dado el actual estado del arte, se ven involucrados tanto en los episodios de estrés crónico como agudo.

Finalmente, en la tercera sección, se describen aquellos efectos que produce el estrés crónico sobre un aspecto de particular importancia como es la neuroplasticidad, del hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal.

**Palabras clave:** estrés; homeostasis; eje hipotálamo-hipofisario-adrenal; glucocorticoides; neuroplasticidad.

# 1. Introducción.

Los psicólogos en su práctica profesional deben enfrentar diariamente los efectos psicológicos del estrés y en particular del estrés crónico. Si bien la psicología como disciplina cuenta con sus propios recursos para afrontar estas situaciones, la acción diagnóstica y terapéutica puede encontrar un apoyo suplementario en un mejor conocimiento de las bases biológicas del fenómeno.

El presente trabajo se apoya en una revisión de bibliografía reciente en los campos de la anatomía del sistema nervioso y de las neurociencias, realizada desde la perspectiva de su utilidad para la psicología clínica. Esta tarea está impulsada por la convicción de que esta clase de diálogo con quienes investigan los fundamentos orgánicos de los procesos mentales y psicológicos es esencial para la práctica contemporánea de la psicología.

Por esta misma razón se ha optado por focalizar la tercera parte del trabajo en el análisis de los efectos del estrés crónico sobre la neuroplasticidad. Si bien las consecuencias del estrés no se reducen a este punto, dadas las restricciones de espacio se ha entendido pertinente privilegiar un aspecto que viene ganando relevancia en las tendencias de investigación más recientes.

## 1.1 Concepto de estrés y sus principales referentes

El interés por el estudio del estrés ha cobrado particular relevancia en el último siglo. Si bien no es un fenómeno exclusivo de la actualidad, en los últimos tiempos ha adquirido características que lo han hecho situarse como uno de los principales problemas de la salud tanto física como mental de los individuos. Las condiciones de vida actuales conllevan un ritmo de vida acelerado que enfrenta diariamente a las personas con numerosas situaciones altamente demandantes, para las cuales los mecanismos de respuesta con los que contamos no están preparados. Esto provoca una serie de procesos desadaptativos, que con el tiempo tienden a cronificarse y provocar daño a nivel orgánico y psicológico.

A fin de clarificar el significado del término estrés, resulta pertinente realizar un breve recorrido histórico tomando en cuenta las principales conceptualizaciones sobre este fenómeno y lograr una mejor comprensión.

Robert Hooke en 1679 es quien por primera vez introduce el vocablo estrés asociado a la tensión, debido a que lo aplica en el campo de la física. A través de su “ley de elasticidad” proporciona el concepto de “carga”, postulando que cuando una presión es aplicada sobre un material elástico, esta produce un efecto de estiramiento sufriendo un cambio de forma. Hooke define estrés, como la situación en la que una exigencia externa actúa sobre un cuerpo y éste se expone a un desgaste. Si la deformación producida por un determinado estrés está dentro de los límites de elasticidad del material, cuando el estrés desaparece el material retorna a su estado original, de lo contrario aparecen daños permanentes (Casuso, 2015).

El siguiente referente histórico en el estudio del estrés es Walter Cannon, sus investigaciones en el campo de la fisiología de las emociones lo llevaron a interesarse por los efectos que producen el frío, la pérdida de oxígeno y otros factores ambientales en los seres vivos. En base a sus estudios, Cannon concluye que frente a una potencial amenaza se genera en el organismo una respuesta fisiológica dirigida a canalizar todas sus energías en pos de garantizar su supervivencia. Las reacciones pueden ser la lucha o la huida y normalmente al finalizar el estímulo amenazante cesa la respuesta (Cannon, 1929).

Posteriormente Cannon acuña el término homeostasis, teniendo en cuenta las puntualizaciones previas del fisiólogo francés Claude Bernard. Bernard postula que las condiciones necesarias para la vida radican en la fijeza del medio interior, que de ser

desestabilizado propicia la aparición de enfermedades e incluso la muerte. Debido a que las respuestas fisiológicas emitidas por el organismo frente a potenciales amenazas desestabilizan el medio interno, Cannon utiliza el término homeostasis para describir el conjunto coordinado de procesos fisiológicos encargados de mantener la constancia del medio interno a través de la regulación entre las influencias del ambiente y las respuestas del organismo (Cannon, 1929).

En 1936, Hans Selye tomando los aportes de Walter Cannon utiliza por primera vez el término estrés aplicado a los seres vivos. Selye propone que el estrés es la respuesta no específica del organismo frente a cualquier demanda que se haga sobre él, y que sin importar cuál sea la naturaleza del estresor (agentes evocadores de la respuesta de estrés) ya sea física o psicológica, provocará una demanda a la que el organismo deberá adaptarse con el fin de restablecer la homeostasis (Selye, 1952).

Selye entiende que el estrés no puede ser evitado ya que el simple hecho de estar vivo demanda energía, y que ciertos niveles son necesarios para afrontar las exigencias de la vida cotidiana. Por esta razón propone distinguir entre el estrés positivo y el negativo. Utiliza el término eustrés para referirse al estrés positivo, que conduce a una respuesta adaptativa que ayuda al individuo a enfrentar exitosamente las situaciones generadoras de tensión, aumentando el rendimiento del organismo y permitiendo el logro de objetivos. Su activación es de carácter agudo, y no tiene repercusiones negativas sobre la salud. Por el contrario, cuando no se logra superar la situación y la activación de la respuesta se prolonga en el tiempo, pasa a ser una respuesta desadaptativa que denomina distrés. Dicho sistema de respuesta es disfuncional, y provoca un desgaste en la salud física y psicológica del individuo (Selye, 1952).

Para describir las reacciones adaptativas del organismo al afrontar cualquier demanda que suponga una amenaza sobre el estado de homeostasis, Selye caracteriza el síndrome general de adaptación, donde los procesos adaptativos son explicados en tres fases teóricas consecutivas:

**Fase de alarma:** frente a un estresor, se produce un incremento generalizado de las fuerzas defensivas del organismo provocado por una estimulación del sistema nervioso que prepara al organismo para una reacción de lucha o huida, (Selye, 1973).

**Fase de resistencia o adaptación:** de continuar el estímulo, ocurre una adaptación a nivel de los tejidos del organismo que deben intensificar su actividad funcional característica para que el cuerpo pueda operar en función de las exigencias del estresor (Selye, 1973).

**Fase de agotamiento:** Si la exposición al estresor continúa, el organismo pierde la capacidad de adaptación adquirida y el ser vivo entra en una tercera fase de agotamiento, que se prolonga en tanto el estresor sea lo suficientemente severo y aplicado por el tiempo necesario (Selye, 1973).

Selye propuso un modelo de estrés basado en las respuestas dadas por los seres vivos frente a situaciones estresantes, entendidas como aquellas situaciones que atentan contra la homeostasis del organismo (Selye, 1973). Aunque es considerado por muchos el padre del concepto de estrés moderno, su modelo de estrés entendido como respuesta, fue muy criticado ya que no todas las personas se estresan, ni generan las mismas respuestas en las mismas situaciones (Casuso, 2015).

En la década del 70, Richard Lazarus propone un nuevo enfoque al incluir la evaluación cognitiva que realiza el individuo, como una variable fundamental en el desarrollo del estrés. De esta forma, la evaluación e interpretación que hace el individuo de su entorno determina lo que es o no es estresante (Lazarus, 1999).

Siguiendo esta misma línea, Lazarus plantea la teoría transaccional del estrés basada en la interacción, entendiendo que existe una relación dinámica y bidireccional entre la persona y el entorno. Dicha teoría se centra en factores cognitivos en torno a una situación, y plantea que frente a un estímulo externo potencialmente amenazante, el individuo realiza una valoración primaria, evaluando cognitivamente la situación y como esta compromete su integridad. Al mismo tiempo realiza una valoración secundaria de los recursos y capacidades propias que posee (personales, sociales, culturales y ambientales) para hacer frente a dicha situación. En base a estas valoraciones, el individuo determinará la forma e intensidad de su reacción, pudiendo optar por hacerle frente a la situación (si considera que posee los recursos para hacerlo), o se verá desbordado por ella, generando respuestas de angustia y ansiedad (Lazarus, 1999).

Profundizando en los estudios acerca del estrés, Robert Ader en 1981 introduce el término psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE) para referirse al estudio de las relaciones entre el funcionamiento del sistema nervioso, el sistema endócrino y el sistema inmune, mediados por factores cognitivos. Según la psiconeuroinmunoendocrinología estos cuatro sistemas se comunican constantemente, con el fin de procesar información y mantener la homeostasis. El estrés psicológico y los estresores pueden interrumpir los procesos de

interacción de estos sistemas, alterando la homeostasis e iniciando un proceso de enfermedad (Moscoso, 2009).

Sterling y Eyer tomando el concepto de homeostasis propuesto por Cannon, introdujeron en 1988 el término alostasis, para referirse al modo en el que el cuerpo responde a las exigencias diarias, manteniendo la estabilidad a través del cambio. Proponen una visión alternativa a la de homeostasis, donde el organismo en respuesta a un estresor no buscará volver a su estado inicial de estabilidad, sino que basándose en la experiencia previa y realizando cambios fisiológicos, buscará adaptarse constantemente a las circunstancias cambiantes del medio. Sterling & Eyer definen la alostasis, como el nivel de actividad requerido por el organismo para mantener la estabilidad en ambientes constantemente cambiantes, a través de cambios fisiológicos o conductuales. Los estímulos generadores de estrés ocasionan toda suerte de procesos alostáticos a fin de que el cuerpo se adapte a las nuevas situaciones y cuente con las condiciones óptimas para enfrentarlas (Sterling, 2004).

Utilizando el concepto de alostasis propuesto por Sterling y Eyer, McEwen introduce el término carga alostatica para referirse al costo que debe pagar el cuerpo al verse forzado a adoptar un estado de alostasis de manera crónica. Frente a un estresor o simples actos de la vida cotidiana, el cuerpo responde liberando mediadores químicos, que promueven la adaptación del individuo. Si bien estos mediadores son importantes para realizar todo tipo de tareas y actividades, su presencia crónica en el organismo puede producir cambios fisiopatológicos, causando un deterioro progresivo del organismo con serias consecuencias para la salud. La carga alostatica resulta del enfrentamiento de un estresor muy intenso de efecto prolongado, como también a un ineficiente manejo de los mecanismos hormonales de respuesta por parte del organismo (McEwen, 2007).

Actualmente, la Organización Mundial de la Salud define al estrés como el conjunto de reacciones fisiológicas que en su conjunto preparan al organismo para la acción (World Health Organization, 1995). Aunque los acontecimientos sean agradables o displacenteros, o si el peligro es real o imaginario, el organismo responderá de manera estereotipada preparándose para el lucha o huida. Las respuestas fisiológicas emitidas ante situaciones de estrés están relacionadas con la actividad del sistema nervioso autónomo y el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. Si la activación de estas reacciones fisiológicas es pasajera, se considerará un fenómeno agudo (Zarate, Cardenas, Acevedo, Sarmiento y León, 2014). Sin embargo cuando las demandas ambientales sobrepasan las habilidades adaptativas del organismo, y la



respuesta se prolonga en el tiempo, se produce un desgaste en las funciones bioquímicas del organismo ocasionando un estado de estrés crónico (descrito anteriormente por McEwen como carga alostatica). Este estado de estrés crónico conlleva un ineficiente o excesivo manejo hormonal por parte de los ejes neuroendocrinos del organismo, en el que los glucocorticoides (cortisol), catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) y citoquinas (sistema inmune) implicados, comienzan a acumularse en el torrente sanguíneo generando un desbalance hormonal que impacta negativamente sobre los sistemas nervioso central, inmune y endocrino, propiciando el deterioro general de la salud y el desarrollo de diversas enfermedades de carácter sistémico (Moscoso, 2010).

En la actualidad, diversos estudios han puesto en evidencia un extenso número de alteraciones clínicas y enfermedades provocadas por el estrés crónico. Algunas de los síntomas generales más comunes son: el insomnio, las contracturas musculares, mareos, trastornos del apetito, disfunción sexual, síndrome de fatiga crónica, disminución de la memoria, alteraciones en la cognición y manifestaciones psicológicas como la depresión, la ansiedad y las crisis de pánico (González Méndez, 2009). Enfermedades como el síndrome de Cushing, trastorno obsesivo compulsivo, estrés post traumático e hipertiroidismo, han sido también vinculadas con el estrés crónico (Hroudová y Zednek, 2010). Asimismo el estrés crónico provoca alteraciones en diversos sistemas del organismo que pueden conllevar complicaciones de mayor complejidad. Los sistemas más afectados son el sistema cardiovascular, el sistema digestivo, el sistema inmunitario y el sistema endócrino. A nivel cardiovascular, dentro de los principales riesgos se encuentran, infartos al miocardio, hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca e incluso la muerte súbita. Por otra parte, los principales síntomas ocasionados por el estrés en el sistema digestivo son el síndrome de intestino irritable, retardo en el vaciamiento gástrico, la enfermedad inflamatoria intestinal, así como gastritis y úlceras, entre otros (González Méndez, 2009).

En el sistema inmunitario, el estrés induce desordenes en la inmunoregulación del organismo alterando su inmunidad e incluso pudiendo suprimir sus efectos, aumentando la susceptibilidad a padecer enfermedades (González Méndez, 2009).

En la medida en que la respuesta de estrés se cronifica, la capacidad adaptativa del sistema inmunitario desciende, provocando por ejemplo la aparición de enfermedades autoinmunes que atacan el propio tejido del organismo debido a la sobreactividad de moléculas pro inflamatorias llamadas citoquinas, que a su vez tienen gran influencia en procesos del

organismo como la actividad endocrina, el sueño, el comportamiento y los procesos neurodegenerativos (Seegerstrom y Miller, 2004). Algunas de las afecciones más comunes ocasionadas por la depresión del sistema inmune vinculada al estrés, son de tipo autoinmunitarias como las alergias. Además se aumenta el riesgo de contraer infecciones, enfermedades virales latentes o degenerativas como Alzheimer o arterosclerosis (González Méndez, 2009).

A continuación, repasaremos las principales estructuras encefálicas y sistemas fisiológicos de respuesta involucrados en los episodios de estrés crónico y agudo, para centrarnos finalmente en la incidencia del estrés crónico sobre el sistema nervioso central, y su impacto en la vida del individuo.

## 2. Principales estructuras implicadas en la respuesta al estrés

Numerosas investigaciones en seres humanos y animales han demostrado como nuestro organismo responde a las diversas exigencias a través de una serie de cambios internos específicos que tienen por objetivo facilitar una respuesta adaptativa, movilizandolos recursos necesarios para afrontar la nueva situación y suprimiendo aquellos sistemas que no son necesarios en ese momento. El funcionamiento del sistema fisiológico que prepara al organismo para la acción integra el sistema nervioso en su totalidad, así como también varias estructuras del organismo mediante la activación de la rama simpática del sistema nervioso autónomo y eje hipotálamo-hipofisario-adrenal detallados a continuación.

### 2.1 Sistema Nervioso

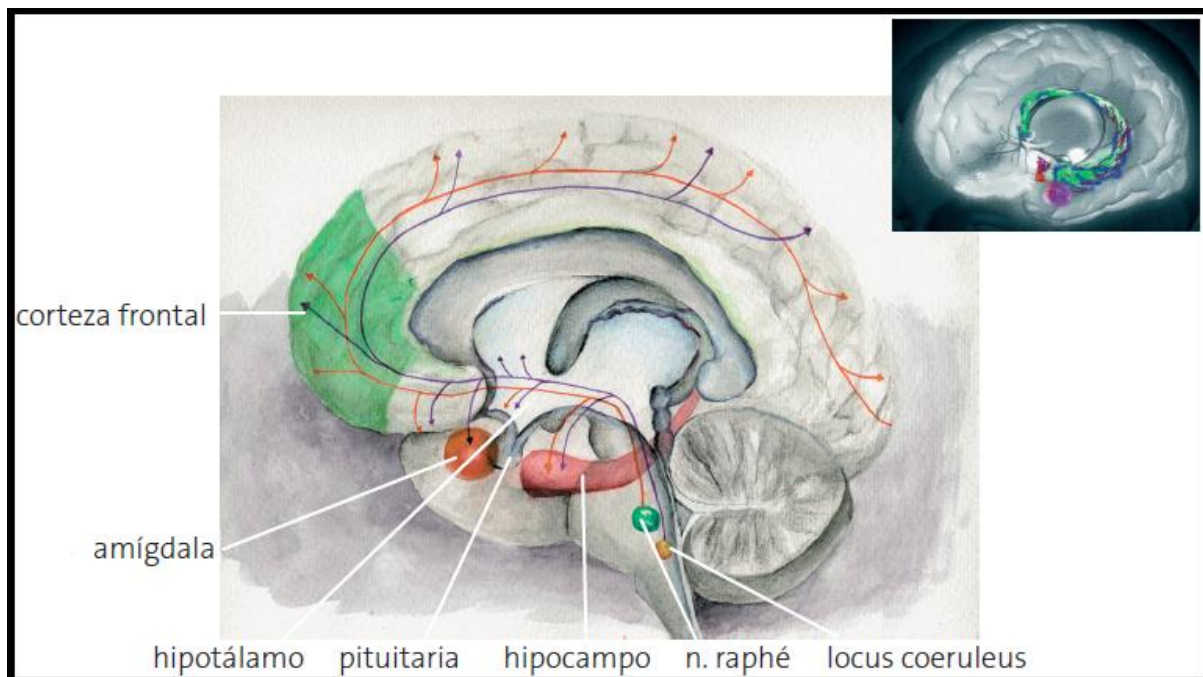
El sistema nervioso obtiene información sensitiva del ambiente, evalúa la importancia de la situación y genera respuestas conductuales adaptativas a fin de mantener la homeostasis. El sistema nervioso puede dividirse en sistema nervioso central conformado por el encéfalo y la médula espinal y sistema nervioso periférico conformado por nervios que se extienden fuera del sistema nervioso central. Funcionalmente el sistema nervioso periférico se subdivide en sistema nervioso somático (regula las funciones voluntarias en el organismo) y el sistema nervioso autónomo (regula las funciones involuntarias en el organismo) (Kandel, Schwartz y Jessell, 2001). Ambas subdivisiones desempeñan un importante rol en la respuesta fisiológica del estrés (detallada más adelante).

Toda acción implica la acción integrada de numerosas vías sensitivas, motoras y de la motivación generada en el sistema nervioso central (Kandel et al. 2001). El encéfalo es el principal órgano en la respuesta de estrés. A través de un circuito neuronal que incluye al hipocampo, la amígdala y áreas de la corteza prefrontal, discrimina amenazas y determina las respuestas comportamentales y psicológicas para su afrontamiento (Mcewen y Gianaros,

2010). Dichas estructuras forman parte del sistema límbico, un circuito neuronal que controla el comportamiento emocional y los impulsos de las motivaciones (Guyton y Hall, 2011).

En conjunto, el hipocampo y la amígdala procesan las experiencias determinando la adversidad de las situaciones en base a experiencias previas o actuales del individuo. Se encuentran vinculadas entre sí anatómicamente y funcionalmente, coordinando junto con la corteza prefrontal, funciones neuroendócrinas, autonómicas e inmunes con comportamientos, facilitando la adaptación del organismo a las exigencias del medio (McEwen, 2007).

**Figura 1. Esquema básico de la ubicación de las principales estructuras del sistema límbico implicadas en el procesamiento y las respuestas de estrés.**



### 2.1.1 Hipocampo

El hipocampo es una de las principales estructuras del encéfalo humano, perteneciente al sistema límbico. Se encuentra ubicado dentro del lóbulo temporal medial, debajo de la superficie cortical (Cigolani y Houssay, 2000) (Ver Figura 1). Posee numerosas

conexiones con diversas regiones de la corteza cerebral y estructuras basales del sistema límbico, tales como la amígdala y el hipotálamo. Gracias a esta interconexión, prácticamente cualquier tipo de experiencia sensitiva lo activa. Sus conexiones eferentes con otras áreas del sistema límbico, tienen la capacidad de poner en marcha reacciones conductuales que dan lugar complejos patrones de comportamiento (como el placer, la ira, la pasividad o el impulso sexual), a fin de lograr diversos propósitos (Guyton y Hall, 2011).

Entre las principales funciones del hipocampo se encuentran la inhibición de conductas y la formación de memorias complejas, principalmente aquellas relacionadas con las relaciones espaciales y contextuales (Cigolani y Houssay, 2000). Participa activamente en la regulación del estrés, teniendo un importante rol inhibitor en la actividad del eje hipotálamo-hipofisario- adrenal (detallada más adelante) y la terminación de la respuesta de estrés, una vez superada la adversidad (Phillips, McGorry, Garner, Thompson, Pantelis, Wood y Berger, 2006).

### 2.1.2 Corteza prefrontal

La corteza prefrontal se ubica en la porción anterior del lóbulo frontal, y representa la región del encéfalo más evolucionada, ocupando más de un tercio de la corteza cerebral en humanos (Ver Figura 1). Se subdivide en tres regiones fundamentales: corteza prefrontal lateral, corteza prefrontal medial y corteza orbitofrontal medial. Todas ellas desempeñan funciones ejecutivas de las conductas, que implican la capacidad de juicio, el planeamiento del futuro, y el mantenimiento y la organización de sucesos de la memoria para la acción futura (Kandel et al. 2001).

Las áreas corticales que conforman la corteza prefrontal, están interconectadas con las demás áreas del encéfalo implicadas en procesar información del medio externo (sistemas sensorial y motor) y el medio interno (sistema límbico y estructuras involucradas en el afecto, la memoria y la recompensa) (Kandel et al. 2001). Sus funciones más importantes son:

- Planificar y organizar las acciones futuras considerando las consecuencias que puedan llegar a tener, utilizando para esto la memoria a corto plazo.
- Encontrar soluciones a nuevos problemas.

- Participar activamente en la toma de decisiones.
- Regular la atención, los pensamientos y las emociones.

La corteza prefrontal es necesaria para ejecutar tareas motoras complejas. La elección de respuestas motoras apropiadas se realiza integrando información sensitiva tanto del medio externo como del propio cuerpo. Para poder realizar esto, utiliza la llamada memoria de trabajo, un tipo de memoria que recurre al mantenimiento activo en la conciencia de información (reciente o del pasado) importante para una conducta que está en marcha (Kandel et al. 2001).

Funcionalmente, la región orbitofrontal de la corteza prefrontal, se encuentra involucrada en la terminación de la respuesta emocional, inhibiendo otras áreas cerebrales cuando un estímulo deja de ser reforzado. Por el contrario, la región prefrontal medial se relaciona con la tendencia a la acción y la expresión emocional, siendo considerada un área crítica para el procesamiento de emociones asociadas a situaciones sociales y personales complejas (Sánchez-Navarro y Román, 2004).

La corteza prefrontal participa activamente en la regulación de la respuesta de estrés, ejecutando los procesos de afrontamiento y respuesta ante amenazas, mediados por el hipocampo, la amígdala y el hipotálamo. Al igual que el hipocampo, ejerce efectos inhibitorios sobre el eje HPA (Mcewen y Gianaros, 2010).

### 2.1.3 Amígdala

La amígdala está conformada por distintos núcleos de neuronas ubicados en los lóbulos temporales mediales anteriores junto al hipocampo (ver Figura 1). Se subdivide en: amígdala media y central, relacionada principalmente con estructuras hipotalámicas, olfatorias y del tronco encefálico; y en la amígdala basal y lateral relacionada principalmente con regiones corticales frontales y temporales (Cigolani y Houssay, 2000).

La amígdala es considerada una estructura esencial para el procesamiento emocional. Debido que recibe señales neuronales desde todas las porciones de la corteza límbica, así como desde la neocorteza de los lóbulos temporal, parietal y occipital, brinda información al sistema límbico acerca de la situación actual del individuo, en relación con el medio que lo rodea y sus pensamientos (Guyton y Hall, 2011). Esta convergencia de

proyecciones sitúa a la amígdala como la estructura responsable de la formación de asociaciones entre los estímulos y el refuerzo o el castigo (Sánchez-Navarro y Román, 2004).

Además de las proyecciones corticales procedentes de las distintas áreas de asociación sensorial, la amígdala también recibe aferencias talámicas. Este conjunto de proyecciones talámicas y corticales hacia la amígdala posibilita que se dote de significado afectivo a los diversos estímulos. Mediante las conexiones tálamo-amigdalinas se producirá un procesamiento del significado afectivo de las características estimulares sensoriales muy simples, mientras que las conexiones tálamo-corticales permiten el procesamiento de estímulos complejos sin componentes afectivos. Asimismo, las conexiones córtico-amigdalinas dotan a la información compleja elaborada en la corteza, del componente emocional. El orden temporal en que se activan los distintos circuitos es diferente, al ser la vía tálamo-amigdalina más corta que la tálamo-cortical, los estímulos más simples preparan a los circuitos emocionales amigdalinos, para recibir información más compleja y elaborada procedente de la corteza y así dotarla de su componente emocional (LeDoux, 1989).

En conjunto con el hipocampo, la amígdala participa en el condicionamiento de contexto, también llamado condicionamiento clásico, un tipo de aprendizaje basado en experiencias previas que permite al animal ampliar su contacto con el ambiente, acrecentando su capacidad de supervivencia. Aquellos ambientes donde el animal encuentre una gratificación, se asocian con señales de lugar, aumentando la probabilidad de que el animal regrese a dicho lugar aun en ausencia de la gratificación primaria (alimentos, parejas sexuales, etc.). De la misma forma ocurre frente a ambientes adversos, que el animal buscara evitar (Kandel et al. 2001).

La amígdala cumple un importante rol en la generación de respuestas endócrinas, autonómicas y conductuales que se ponen en marcha en la respuesta de estrés (Cigolani y Houssay, 2000). Al integrar entradas sensoriales multimodales, la amígdala es capaz de detectar distintos estresores en el entorno y realizar una rápida asignación de recursos emocionales y comportamentales, promoviendo respuestas adaptativas emitidas desde su núcleo central (Mcewen y Gianaros, 2010). Su activación, permite procesar y analizar emocionalmente cualquier estresor, contribuyendo en la elección de la respuesta más apropiada (Chrousos y Gold, 1992).



## 2.1.4 Hipotálamo

El hipotálamo, es una región del encéfalo indispensable para la supervivencia del individuo y la especie, involucrada en la regulación de diversas actividades conductuales y fisiológicas. Está constituido por una matriz laxa de neuronas, divididas en una región lateral y otra medial, ubicadas debajo del tálamo (Cigolani y Houssay, 2000) (Ver figura 1).

Al ser una parte integral del sistema nervioso central, el hipotálamo es la principal conexión entre los sistemas nervioso, endócrino e inmune (Cigolani y Houssay, 2000). Debido a que tiene acceso a información sensitiva de todo el cuerpo y posee la capacidad de integrar la respuesta autónoma y la función endócrina con el comportamiento, desempeña un rol importante en la regulación de la homeostasis y la respuesta de emergencia (Kandel et al. 2001).

Ante determinados estímulos, el hipotálamo activa mecanismos que desencadenan una cascada de respuestas motoras apropiadas para afrontar las exigencias. Respuestas conductuales agresivas, de huida o sexuales, son acompañadas por componentes somáticos, autonómicos y endócrinos específicos de las circunstancias (Cigolani y Houssay, 2000). Si bien es la amígdala la estructura implicada en el inicio de la respuesta de defensa, el hipotálamo constituye la estructura responsable de los cambios vegetativos que acompañan a la emoción (Sánchez-Navarro y Román, 2004).

El hipotálamo, gracias a su capacidad para procesar estímulos dentro y fuera del sistema nervioso central, es capaz de generar respuestas apropiadas mediadas por señales endocrinas y neuroendocrinas originadas en eje hipotalámico-hipofisario (Guilliams y Edwards, 2010). El hipotálamo se comunica con la glándula hipofisaria a través neuronas magnocelulares (neurohipófisis), y mensajeros hormonales (adenohipófisis), liberados por neuronas parvocelulares, conocidos como factores liberadores o inhibidores (Cigolani y Houssay, 2000).

- Factores liberadores: de Corticotropina (CRF), de gonadotropinas (CRH) y de hormona del crecimiento (GHRH).
- Factores inhibidores: de la hormona del crecimiento (GHIF) y de la prolactina (PIF) (dopamina) (Cigolani y Houssay, 2000).



### 2.1.5 Hipófisis

La glándula hipófisis se encuentra alojada en el espacio óseo denominado silla turca, en la base del cráneo, y está dividida estructuralmente en: adenohipófisis (hipófisis anterior), neurohipófisis (hipófisis posterior) y el lóbulo intermedio (Kandel et al. 2001) (ver Figura 2). Su actividad está regulada por el sistema nervioso central a través del hipotálamo (Cigolani y Houssay, 2000).

**Adenohipófisis:** juega un rol central en la regulación endócrina del organismo. Se conecta con el hipotálamo mediante el sistema porta, que transporta hormonas conocidas como factores liberadores o inhibidores (mencionados anteriormente), regulando la secreción hormonal de la adenohipófisis, en función de las demandas (Kandel et al. 2001).

Hormonas adenohipofisarias: la Hormona de Crecimiento (GH); Tirotrófina (TSH) regula la función de la glándula tiroides; Adrenocorticotrofina (ACTH) regula la función de la corteza suprarrenal para la producción de glucocorticoides; Hormona Foliculoestimulante (FSH) responsable del crecimiento de los folículos ováricos en la mujer y la producción de espermatozoides en el hombre; Hormona Luteinizante (LH) provoca la ovulación en la mujer y regula el tejido intersticial del testículo en el varón; Prolactina (PRL) regula la secreción de leche; Hormona Melanotrofina (MSH) que estimula la pigmentación de la piel; y la Hormona Lipotropina (LPH) teniendo efectos metabólicos (Cigolani y Houssay, 2000).

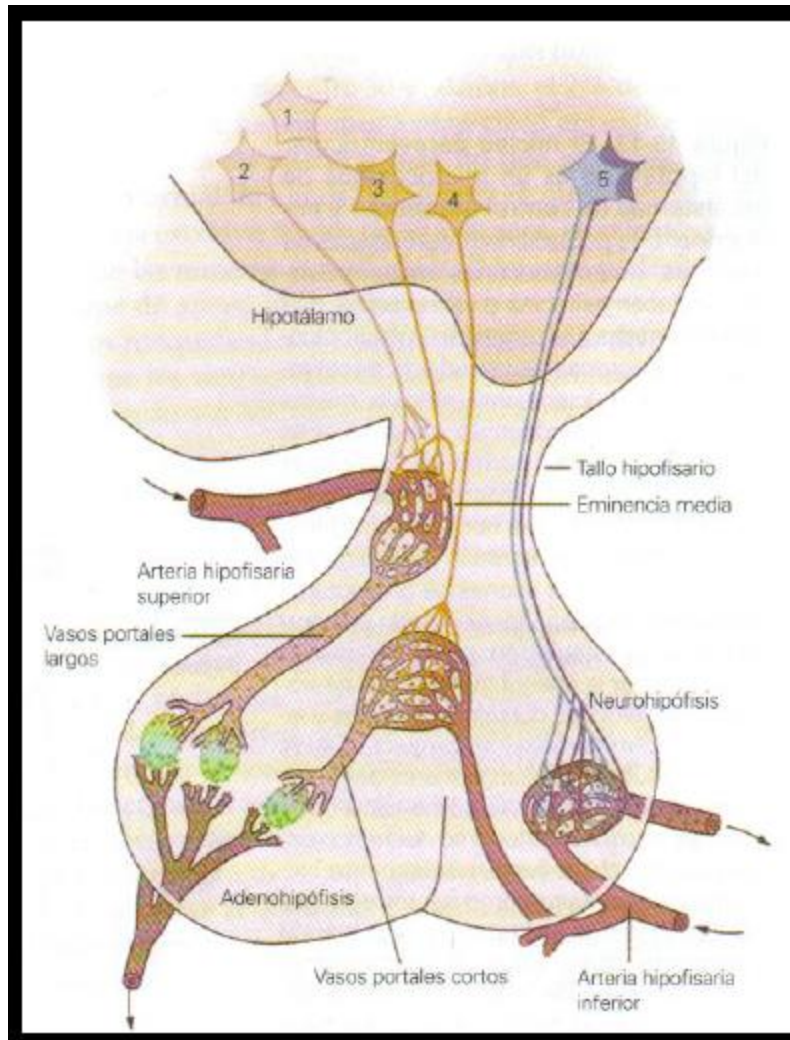
**Neurohipófisis:** se conecta con el hipotálamo directamente a través de un tracto nervioso. En respuesta a impulsos nerviosos, secreta dos tipos de hormonas, oxitocina (OXT) y vasopresina u hormona antidiurética (ADH) (Stepowski, 2012).

La vasopresina posee un efecto antidiurético (suprime la producción de orina y estimula la reabsorción del agua en el riñón). Su secreción es estimulada, durante la actividad física o en respuesta a un estresor, aumentando la presión arterial mediante la vasoconstricción (Cigolani y Houssay, 2000). Su acción promueve la liberación de ACTH y de CRH (Márquez, 2005).

La oxitocina actúa contrayendo los músculos lisos relacionados con el parto y la lactancia (Cigolani y Houssay, 2000). En las respuestas de estrés donde el individuo no

encuentra conductas de afrontamientos adecuadas, es liberada para que en conjunto con la CRH, reduzcan la liberación de ACTH (Márquez, 2005).

Figura 2: Conexión entre el hipotálamo y la hipófisis (sistema porta y tracto nervioso)



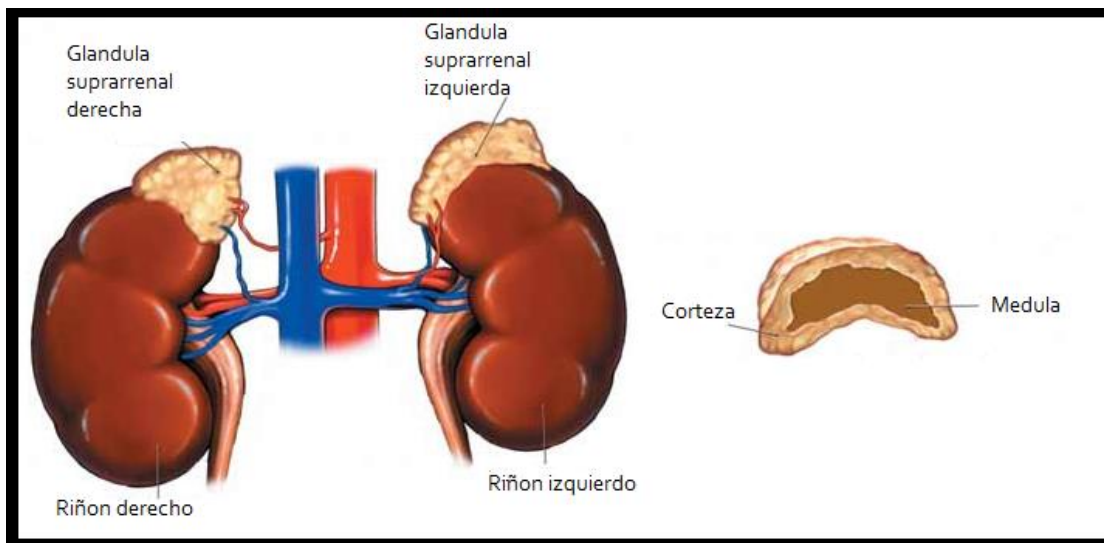
El hipocampo, la amígdala, el hipotálamo, la hipófisis y la corteza prefrontal desempeñan un importante papel determinando la adversidad de las situaciones y las respuestas adaptativas del organismo para hacer frente a las exigencias. Para poder llevar a cabo las respuestas necesarias, operan en conjunto con otras estructuras del organismo, detalladas a continuación.

## 2.2 Otras estructuras involucradas en la respuesta fisiológica

### 2.2.1 Glándulas suprarrenales

Las glándulas suprarrenales están conformadas por dos regiones bien diferenciadas denominadas corteza suprarrenal y medula suprarrenal. Su actividad es mediada por el sistema nervioso autónomo y la ACTH. Las glándulas suprarrenales se encuentran ubicadas en la cara anterosuperior de los riñones (Ver Figura 3), y cumplen una importante función en la respuesta a estresores, secretando corticoides (principalmente cortisol – corteza suprarrenal) y catecolaminas (principalmente adrenalina – medula suprarrenal) al torrente sanguíneo (Cigolani y Houssay, 2000).

**Figura 3. Ubicación de ambas glándulas suprarrenales, y corte transversal diferenciando Corteza y médula suprarrenales**



**Corteza suprarrenal:** su función está gobernada por el sistema nervioso central a través del hipotálamo. Frente a un estresor, el hipotálamo secreta CRF al sistema porta que provoca la secreción de ACTH por parte de la adenohipófisis al torrente sanguíneo. Esta acción provoca en pocos minutos la estimulación de la corteza suprarrenal y la liberación de cortisol al torrente sanguíneo (Cigolani y Houssay, 2000).

**Médula suprarrenal:** sintetiza Adrenalina (A) y Noradrenalina (NA), que son liberadas en respuesta a impulsos regulatorios provenientes del sistema nervioso simpático, ante situaciones de estrés percibido. La NA mantiene el tono vasomotor y la presión arterial, mientras que la A participa en la reacción de lucha o huida, incrementando la frecuencia cardíaca, respiratoria y las contracciones musculares (Cigolani y Houssay, 2000).

Las estructuras hasta aquí mencionadas operan conjuntamente, permitiendo al organismo efectuar las respuestas necesarias para enfrentar las demandas ambientales percibidas como estresantes. A continuación entonces serán detallados los mecanismos fisiológicos implicados en la repuesta de estrés.

## 3. Caracterización fisiológica de la respuesta de estrés.

Ante estresores psicológicos o fisiológicos, el organismo responde mediante una serie de reacciones fisiológicas coordinadas, que suponen la activación del sistema nervioso autónomo (SNA) y el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA). En última instancia, estos dos sistemas producen la liberación de cortisol, noradrenalina y adrenalina por parte de las glándulas suprarrenales, permitiendo enlazar la experiencia subjetiva de la respuesta con componentes psicofisiológicos de la emoción. Su secreción prepara al organismo, adoptando un estado de alerta que facilita el proceso de adaptación a los diferentes eventos estresantes a los que se ven expuestos los individuos diariamente y facilitan el equilibrio homeostático (Kandel et. al, 2001).

### 3.1 Sistema nervioso autónomo

El Sistema nervioso autónomo o vegetativo (SNA), se caracteriza por no estar sujeto a un control consciente o voluntario por parte del individuo. Es un sistema sensitivo y motor visceral, que posee tres divisiones importantes: simpático, parasimpático y entérico (Kandel et al. 2001).

La función global del sistema nervioso autónomo es mantener la homeostasis del organismo y efectuar las respuestas de adaptación ante cambios del medioambiente externo e interno. Si bien está diseñado para producir acciones lentas y sostenidas en comparación con el sistema nervioso somático, posee la capacidad de realizar en cuestión de segundos, modificaciones en las funciones viscerales (por ej., duplicar la frecuencia cardiaca) permitiendo responder rápidamente ante situaciones de peligro real o percibido (Navarro, 2002).

En respuesta a una amenaza, la división simpática del sistema nervioso autónomo coloca al individuo en un estado de defensa, destinado a mantener la integridad y garantizar la supervivencia del organismo. La activación del sistema simpático produce un conjunto de

reacciones que se definen como respuesta de alarma descrita anteriormente por Cannon. Entre ellas las más evidentes son: la dilatación pupilar, sudoración, aumento de la actividad cardiaca y presión arterial, broncodilatación y la inhibición de funciones digestivas, urinarias y genitales (Navarro, 2002).

### 3.1.1 Sistema Adrenomedular

La división simpática en conjunto con el locus cerúleo (una región anatómica del tallo cerebral) (ver figura 1), preparan al individuo para afrontar un peligro real o percibido, conformando en conjunto, el sistema adrenomedular. Activado por diversos estresores, el locus cerúleo activa una densa red de neuronas noradrenérgicas en todo el encéfalo, aumentando el nivel de vigilancia, excitación y ansiedad. Esta acción, produce la liberación de adrenalina y noradrenalina por parte de la medula adrenal al torrente sanguíneo, potenciando los efectos del sistema nervioso somático y promoviendo una respuesta inmediata ante las exigencias. La activación del sistema nervioso autónomo a su vez, produce una disminución en aquellos procesos fisiológicos que no son vitales para el organismo a corto plazo y que suponen un costo energético (Chrousos y Gold, 1992).

La respuesta a estímulos amenazantes puede ser activada extremadamente rápida, favoreciendo la movilización de reservas energéticas del cuerpo al cerebro, el corazón y músculos, preparando al individuo para la respuesta de lucha o huida (Kandel et al. 2001). Aunque la rapidez de esta respuesta, permite adoptar una estrategia óptima para hacer frente a situaciones adversas, no permite una respuesta adaptativa en el largo plazo, ni posibilita la consolidación de información asociada con el estresor necesaria para generar conductas adaptativas a largo plazo (Joëls y Baram, 2009).

Esta acción es lograda mediante la alteración de genes provocada por el cortisol en diversas estructuras del encéfalo, durante la activación del eje hipotálamo–hipofisario-adrenal, descrita a continuación.

### 3.1.2 Eje hipotálamo-hipofisario-adrenal

Activado el sistema nervioso autónomo, se activa paralelamente el eje hipotálamo – hipofisario – adrenal. Este sistema fisiológico es de acción más lenta que el sistema adrenomedular, pero cumple un importante rol en la respuesta del organismo (Lupien, McEwen, Gunnar, y Heim, 2009). Las respuestas efectuadas por el sistema nervioso autónomo y el eje HPA, son activadas frente a casos de estrés agudo y estrés crónico, mediando el denominado síndrome general de adaptación (Zarate et al. 2014).

Los estresores ocasionan diversos procesos alostáticos a fin de que el cuerpo se adapte a las nuevas situaciones y cuente con las condiciones óptimas para enfrentarlas. El eje HPA es el principal responsable de realizar estos rápidos ajustes. Estructuras como la amígdala y el hipocampo evalúan la adversidad de los estímulos que rodean al animal y estimulan al hipotálamo. Este provoca la secreción de hormona liberadora de corticotropina (CRH) desde su núcleo paraventricular. El CRH provoca la secreción de la hormona corticotropina (ACTH) por parte de la adenohipófisis al torrente sanguíneo, que lleva a la estimulación de la corteza suprarrenal y la secreción de cortisol (Ver figura 4A), permitiendo ajustar el comportamiento a las demandas del ambiente (Zarate et al. 2014).

El cortisol es el principal glucocorticoide en seres humanos. Es una hormona esteroidea que regula procesos metabólicos, cardiovasculares, inmunes y comportamentales (Smith & Vale, 2006). La mayoría de las células del cuerpo humano poseen receptores de cortisol, por lo que su secreción provoca una amplia variedad de efectos en el organismo. El cortisol eleva el nivel de azúcar en sangre, suprime la acción del sistema inmune y regula el metabolismo (Cigolani y Houssay, 2000), facilitando así la adaptación a situaciones ambientales cambiantes. Una vez superado el estresor devuelve al organismo a su estado de homeostasis, gracias a mecanismos de autorregulación negativa (detallados más adelante) (Guilliams y Edwards, 2010).

Bajo condiciones normales, La secreción de glucocorticoides sigue un ritmo circadiano regulado por señales hipotalámicas. Los ritmos secretores de CRF, ACTH y cortisol, se elevan en las primeras horas de la mañana y se reducen en las últimas horas de la tarde. Los glucocorticoides circulantes pueden provocar dos tipos de efectos sobre las células diana, genéticos y no genéticos (Guyton y Hall, 2011).



Los efectos genéticos ocurren en núcleo de las células. Gracias a que son liposolubles, los glucocorticoides son capaces de atravesar las membranas celulares y activar dos tipos diferentes de receptores nucleares, los receptores de tipo I (receptores de mineralocorticoides, MRs) y los receptores de tipo II (receptores de glucocorticoides, GRs), ambos ubicados en neuronas y células de la glía distribuidas en varias estructuras del encéfalo. De esta forma los glucocorticoides, fomentan o reducen la transcripción de muchos genes que alteran la síntesis del ARNm de proteínas, mediadoras de numerosos efectos fisiológicos. Esta acción genética puede tardar de 45 a 60 minutos, o incluso días en manifestarse, dependiendo del tiempo necesario para la síntesis de proteínas (Guyton y Hall, 2011).

Los receptores de glucocorticoides de tipo I y de tipo II presentan dos grandes diferencias. Primeramente los glucocorticoides se unen a los receptores de tipo I, con una afinidad de 6 a 10 veces mayor que con los receptores de tipo II. Durante la respuesta fisiológica de estrés, los receptores de tipo I se saturan y hay una ocupación de aproximadamente 67-74% de los receptores de tipo II (Lupien, Maheu, Tu, Fiocco y Schramek, 2007). Los receptores de glucocorticoides de tipo I, son los principales participantes de la primera fase de la respuesta de estrés, promoviendo la excitabilidad del hipocampo y aumentando los efectos de otras hormonas implicadas (Deppermann, Storchak, Fallgatter y Ehli, 2014).

La segunda diferencia de los receptores de glucocorticoides es su distribución en el encéfalo. Los receptores de tipo I se encuentran principalmente distribuidos en el sistema límbico, con mayor concentración el hipocampo y la amígdala; mientras que los receptores tipo II se encuentran distribuidos tanto en estructuras corticales como subcorticales, principalmente la corteza prefrontal (Lupien et al. 2007). Asimismo los receptores de tipo II median los efectos de retroalimentación negativa de los glucocorticoides, deteniendo la secreción de ACTH y la actividad del eje HPA (Kandel et al. 2001).

Por otra parte, los glucocorticoides pueden provocar efectos no genéticos de rápida acción mediante su interacción con la membrana de las células diana. Esto ocurre cuando la concentración de glucocorticoides en sangre es muy elevada (Guyton y Hall, 2011). Las áreas del encéfalo en las que ocurren estas acciones no genéticas incluyen al hipotálamo, hipocampo, amígdala y corteza prefrontal. Facilitando o inhibiendo las señales de los canales iónicos, los receptores y los neurotransmisores, incrementan o disminuyen la actividad neuronal

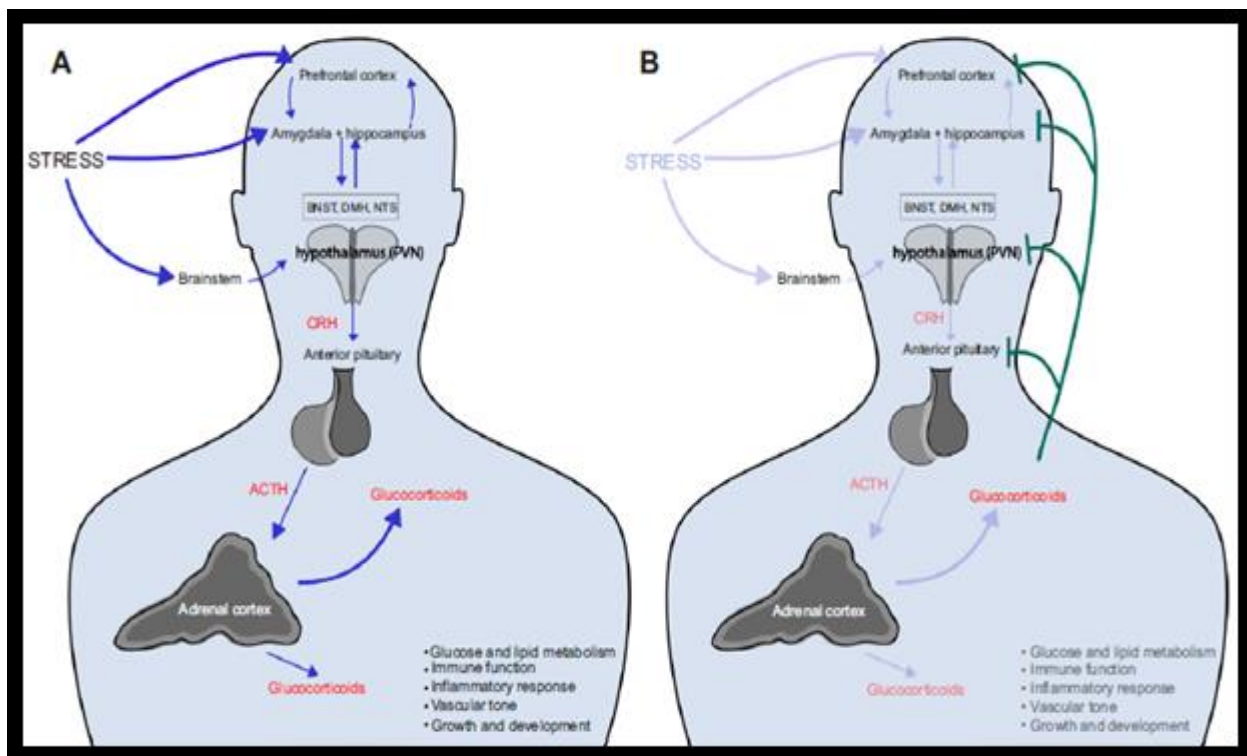


dependiendo de factores ambientales. Estos efectos no genéticos modulan la actividad del eje HPA vía el hipotálamo (Deppermann et al. 2001).

Es importante señalar que las acciones genéticas y no-genéticas en muchos casos operan conjuntamente. Las acciones no-genéticas rápidas pueden convertirse en cambios genéticos duraderos a través de la activación de receptores tipo II por parte de los glucocorticoides (Deppermann et al. 2001).

Un aspecto importante del eje HPA, es su capacidad para autorregularse. La alta concentración de cortisol en sangre, provoca una retroalimentación negativa sobre receptores ubicados en el hipotálamo y la hipófisis anterior, inhibiendo su secreción. Este mecanismo de retroinhibición suprime los procesos biológicos provocados por la respuesta de estrés, una vez superada la adversidad, restituyendo la homeostasis (Ver figura 4B) (Cigolani y Houssay, 2000).

**Figura 4. Resumen de la respuesta del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA). (A) Áreas del sistema límbico afectadas por el estrés. (B) Representación del feedback negativo que ejerce el cortisol en varias estructuras del eje HPA.**



Tomado de Senst y Bains, 2014.

El eje HPA es regulado a través de tres tipos de mecanismos de retroalimentación negativa. En función de las demandas, dichos mecanismos actúan sobre distintas estructuras, en diferentes momentos, regulando los niveles de cortisol en sangre y las capacidades de respuesta del organismo (Cigolani y Houssay, 2000):

- **Retroalimentación de corta duración:** ocurre en pocos minutos ya que se trata de un efecto no genético por acción del cortisol sobre la membrana celular, permitiendo respuestas rápidas de afrontamiento. El cortisol actúa sobre sus receptores ubicados en el hipocampo y el núcleo paraventricular del hipotálamo inhibiendo la secreción de CRF y ACTH (Cigolani y Houssay, 2000).

- **Retroalimentación de duración intermedia:** el cortisol actúa sobre sus receptores ubicados en la hipófisis anterior inhibiendo la secreción de ACTH mediante la síntesis de proteínas. Su efecto se extiende entre 1 y 8 horas (Cigolani y Houssay, 2000).

- **Retroalimentación de larga duración:** el cortisol actúa sobre receptores intracelulares por mecanismos genéticos, impidiendo la acción de ACTH sobre la corteza suprarrenal. Su efecto se logra al cabo de 8 horas. Si su duración se prolonga, lleva a atrofia suprarrenal por supresión crónica de ACTH (Cigolani y Houssay, 2000).

Según lo revisado hasta ahora, en términos generales, la respuesta fisiológica del estrés es activada por estresores de diversa índole, y cumple una misión esencialmente protectora, cuya intención es mantener el balance homeostático del organismo. La habilidad para alterar la actividad neuronal frente a diversas amenazas percibidas, modificando conductas y la cognición de manera rápida y duradera, implica la coordinación de un complejo sistema de respuesta conservado evolutivamente.

Debemos considerar que en la actualidad, las condiciones psicosociales en las que se desenvuelven los individuos han variado notablemente. El ambiente y las exigencias cotidianas de la vida moderna han aumentado la exposición de las personas a una enorme variedad y simultaneidad de estímulos estresantes, sobre todo psicológicos. En su mayoría, los estresores a los que somos expuestos son continuos, no permitiendo tiempos de descanso y recuperación. Los mecanismos detallados anteriormente, con los que contamos para hacer frente a dichas situaciones tan complejas (lucha o huida), no están preparados para mantener un constante nivel de actividad, por lo que conllevan en el mediano y largo plazo una

adaptación disfuncional y patológica que tiende a cronificarse y generar daños a nivel orgánico y psicológico (Gonzalez, 2008).

A continuación será presentada una visión general de la incidencia que tiene el estrés crónico sobre los procesos de neuroplasticidad del sistema nervioso central y sus consecuencias sobre la vida de los individuos.

## 4. Efectos del estrés sobre la plasticidad neuronal.

Para ahondar en los efectos que provoca el estrés crónico sobre el sistema nervioso central, resulta crucial primeramente retomar las conceptualizaciones de Selye respecto al estrés positivo (eustrés) y el estrés negativo (distrés). Si bien ambos factores aumentan la actividad del eje HPA, pueden ocasionar efectos opuestos en el organismo. Los niveles óptimos de estrés permiten una efectiva adaptación a nuevas situaciones, potenciando además las funciones cognitivas y la consolidación de memorias que le permitirán al individuo anticiparse a futuras situaciones displacenteras. Una vez superadas las demandas, la sobre actividad fisiológica es terminada restituyendo la homeostasis sin consecuencias para la salud del individuo. Por el contrario, cuando la respuesta de estrés es inadecuada y se ve imposibilitada la reinstauración de la homeostasis, la sobreactividad del eje HPA puede provocar efectos des adaptativos, como el deterioro cognitivo o el desarrollo de diversas psicopatologías asociadas (Deppermann et al. 2001).

En la actualidad, una gran cantidad de investigaciones en el campo de las neurociencias, han demostrado la incidencia del estrés crónico sobre el sistema nervioso central, particularmente en los procesos de neuroplasticidad. Para hacer frente a eventos estresantes, el encéfalo cuenta con mecanismo que le permiten alterar sus funciones neuronales e incluso su estructura, a fin de lograr una adaptación a las condiciones ambientales y promover la supervivencia del organismo. Este fenómeno le permite a las neuronas reparar daños cerebrales, adaptarse a enfermedades y ajustar sus actividades en respuesta a cambios ambientales. Los mecanismos involucrados en las remodelaciones dendríticas y sinápticas involucran la presencia de glucocorticoides, aminoácidos excitatorios y otros mediadores celulares (Davidson y McEwen, 2012).

Es importante mencionar que el término neuroplasticidad engloba varios tipos de mecanismos y procesos, siendo de principal importancia los implicados en la neurogénesis y plasticidad. A grandes rasgos, la neurogenesis refiere al proceso fisiológico en el que son creadas nuevas neuronas. En seres humanos, este proceso es muy restringido y ocurre en dos regiones del cerebro, la zona subventricular y la zona subgranular que es parte del giro dentado

del hipocampo. Asimismo, la plasticidad refiere a aquellos cambios morfológicos, estructurales y funcionales que ocurren en el interior de las neuronas y en las conexiones sinápticas que establecen (Zarate et al. 2014). Representa un proceso activo de adaptación frente a las condiciones cambiantes del medio interno y externo suscitando cambios que pueden tener efectos positivos o negativos durante el desarrollo del individuo (Izquierdo, Oliver y Malmierca, 2009).

Una de las principales proteínas potenciadoras de la neuroplasticidad, y factor de crecimiento más importantes en el sistema nervioso central es el llamado factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por su sigla en inglés). El BDNF actúa como factor de crecimiento nervioso, su acción promueve la supervivencia de neuronas existentes y de aquellas recién formadas, influencia la sinaptogénesis, la excitabilidad neuronal y es un aspecto fundamental de la plasticidad. Tras un evento estresante, el BDNF promueve el crecimiento celular y cambios sinápticos, que repercuten de diversas maneras dependiendo de la estructura encefálica (Deppermann et al. 2001).

La exposición crónica a glucocorticoides tiene consecuencias significativas sobre el sistema nervioso central y los procesos de neuroplasticidad, principalmente en la amígdala, el hipocampo y la corteza prefrontal. A continuación nos centraremos en los efectos que esta exposición crónica produce a grandes rasgos y las alteraciones físicas y mentales que conlleva.

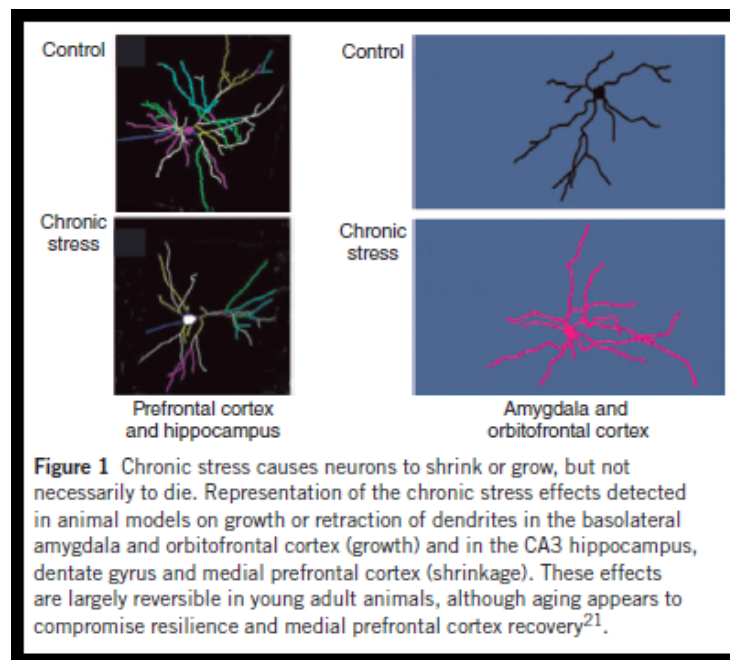
#### 4.1 Efectos del estrés crónico

Los elevados niveles de glucocorticoides en el torrente sanguíneo pueden provocar una amplia gama de efectos adversos en la neuroplasticidad, ya que su presencia crónica puede ser tóxica para las neuronas y sus ramificaciones dendríticas provocando cambios en la fisiología del sistema nervioso. Los cambios estructurales y funcionales provocados por el estrés crónico en el encéfalo conllevan trastornos en el estado de ánimo y en las respuestas comportamentales y fisiológicas. Los daños producidos varían según las estructuras encefálicas, alterando la morfología dendrítica, la neurogénesis, la respuesta funcional y la normalización de la actividad del encéfalo después de episodios estresantes (Hroudová y Zednek, 2010). Dentro de los principales efectos adversos que provocan las altas concentraciones de glucocorticoides se encuentran:

- Inhibición en la captación de glucosa (fuente energética) por parte de las neuronas, alterando y deteniendo su crecimiento (Hroudová y Zednek, 2010).
- Participación en la neurotoxicidad glutamatergica. La respuesta de estrés desencadena una cascada bioquímica en la sinapsis neuronal, principalmente en el hipocampo y la corteza prefrontal, ocasionando una sobreactividad que provoca en las neuronas, degradación citoesqueletica, malformación de proteínas y la generación radical de oxígeno, induciendo atrofia e incluso la muerte neuronal (Hroudová y Zednek, 2010).
- Disminución en la expresión del BDNF en regiones como el hipocampo y la corteza prefrontal y un aumento en la zona basolateral de la amígdala (Deppermann et al. 2001).

El Hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal son estructuras propensas a sufrir remodelaciones (en muchos casos reversibles dependiendo de la duración de los estresores) inducidas por el estrés crónico y las altas concentraciones de glucocorticoides en sangre (Ver Figura 5) (Hroudová y Zednek, 2010). La acción de los glucocorticoides conlleva efectos no solo a nivel cognitivo, influencia también la regulación emocional, comportamental y las funciones neuroendócrinas del organismo (Radahmadi, Hosseini, Nasim, 2014).

**Figura 5: Efectos del estrés crónico sobre las ramificaciones dendríticas del hipocampo, la corteza prefrontal y la amígdala.**



#### 4.1.1 Efectos del estrés crónico en el hipocampo y sus funciones

El hipocampo es una de las estructuras encefálicas más sensibles y propensas a sufrir remodelaciones debido a la alta concentración de receptores de glucocorticoides que posee, y al papel que desempeña en el aprendizaje, y en la consolidación y evocación de la memoria declarativa (Finsterwald y Alberini, 2014).

La creación de nuevas memorias consiste en el fortalecimiento de conexiones neuronales preexistentes, volviéndolas más excitables y potenciándolas para que puedan perdurar, esta acción es llamada potenciación a largo plazo. La memoria entonces es almacenada en redes neuronales cuyos patrones de activación evocan distintas memorias. Si bien el hipocampo no almacena recuerdos, cumple la función de asociar o enlazar las memorias de manera que estas puedan ser accedidas consistentemente (Sapolsky, 2010).

Niveles normales de glucocorticoides facilitan la plasticidad del hipocampo, la potenciación a largo plazo y promueven la neurogenesis del giro dentado (Escobar y Gómez, 2006). En el corto plazo el estrés permite la llegada de más oxígeno y glucosa al encéfalo aumentando así su nivel de actividad y permitiendo una mejor potenciación a largo plazo, haciendo que sea más fácil recordar y almacenar información. A medida que el estresor se cronifica, los niveles de glucosa y oxígeno disminuyen, comienzan a visualizarse atrofia y reestructuración por parte de las neuronas del hipocampo, así como la inhibición en los procesos de neurogenesis del giro dentado, generando en el individuo problemas de memoria (Sapolsky, 2010).

Estudios llevados a cabo en modelos animales por McEwen, revelaron mecanismos mediante los cuales el hipocampo se adapta a las condiciones adversas y previene el daño, aunque la activación crónica de los receptores de glucocorticoides en esta estructura, eventualmente induce daños estructurales (disfunción, atrofia y muerte neuronal) y funcionales. Los estudios de McEwen, han permitido observar que tras la exposición crónica a experiencias estresantes (ej: Inmovilización prolongada, o separación maternal temprana) se produce en el hipocampo una remodelación de sus circuitos y una reducción general de su volumen, producida principalmente por los efectos tóxicos de los glucocorticoides. Los principales efectos que pueden verse en el hipocampo son: el acortamiento dendrítico, la pérdida de sinapsis espinal, reducción de los niveles de BDNF y la supresión de la neurogénesis en el giro dentado. Los efectos que tiene el estrés crónico sobre esta estructura demostraron ser reversibles en



ausencia del estresor, evidenciándose un crecimiento de las ramificaciones dendríticas y el establecimiento de nuevas conexiones (McEwen, 2007).

Debido al rol que cumple el hipocampo regulando la actividad del eje HPA, y la consolidación de ciertos aspectos de la memoria, su deterioro producto de la exposición crónica a situaciones estresantes puede producir dos efectos: en primer lugar, se perjudica su participación en la consolidación de los tipos de memoria episódica, declarativa, contextual y espacial, afectando la habilidad del individuo para procesar información en nuevas situaciones y tomar decisiones apropiadas. El segundo lugar, su capacidad para terminar la actividad del eje HPA se ve limitada, prolongando la secreción de glucocorticoides al torrente sanguíneo y sus consecuencias a largo plazo en el organismo (Mcewen y Gianaros, 2010).

#### 4.1.2 Efectos del estrés crónico en la corteza prefrontal y sus funciones

La corteza prefrontal, al igual que el hipocampo demuestra una reducción general en su tamaño, producto de cambios estructurales y funcionales de sus neuronas, relacionados con la exposición prolongada a los glucocorticoides. Se ha observado que el estrés crónico produce una reducción en las espinas dendríticas de su corteza medial, mientras que su región orbitofrontal muestra crecimiento de las mismas (ver figura 5) (Mcewen y Gianaros, 2010). Esta diferencia entre la corteza medial y la corteza orbitofrontal altera la capacidad de la corteza prefrontal para terminar la respuesta fisiológica de estrés, prolongando la actividad del eje HPA aun en ausencia del estresor, potenciando y perpetuando sus efectos nocivos (Arnsten, 2009).

Los cambios en las conexiones sinápticas de estas áreas, se acompañan por una disminución general de las funciones ejecutivas (déficit en la toma de decisiones, baja autorregulación emocional y disminución en la focalización atencional) afectando las capacidades de afrontamiento del individuo (Zarate et al. 2014). También puede verse en modelos animales una disminución en el rendimiento de la memoria de trabajo y en el condicionamiento del miedo (mediante el cual pueden reconocerse amenazas presentes en el medio ambiente). Asimismo el estrés crónico irrumpe la relación de la plasticidad entre la corteza prefrontal y el hipocampo, afectando la correcta consolidación de nuevas memorias (Arnsten, 2009).



### 4.1.3 Efectos del estrés crónico en la amígdala y sus funciones

En contraste con lo que se observa en el hipocampo y la corteza prefrontal, la amígdala bajo los efectos del estrés crónico y los altos niveles de glucocorticoides demuestra un incremento en su tamaño. Recientes investigaciones, han demostrado que el estrés crónico aumenta los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro en su zona basolateral (Deppermann et al. 2001), este incremento provoca el crecimiento de las ramificaciones y espinas dendríticas de sus neuronas (ver figura 5), acrecentando así su actividad neuronal y las transmisiones sinápticas que establece con las demás regiones del encéfalo (Mcewen y Gianaros, 2010).

Al incrementar la actividad neuronal de la amígdala, aumentan también aquellas reacciones dependientes de las conexiones que establece. Debido a esto, puede verse tanto en individuos como animales una mayor respuesta de agresividad, miedo y ansiedad, volviéndolos a su vez más susceptible a padecer alteraciones de mayor complejidad como la depresión, o alteraciones emocionales diversas (Zarate et al. 2014). Las modificaciones producidas en la amígdala son de larga duración, mostrando menos reversibilidad que el hipocampo y la corteza prefrontal, aún después de varias semanas en ausencia del estresor (Pittenger y Duman, 2008).

A partir de lo revisado en este trabajo, se puede concluir que el estrés y las condiciones de vida adversas producen con el tiempo alteraciones significativas sobre la neuroplasticidad del encéfalo, particularmente en estructuras como el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal, causando alteraciones comportamentales en los individuos.

Si bien niveles óptimos de estrés posibilitan la adaptación a diversas situaciones potenciando las funciones cognitivas y conservando la salud, en el largo plazo las capacidades de afrontamiento del individuo se ven afectadas, provocando un círculo que potencia y perpetúa sus efectos nocivos, incidiendo negativamente en la vida de las personas, propiciando la aparición de enfermedades y el deterioro general del organismo (Zarate et al. 2014).

Los estudios realizados hasta el momento han brindado valiosa información respecto a los mecanismos biológicos asociados al fenómeno de estrés y sus consecuencias para el

organismo. A pesar de esto, aún resta un largo camino por recorrer para comprender completamente como el cerebro desarrolla patologías o resistencias producto de eventos adversos. En este mismo sentido, grandes avances realizados en el área de las neurociencias en los últimos años impulsados por el desarrollo de nuevas y mejores tecnologías permiten una mejor comprensión de la incidencia que tienen los glucocorticoides en los procesos de plasticidad y neurogenesis de las estructuras límbicas antes mencionadas, así como también en la función del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y funciones cognitivas como la memoria. A pesar de estos avances, aún continúa siendo un reto para los investigadores poder ligar los cambios celulares con sus efectos comportamentales.

Es importante destacar los aportes realizados por Richard Lazarus, ya que la incidencia que tendrán sobre la salud las diversas situaciones, dependerá de la evaluación cognitiva que el individuo realice, y del bagaje socio-genético-cultural que arrastre. Zarate et al. (2014) plantean que por esta razón, el abordaje clínico deberá tener un enfoque individualizado, identificando las reacciones propias de cada sujeto frente a estímulos estresantes y entrenando la forma de afrontar dichas situaciones, con la finalidad de poder minimizar los efectos fisiológicos y permitir un mejor bienestar psicológico. El poder adquirir control sobre el estrés y sus consecuencias beneficiará a los individuos en la medida en que serán capaces de reducir las probabilidades de sufrir enfermedades potenciadas por el desgaste que produce el estrés.

. La finalidad de este trabajo, ha sido la de sistematizar información referente a los mecanismos biológicos asociados al fenómeno de estrés, entendiendo que el poder lograr una mejor comprensión de este fenómeno permitirá realizar nuevas y mejores intervenciones terapéuticas con el objetivo de disminuir e incluso frenar el deterioro al que son sometidos los individuos.

## 5. Bibliografía

- Arnsten, A. (2009). "Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function", *National Review of Neuroscience* 10(6), 410–422.  
<http://doi.org/10.1038/nrn2648.Stress>.
- Cannon, W. B. (1929). "Organization for Physiological Homeostasis". *Physiological Reviews*, IX (3), 399–431.
- Casuso, L. (2015). "Estrès , un producto del s .XX Breve recorrido por la historia del diagnóstico y tratamiento del estrés". Lima. Retrieved from  
[http://www.acapsi.com/estres\\_historia\\_del\\_diagnostico\\_y\\_tratamiento.html](http://www.acapsi.com/estres_historia_del_diagnostico_y_tratamiento.html).
- Chouker, A., ed. (2012). *Stress Challenges and Immunity in Space*. Heidelberg, Springer.  
<http://doi.org/10.1007/978-3-642-22272-6>.
- Chrousos y Gold. (1992). "The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis". *The Journal of the American Medical Association*, 267(9), 1244–1252. <http://doi.org/10.1001/jama.267.9.1244>.
- Cigolani, H. y Houssay, B. (2000) *Fisiología Humana*, 7ª Edición. Buenos Aires El Ateneo.
- Davidson, R. J. y McEwen, B. S. (2012). "Social influences on neuroplasticity: stress and interventions to promote well-being". *Nature Neuroscience* 15(5) 689 – 695.
- Deppermann, S., Storchak, H., Fallgatter, A. J. y Ehrlis, A. (2014). "Stress-Induced Neuroplasticity: (mal) adaptation to adverse life events in patients with PTSD – a critical Overview". *Neuroscience* 283, 166-177.
- Fink, G. (2010). "Stress: Definition and history". *Encyclopedia of Neuroscience*, Amsterdam, Elsevier, 549–555. <http://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.00076-0>.

- Fisterwald, C. y Alberini, C. M. (2014). "Stress and glucocorticoid receptor-dependant mechanisms in long-term memory: From adaptive response to psychopathologies". *Journal of Neuroscience* 112, 17 – 29.
- González, B. G. y Escobar, A. (2002). "Neuroanatomía del estrés", *Revista Mexicana de Neurociencias* 3(5), 273–282.
- Gonzalez, J. (2008). "Homeostasis, Allostasis y Adaptación", En: J. Guimón (ed.): *Crisis y Contención*. Madrid, Eneida 31 –37.
- Guilliams, T. G. y Edwards, L. (2010). "Chronic Stress and the HPA Axis : Clinical Assessment and Therapeutic Considerations". *The Standard. A Review of Natural & Nutraceutical Therapies for Clinical Practice* 9(2), 1–12.
- Guyton, C. y Hall, J. (2011). *Tratado de Fisiología Médica*. 12ª Edición. Elsevier, 2011.
- Hroudová J. y Fisar Z. (2010). "Common aspects of neuroplasticity, stress, mood disorders and mitochondrial functions" *Activitas Nervosa Superior Rediviva* 53(1), 3-20 .
- Izquierdo, M., Oliver, D. y Malmierca M. (2009). "Mecanismos de plasticidad (funcional y dependiente de actividad) en el cerebro auditivo adulto y en desarrollo". *Revista de Neurología* 48(8): 421-429.
- Joëls, M. y Baram, T. Z. (2009). "The neuro-symphony of stress". *Nature* 10(6), 459–466. <http://doi.org/10.1038/nrn2632>.
- Kandel, E., Schwartz, J.H. y Jessell, T.M. (2001). *Principios de Neurociencia*. McGraw-Hill/ Interamericana de España S.A.U., Madrid.
- Kays, J., Hurley R. y Taber, K. (2012). "The Dynamic Brain: Neuroplasticity and Mental Health". *Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 24-2, 118-124.
- LeDoux, J.E. (1989). "Cognitive-emotional interactions in the brain". *Cognition and Emotion*, 3, 267-289.
- Lupien, S. J., Maheu, F., Tu, M., Fiocco, A. y Schramek, T. E. (2007). "The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition" *Brain and Cognition* 65, 209 – 237.

- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R. y Heim, C. (2009). "Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition". *Nature* 10(6), 434–445.  
<http://doi.org/10.1038/nrn2639>.
- Marquez, A. (2005). "Introducción a la Psiconeuroinmunoendocrinología", En N. Marchant y A. Monchablon: *Tratado de psiquiatría*. Buenos Aires, Grupo Guía, 1–12.
- McEwen, B. S. (2007). "Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain". *Physiological Reviews*, 87(3), 873–904.  
<http://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006>.
- McEwen, B. S. y Gianaros, P. J. (2010). "Central role of the brain in stress and adaptation: Links to socioeconomic status, health, and disease". *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1186 (*The Biology of Disadvantage*), 190–222. <http://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05331.x>.
- Miller, E. K., Freedman, D. J. y Wallis, J. D. (2002). "The prefrontal cortex: categories, concepts and cognition". *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 357(1424), 1123–1136. <http://doi.org/10.1098/rstb.2002.1099>.
- Mitrovic, I. (2005). "Introduction to the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal (HPA) axis" (Lecture). *Biochemistry University of California, San Francisco*, 22. Tomado de [http://biochemistry.ucsf.edu/programs/ptf/mn\\_links/HPA\\_Axis\\_Physio.pdf](http://biochemistry.ucsf.edu/programs/ptf/mn_links/HPA_Axis_Physio.pdf).
- Molina, T. (2009). "Psiconeuroinmunoendocrinología, Emociones y Enfermedad. Una Revisión". *Revista de Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Venezuela* 18, 155–164.
- Moscoso, M. (2009). "De la mente a la célula: impacto del estrés en psiconeuroinmunoendocrinología". *Liberabit. Revista de Psicología* 15(2), 143–152.
- Moscoso, M. (2010). "El estrés crónico y la Terapia Cognitiva Centrada en Mindfulness: Una nueva dimensión en psiconeuroinmunología.". *Liberabit. Revista de Psicología* 15(2), 143–152.
- Navarro, X. (2002). "Fisiología del sistema nervioso autónomo". *Revista de Neurología* 35(6), 553–562.

- Nogareda, S (1994). "Fisiología del estrés." Ministerio de Empleo y Seguridad Social de España: [www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/.../ntp\\_355.pdf](http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/.../ntp_355.pdf).
- Olivares R, Toledo G, Vera y Perez H, A. F. (2008). "Efecto del estrés sobre el sistema nervioso central". *Avances en ciencias veterinarias* 23 (1/2), 43-49.
- Phillips, L. J., McGorry, P. D., Garner, B., Thompson, K. N., Pantelis, C., Wood, S. J. y Berger, G. (2006). "Stress, the hippocampus and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: Implications for the development of psychotic disorders". *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 40(March), 725–741. <http://doi.org/10.1111/j.1440-1614.2006.01877.x>.
- Pittenger, C. y Duman, R. (2008). "Stress, Depression, and Neuroplasticity: A Convergence of Mechanisms". *Neuropsychopharmacology Reviews* 33: 88-109.
- Radahmadi, M., Housseini N. y Nasimi, A. (2014). "Effect of chronic stress on short and long-term plasticity in dentate gyrus; study of recovery and adaptation". *Elsevier Neuroscience* 280 121 – 129.
- Rice, V. H. (2012). "Theories of Stress and Its Relationship to Health", En: V. H. Rice (ed). *Handbook of Stress, Coping & Health. Implications for Nursing Research, Theory and practice*. Los Angeles, Sage, 22– 42.
- Rodríguez-Fernández, J. M., García-Acero, M. & Franco, P. (2013). "Neurobiología del estrés agudo y crónico: su efecto en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la memoria". *Universitas Médica* 54(4) 472 – 494.
- Sánchez-Navarro, J. P. y Román, F. (2004). "Amígdala, corteza prefrontal y especialización hemisférica en la experiencia y expresión emocional". *Anales de psicología* 20(2), 223-240.
- Sapolsky, R. (2010). "*Stress and Your Body*" Chantilly, Virginia: The Teaching Company.
- Seegerstrom, S. y Miller G. (2004). "Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-Analytic Study of 30 Years of Inquiry" *Psychological Bulletin*, 130(4), 601- 630.

- Selye, H. (1950). "Stress and the General Adaptation Syndrome". *British Medical Journal*, June 1950, 1386-1392 <http://doi.org/10.1136/bmj.2.4672.215>.
- Selye, H. (1952). *The Story of the Adaptation Syndrome*. Montreal Acta, Inc. Medical Publishers.
- Senst, L. y Bains, J. (2014). "Neuromodulators, stress and plasticity: a role for endocannabinoid signalling". *The Journal of Experimental Biology*, 217, 102–108. <http://doi.org/10.1242/jeb.089730>.
- Smith, S. M., y Vale, W. W. (2006). "The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress". *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8(4), 383–95. <http://doi.org/10.1038/nrendo.2011.222>.
- Sterling, P. (2003). "Principles of allostasis: optimal design, predictive regulation, pathophysiology, and rational therapeutics". en J. Schulkin *Allostasis, Homeostasis, and the Costs of Adaptation*. Boston, Mass., MIT Press 1–37. <http://doi.org/citeulike-article-id:2392029>.
- Trojan, S., y Pokorný J. (1999). "Theoretical Aspects of neuroplasticity". *Physiological Research*, 48, 87-97.
- World Health Organization. (1995). *Global strategy on occupational Health for all: the way to Health at work*. Beijing: WHO/OCH.
- Zárate S., Cardenas F., Acevedo C., Sarmiento M. y León L. (2014). "Efectos del estrés sobre los procesos de plasticidad y neurogenesis: una revisión". *Universitas Psychologica* 13(3), 1181-1197.