

## 2. Acciones cerebrales de los esteroides: estado actual de la respuesta al estrés e implicaciones en la conducta

ANA M. PASCUAL-LEONE PASCUAL

*Investigador del CSIC. Académica de Número y Vicepresidente de la Real Academia Nacional de Farmacia*

### RESUMEN

Actualmente los estudios sobre la regulación del axis hipotálamo —pituitaria —adrenal (HPA), realizados fundamentalmente en animales, centran dicha regulación en el cerebro y en lo concerniente a la respuesta al estrés. Dicha regulación es estudiada en dos vertientes: en los procesos neurobiológicos que subyacen en una situación de estrés y en los procesos cognitivos de dicha situación, los cuales determinan conductas y modos de enfrentamiento a la situación de emergencia. Se comienza, con nuevas técnicas de PET (tomografía por emisión de positrones) o imágenes funcionales por resonancia magnética fMRI, a poder extrapolar realmente dichos resultados a humano. Se hacen unas alusiones sobre las interacciones en cerebro de las hormonas esteroides, gonadales y corticosuprarrenales, con una exposición resumida sobre receptores de estradiol. Se centra el estudio en las hormonas corticosuprarrenales y en su papel clave, junto con el sistema nervioso autónomo, para elaborar las respuestas a situaciones de emergencia por agentes estresantes. Se explican, sucintamente, los mecanismos moleculares que se desencadenan después de fijarse las hormonas corticales a sus dos receptores específicos: MR de mineralocorticoides y GR de glucocorticoides. Se relata la evolución histórica del concepto de estrés acuñado por Selye en 1936 y se justifican las causas por las cuales los conceptos actuales sobre la respuesta al estrés se han ampliado acuñándose el termino allostasis, etimológicamente, “equilibrio dentro del cambio” (*maintainig stability*

*through change*), y no forzosamente homeostasis, que sería volver al mismo equilibrio anterior a la situación de estrés. Por ello, hoy se habla de “coste allostático” (*allostatic load*) como el desgaste fisiológico que resulta de una mala adaptación a la situación de emergencia. Paralelamente, se estudian los cambios estructurales y funcionales cerebrales que provocan las hormonas del estrés en zonas cerebrales donde están situados sus receptores, además de en hipotálamo, en el sistema límbico hipocampo, amígdala y cortex prefrontal. Todo ello explica que las adaptaciones al estado de estrés no solamente sean en vertiente neuroendocrina, que aumentará en plasma los niveles de glucocorticoides, sino en conducta cognitiva que permitirá al organismo conocer y evaluar la situación de emergencia a través de los receptores MR Y GR en hipocampo, el cual almacena la memoria de los acontecimientos en colaboración con la amígdala. Finalmente, se expone cómo la programación perinatal que se produce interactuando con el genoma heredado factores ambientales, epigenéticos, determina la regulación del HPA en adulto, lo cual es clave para la respuesta al estrés y cómo existe un dimorfismo sexual en la manera de enfrentarse a él.

## ABSTRACT

Recent research on the regulation of the hypothalamus-pituitary-adrenal gland (HPA) axis, carried out mainly in live animals, focuses on its organizing centre in brain and the response to stress. Such regulation is addressed in two different manners: the neurobiological pathways underlying a stressful situation and the cognitive response to such situation which determines behaviour and mechanisms to face the emergency. This approach includes new techniques such as positron emission tomography (PET) and magnetic resonance by functional imaging (fMRI) in order to extrapolate results to human biology. In the present chapter interactions of steroid, gonadal and corticosuprarrenal hormones with brain are exposed together with a brief comment on estradiol receptors. The main part of the chapter deals with the central role of corticoid hormones, together with the autonomous nervous system, to generate the response to emergency situations caused by stressors. The molecular mechanisms triggered after binding of corticoid hormones to their specific receptors, mineral-corticoids (MR) and glucocorticoids (GC) are briefly described. In addition, the historical evolution of the concept of stress, coined by Selye in 1936, is related together with the reasons for the extension of the current concept of response to stress to the term: allostasis, meaning “maintaining stability through change” different to homeostasis which implies returning to a condition prior

to stress. Nowadays, allostatic load is described as a physiological shred resulting from a poor adaptation to a emergency situation. In parallel, structural and functional brain changes evoked by stress hormones in cerebral areas rich in their receptors, besides hypothalamus, limbic system, hippocampus, amygdale and prefrontal cortex, are studied. All the above explains why adaptation to stress does not only involves a neuroendocrine response which will finally increase serum glucocorticoid levels, but also implies the cognitive behaviour which will permit the organism to know and evaluate the emergency situation through hippocampal MR and GR receptors that will memorize the stressful events together with the amygdale.

Finally, the perinatal programming involving interaction with genetic and epigenetic (ambient) factors that regulate, in adults, the central role of the HPA axis to the response to stress, as well as the sexual dimorphism in males and females in the mode to face the stress will be discussed.

## 1. PALABRAS PREVIAS

Actualmente, está absolutamente establecida la existencia de una *programación perinatal o temprana* durante el desarrollo de los mamíferos efectuada por factores externos al organismo en desarrollo, ambientales, que interactuando con el genoma heredado dan lugar a un llamado *epignoma* (1,2,3) que es el que realmente parece regir la salud y la enfermedad en etapas adultas. Incluso en el año 2005 (4) (5) se ha creado una Sociedad Internacional con fines formativos para dicho estudio. Con todo ello, existe una ingente cantidad de bibliografía al respecto que muestra, por estudios epidemiológicos en humano (1), que la programación anómala perinatal, cuyo resultado más evidente es el bajo peso al nacimiento, subyace como desencadenante de las patologías adultas comprendidas dentro del síndrome metabólico: dislipemias, diabetes2 o alteraciones cardiovasculares tan frecuentes en la sociedad actual (1, 2).

Los factores ambientales epigenéticos, que provocan dicha programación son las hormonas y los nutrientes. Pero el estudio de la falta de nutrientes, la malnutrición en etapas perinatales (6-10) muestra que la malnutrición perinatal provoca, en etapas claves del desarrollo, disminución de hormonas genéticamente establecidas para regular el crecimiento lo que produce en los fetos malnutridos, entre otras consecuencias, una anormal programación de su axis (HPA) (2). Y, en los últimos años (11), se ha establecido (11) que el cerebro es el órgano clave en la respuesta al estrés del axis (HPA).

La existencia de la programación perinatal se produce por la plasticidad de órganos vitales en desarrollo tratando de adaptarlos a condiciones ambientales cambiantes, pero el órgano cuya plasticidad parece más evidente es el cerebro y todas las funciones vitales más relevantes y fundamentales están regidas por él. Una de las principales metas del desarrollo cerebral será, pues, producir la arquitectura neural necesaria para poder integrar la información de factores y situaciones del ambiente con sugerencias y acontecimientos que reflejen aspectos importantes del estado fisiológico del animal (12). Porque es dicha integración la que permite a un organismo elaborar conductas adaptativas, y respuestas fisiológicas, totalmente esenciales para la supervivencia de los individuos, así como, para la propagación de la especie. Pues bien, esos fines y adaptaciones los consigue el cerebro a través de las hormonas.

En esta monografía se trata de exponer los conocimientos actuales de esa interacción entre hormonas y estructuras neurales, destacando, además, la importancia clínica de dichos conocimientos. La interacción de factores ambientales, fundamentalmente hormonas, sobre el cerebro parece ser decisiva para la llamada *programación perinatal* que tiene lugar en el desarrollo de los mamíferos, por ello, en muchos capítulos, se hace un estudio dedicado especialmente a dicho período.

Comenzamos exponiendo la epigenética del desarrollo como nueva frontera de la Neuroendocrinología para seguir con las acciones cerebrales de las hormonas esteroides, nuevos reguladores de receptores cerebrales como las quinasas de receptores acoplados a proteínas G (GRKs) y arrestinas, acciones cerebrales de las hormonas tiroideas, efectos cerebrales de la insulina e IGF-I, papel de la glucoquinasa como sensor cerebral de glucosa, para terminar con las acciones de la hormona de crecimiento y melatonina y con la impronta del estrés oxidativo en enfermedades neurodegenerativas. Y, por último, dedicamos un capítulo a la caracterización y modulación de la plasticidad del cerebro humano según recientes investigaciones en curso.

## 2. INTRODUCCIÓN

Las hormonas esteroides tienen una gran similitud estructural están constituidas por las hormonas gonadales y por las secretadas en la corteza de la glándula suprarrenal. Las gonadales son fundamentalmente, el estradiol secretado por los ovarios y la testosterona por los testículos. Mientras las suprarrenales están constituidas por los glucocorticoides producidos en la zona fasciculada de la corteza suprarrenal estimulada por una hormona hipofisaria la cortotrofina o

ACTH, la aldosterona, un mineralocorticoide, que regula los electrolitos, el cual está secretado en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal estimulada por la angiotensina II (una renina renal). También la corteza suprarrenal produce en la zona reticularis la dehidroepiandrosterona (DHA), un andrógeno, del cual aún no se conoce su hormona estimulante (2). Pues bien todos estos esteroides gonadales o corticosuprarrenales estructuralmente derivan del colesterol el cual se transforma en pregnenolona y de ahí, por un proceso de *esteroidogesis*, derivan todas las hormonas esteroides.

Son hormonas muy importantes en los mamíferos puesto que las gonadales regulan los procesos reproductivos y las hormonas corticosuprarrenales, son hormonas que regulan el equilibrio orgánico. La homeostasis del organismo que puede ser alterada por desequilibrios internos o por peligros externos como un depredador o cualquier otra amenaza externa de desequilibrio psicosocial. Otra similitud de las hormonas esteroides es que todas ejercen sus funciones uniéndose a receptores que pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares. Estos receptores están muy extendidos en los organismos y, desde luego, están situados en diversas zonas cerebrales (2,3). Recientemente se ha mostrado, también para los dos grupos de hormonas esteroides, acciones no-genómicas uniéndose a sus receptores situados en la membrana celular.

Aunque nos vamos a centrar, especialmente, en las últimas investigaciones sobre la regulación del eje hipotálamo —pituitaria —adrenal (HPA) a través del cerebro, expondremos algunas investigaciones que muestran la complejidad de los mecanismos del 17-estradiol para ejercer sus múltiples funciones, como soporte explicativo del dimorfismo sexual en la regulación del eje HPA.

### **3. HORMONAS ESTEROIDES**

#### **3.1. 17-estradiol su papel en la diferenciación sexual en período perinatal y sobre otras vertientes de conducta**

No vamos a detallar la diferenciación sexual en los mamíferos producida por la testosterona secretada en los testículos fetales y desdoblada en el cerebro a 17-estradiol y dehidrotestosterona, ni cómo el estradiol proveniente de la testosterona de los testículos fetales masculiniza el hipotálamo en cuanto a conducta sexual y en vertiente neuroendocrina. Todo ello se conoce desde los años 70 (13, 14) y además ha sido objeto de una revisión reciente (15).

Pero mucho más allá de la regulación que produce el estradiol en sus acciones esenciales en la diferenciación sexual en el hipotálamo de mamíferos (16), se ha visto actualmente que los estrógenos y andrógenos influyen la fluidez verbal, tareas espaciales, test de memoria y motores, así como la coordinación de movimientos en animales y están, además, implicados en los síntomas de depresión y en el tratamiento de ésta (17,18,19). Muchos de estos efectos difieren cualitativa y cuantitativamente entre los dos sexos, lo que sugiere que dichos efectos están sujetos a diferenciación sexual durante, pre y post natal desarrollo, es decir, a programación perinatal (16). Pero todo lo que estamos diciendo supone que la extensión de los receptores de estradiol que luego, sucintamente, describiremos, llega a regiones del cerebro fuera del hipotálamo, el cual ha sido el sitio más estudiado, debido a su papel en el control de la función reproductora. Sin embargo, hay que señalar que las acciones del estradiol sobre procesos de memoria envuelven acciones sobre estructuras cerebrales en el hipocampo y en el tronco cerebral basal, mientras los efectos sobre normal y anormal actividad motora suponen acciones de estradiol que envuelven, indudablemente, estructuras cerebrales sobre la sustancia negra, así como en núcleos dopaminérgicos y en aquellos que envuelven las variaciones del humor y carácter como el sistema serotoninérgico del núcleo raphe. Y es por ello por lo que efectivamente *mapear* en cerebro los sitios donde se encuentran los receptores intracelulares de estradiol que modulan acciones genómicas, ha supuesto, los últimos años, encontrarlos, además de en hipotálamo, en regiones tales como lóbulo olfatorio, amígdala, hipocampo, corteza cerebral, locus ceruleus, raphe dorsal y cerebelo. Aunque la densidad de estos receptores es más baja y más difusa en muchos de estos sitios que en hipotálamo y en amígdala.

Se sugiere, en estos estudios, que la expresión de estos receptores está regulada durante el desarrollo y, además, que en algunas de estas regiones cerebrales su acción es transitoria (20).

### **3.2. Subtipos de receptores de estradiol (ERs)**

Los receptores de estradiol actualmente conocidos son dos el ER $\alpha$  y el ER $\beta$ . Son proteínas nucleares. Ambos receptores actúan a través del mismo mecanismo. El ER, en ausencia de ligandos, reside, en principio, en el núcleo, con una pequeña proporción en el citoplasma. Los ERs actúan como un dímero que se une al ADN en secuencias diana específicas llamadas elementos de respuesta al estrógeno (EREs) las cuales están presentes en las regiones

del promotor que responde a genes (21). El receptor actúa unido a un factor de transcripción, y la unión de la hormona inicia cambios en la transcripción del gen, de lo que resultan modificaciones a nivel del mRNA del gen diana y, por tanto, de la proteína traducida. El ER, en la mayor parte de tejidos, está formado por dos monómeros con estructura idéntica. El descubrimiento en 1996 (22), y el clonaje de la forma isomorfa ER $\beta$  del receptor de estrógenos, cambió radicalmente la visión acerca de la acción de los estrógenos, y explicó porqué los ratones *knockout* para el ER $\alpha$  (ratones que no lo expresan) eran un organismo viable y presentaban respuesta a estrógenos, al menos, en algunos tejidos.

Actualmente, están explicados los mecanismos de acción intracelular de los estrógenos a través de ER $\alpha$  o ER $\beta$  receptores o, también, los posibles efectos en la superficie celular de supuestos ERs de membrana que producen bien neuroprotección o que afectan a las señales intracelulares via cAMP y MAP quinasas (23,24). El descubrimiento de ER $\beta$  ha supuesto una adicional complejidad para el entendimiento de la acción de estrógenos. Los dos ERs tienen distinta expresión en tejidos. En el útero y la pituitaria se expresa, fundamentalmente, la forma  $\alpha$ , mientras en el cerebro e hipotálamo existen solapamientos de ambas formas  $\alpha$  y  $\beta$ . La afinidad de ambas formas es distinta para los estrógenos sintéticos y para los tratamientos con antiestrógenos. En la pituitaria el ER $\alpha$  se expresa en niveles altos en lactotropas y en más bajos niveles en gonadotropas, y no se expresa en las células que promueven hormona de crecimiento (GH), y sólo ocasionalmente en las de corticotrofina (ACTH) o TRH (tirotropina hipotálamica), ER $\alpha$  esta, además, expresado más en hembras que en machos, sus niveles cambian poco por tratamiento con estrógenos contrariamente a lo que ocurre en los machos (25). Existen muchas diferencias en cuanto a la regulación de la forma  $\alpha$  por péptidos hipotalámicos según se considere el organismo femenino o masculino (25,26).

El receptor ER $\beta$  juega un papel en determinadas células hipofisarias humanas, como las corticotropas y somatotropas, o, también, durante etapas específicas del desarrollo. La expresión del ER $\beta$  es alta en la pituitaria fetal y cambia su expresión alrededor del nacimiento en la rata siendo, sin embargo, en etapas adultas más baja que la expresión de ER $\alpha$  (25). La expresión del receptor  $\beta$  es más alta en hembras que en machos aunque pocas células expresan ER $\beta$  más que ER  $\alpha$  en periodo adulto (25). Todo ello deberá ser recordado cuando hablemos del dimorfismo sexual que existe en la regulación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal. Del control hormonal del receptor  $\beta$  se sabe muy poco pero no parece ser regulado por estrógenos. Finalmente, diremos que el recep-

tor beta ( $ER\beta$ ) parece regular la expresión del alfa ( $ER\alpha$ ) y esta regulación puede ser distinta entre los géneros masculino y femenino. Actualmente se necesita ampliar el estudio de proteínas co-reguladoras y la comprensión de como ejercen su modulación sobre dichos receptores.

### 3.3. Mecanismos de acción de esteroides

No nos podemos entretener mucho exponiendo los complejos mecanismos por los cuales los esteroides realizan sus acciones celulares en cerebro o en otros órganos, pero si exponer que sus acciones se dividen en genómicas y no genómicas (11). Todas realizadas por los mismos receptores específicos citados y en el caso de las no-genómicas sobre membranas celulares. Las acciones se deben clasificar en genómicas o no genómicas estudiando, con rigor, los mecanismos que subyacen y no por la rapidez de su acción. Hay acciones rápidas genómicas de esteroides que afectan a la excitabilidad neural, y, por otra parte, al menos algunas de las acciones de esteroides sobre membranas envuelven uniones a proteínas G, o un efecto similar, lo que dispara un segundo mensajero y ello eleva la posibilidad de que un receptor de membrana pueda, también, regular la expresión de un gen, indirectamente, vía una segunda proteína unida al ADN que lo regule. Por otra parte, algunas importantes acciones de esteroides requieren la coparticipación de ciertos neurotransmisores que envuelven acciones sobre células que no poseen receptores de esteroides que son los que realizan las acciones genómicas. En este caso, los efectos pueden ser transmitidos por neuronas sensibles al esteroide. Por ejemplo la regulación por estrógenos y progesterona de las neuronas hipotalámicas que secretan GnRH-hormona gonadal- se efectúa por un sistema indirecto transináptico (11). Un sistema de regulación transináptico similar utiliza, posiblemente también, el estradiol en el hipocampo (26). Y dicho sistema lo utilizan, así mismo, los esteroides corticosuprarrenales. Esta síntesis de los mecanismos de acción de esteroides muestra la complejidad de ellos que empezamos a conocer.

Para terminar, hay que exponer que, actualmente, se están estudiando, en los mamíferos, un gran numero de dimorfismos sexuales en el cerebro, en cuanto a las acciones del estradiol a través de sus receptores, tanto morfológicas como neuroquímicas, las cuales han sido encontrados en diversas especies animales (27)(28). También se ha mostrado que el estradiol modula el funcionamiento de casi todos los sistemas de neurotransmisores, como el sero-



toninérgico, dopaminérgico, adrenérgico y colinérgico (29). Además de sus acciones sobre actividad límbica diferencial y, finalmente, tiene una gran influencia sobre el funcionamiento del axis hipotálamo —hipófisis- adrenal (HPA) (29,30).

### 3.4. Hormonas corticosuprarrenales

#### 3.4.1. *Hormonas del estrés: evolución histórica. Acciones del axis HPA en el organismo*

En 1936 Tadeus Reichstein identificó la corticosterona y sus actividades farmacológicas fueron caracterizadas en el laboratorio de Ernst Laqueur en Amsterdam (1880-1947); los resultados fueron presentados a la Real Academia de Holanda (31). Esto sucedió en 1936, el mismo año que Hans Selye acuñaba el concepto de estrés (32) como “síndrome de exactamente sentirse enfermo” (*syndrome of just feeling sick*). El cortisol fue descubierto en 1950, y Reichstein, Kendall y Hench descubrieron su gran potencial farmacológico en la artritis reumatoide, con lo cual recibieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina (33). Péptidos tales como adrenocorticotrofina, vasopresina y oxitocina fueron descubiertos en los años cincuenta y sesenta, la corticotrofina hipotalámica (CRH) en 1981 y al fin la urocortina en 2001. Sus respectivos receptores han sido ya identificados y clonados. El Premio Nobel por la identificación de hormonas hipotalámicas le fue concedido a Guillemin y Schally en 1977. Pues bien, todos estos péptidos, junto con los glucocorticoides y en colaboración con el sistema nervioso autónomo, determinan e intervienen en la respuesta al estrés.

El axis hipotálamo-pituitaria adrenal (HPA), como otros muchos axis endocrinos, se configura dependiente, en primer lugar, de la hormona hipotalámica correspondiente, en este caso la corticotrofina hipotalámica CRH, que estimula en la hipófisis la correspondiente hormona hipofisaria, la corticotrofina hipofisaria (ACTH). También en hipófisis se secreta la vasopresina en el axis HPA. El ACTH estimulará la secreción de la correspondiente hormona en la corteza suprarrenal el cortisol en el hombre y la corticosterona, en lugar de cortisol, en roedores. Sin embargo, en el caso de la regulación del axis corticosuprarrenal (HPA) hay que considerar la regulación cerebral a través del hipocampo después de haber encontrado en él abundantes receptores de glucocorticoides GR y MR de mineralocorticoides (2) (Fig. 1).

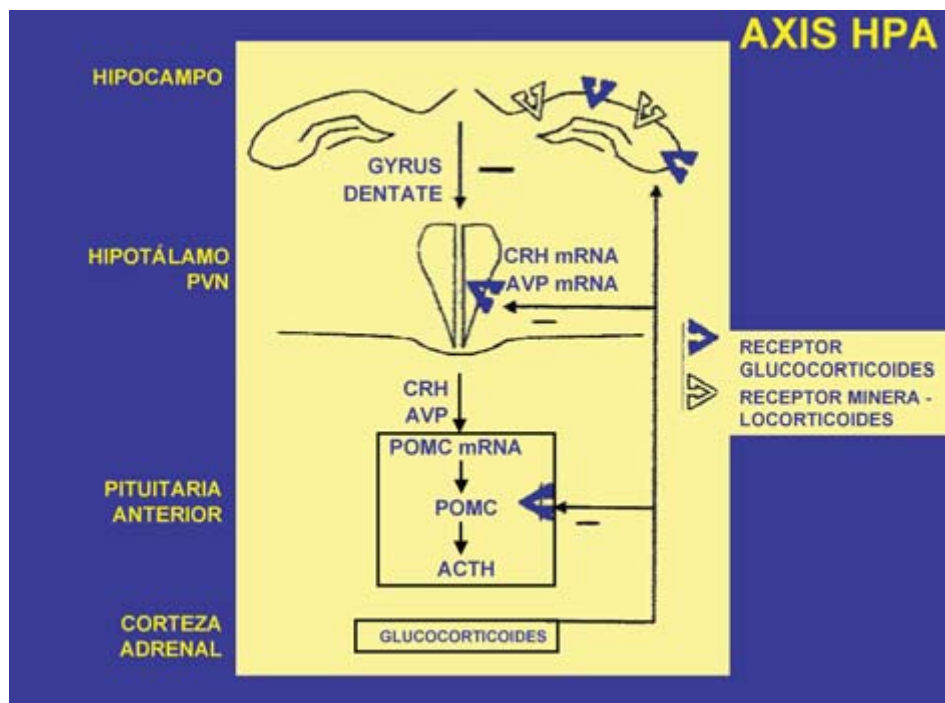


FIGURA 1. El axis hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) se regula por las secreciones de la correspondiente hormona hipotalámica corticotropa (CRH) secretada en el núcleo paraventricular (PVN) junto con la arginina- vasopresina (AVP) que estimulan en pituitaria la secreción de la hormona corticotropa ACTH derivada de la proopiomelanocortina (POMC). El ACTH estimula la secreción de corticoides en la corteza suprarrenal. En la regulación de este axis es muy importante la retroalimentación negativa ejercida en hipocampo a través de los receptores específicos de mineralo y glucocorticoides MR y GR. Ver texto. Gráfica modificada de cita (67).

Este axis, que constituye la rama hormonal fundamental para la respuesta a una situación estresante, tiene dos modos de acción. En primer lugar proporciona la secreción a plasma de cortisol a través de un ritmo circadiano de pulsos horarios, con subidas en amplitud en los periodos del día (o de la noche en roedores) de máxima actividad. Ello coordina un “reloj central” situado en el núcleo supraquísmico del hipotálamo, con relojes periféricos del organismo y todo ello regula, además, acontecimientos y alteraciones del sueño (34). En segundo lugar, el axis HPA media la habilidad del organismo para enfrentarse con reales o imaginarios acontecimientos de peligro y que fueron llamados por Selye situaciones de estrés. Todo ello ha sido, recientemente tratado en detalle, por nosotros en 2008 (2).

### 3.4.2. *Causas de gestación de un nuevo concepto de los procesos del estrés*

En la centuria pasada muchos trabajos científicos han hecho descubrimientos clave en farmacología sobre las hormonas del estrés lo que ha influido, enormemente, en nuestro concepto actual sobre él. Con altas tecnologías recientes muy sofisticadas se ha estudiado el mecanismo de acción de los glucocorticoides, desde su acción sobre el gen a las modificaciones en la conducta. En concepto de hoy los glucocorticoides coordinan, en concierto con otros mediadores del estrés, las reacciones iniciales de respuesta a éste y, además, más tarde preparan la adaptación del organismo ante nuevas agresiones. Los glucocorticoides modulan el programa vital temprano de reactividad al estrés y son, también, un factor significativo para la regulación de la plasticidad neuronal cerebral que subyace en los procesos de envejecimiento. Por otra parte, dada su importancia, cada vez más se ha ido estudiando y conociendo su papel en las emociones, acciones cognitivas, e incluso se están estudiando sus posibles acciones terapéuticas en la sensibilización a determinadas drogas, como la cocaína (35). Estos estudios han llegado a cambiar el concepto de salud y enfermedad. Y, sin duda, todo ello partiendo del concepto de estrés de Selye (32).

Este investigador ya estableció que la forma crónica de enfrentamiento al estrés, que no olvidemos que él calificó como “síndrome de exactamente sentirse enfermo”, producía un incremento del peso adrenal, peso decrecido del timo y, también, úlcera gástrica. Selye reconocía, que la situación crónica de estrés suprime la función inmune, y con ello se aumenta la vulnerabilidad a las infecciones. Estableció que mineralocorticoides y glucocorticoides secretados desde la corteza adrenal podían tener acciones opuestas, lo cual mostraba las acciones de ambos pro y anti-inflamatorias. La salud en la visión de Selye estaba caracterizada por un equilibrio dinámico entre actividades pro y anti-inflamatorias, y dicho concepto sigue siendo válido actualmente. Se observó que los glucocorticoides “apagan” la respuesta inicial al estrés, aunque ellos hayan sido, junto con otros, los mediadores de la respuesta. Se comenzó a pensar que el tratamiento con corticoides en clínica, está indicado si las reacciones de defensa del organismo están causando más daño a éste que los agentes mismos que han provocado el estado de defensa. En 1984 Munck (36) escribió que, en una situación de estrés, “los glucocorticoides suavizan la reacción inicial pasando más allá de la diana”. Y es que las reacciones iniciales de estrés como, reacciones del sistema inmune a la infección, reacción inflamatoria en el tejido dañado, reacciones neuroquímicas a estrés psicológicos, que son cruciales para hacer frente a la agresión, se convierten en muy peligrosas para la salud si no son frenadas a tiempo, y eso es lo que los glucocorticoides pueden hacer.

Actualmente, en las sociedades humanas, el concepto de estrés se ha extendido a la llamada “adversidad psicosocial” como el más potente “estresador” de los humanos. Esta adversidad psicosocial humana puede puntualizarse en el mundo actual como falta de información ante hechos conflictivos y perturbadores de la vida, no control de ellos e imposibilidad de predecir su evolución, todo lo cual crea una sensación de miedo e incertidumbre. Por ejemplo, serios estudios documentan que el bajo estatus socio-económico produce acontecimientos en la vida diaria que gestan un estrés crónico, el cual tiene su causa en una aberrante acción de las hormonas del estrés, entre las cuales tienen un papel clave los glucocorticoides, y todo ello pronostica una mala salud (35). Estas consideraciones han llevado a replantearse los procesos de respuesta al estrés y a preguntarse, cómo estas reacciones de estrés afectan al cerebro y por tanto a la conducta. La consecuencia de ello ha sido una intensificación enorme de las investigaciones de las respuestas al estrés a nivel cerebral y a poder establecer, sin lugar a dudas, que el órgano clave de la respuesta al estrés es sin duda el cerebro (11).

#### 3.4.3. *Receptores de glucocorticoides Concepto de allostasis y coste allostático: nuevas investigaciones sobre la regulación del axis HPA*

Los estudios realizados para establecer cómo el estrés afecta al cerebro han conducido al progreso en la comprensión de los mecanismos subyacentes iniciados por las proteínas receptoras de glucocorticoides, receptores, que al activarse por la fijación de su hormona, desencadenan y regulan en las células diana las señales de transducción a nivel de membrana y del gen. Y también se han detectado los elementos estructurales en el cerebro que muestran un alto grado de plasticidad y, a su vez, se comienzan a conocer las rutas específicas de señales cerebrales (35). Dicha modulación de los glucocorticoides en el cerebro se puede realizar gracias a la plasticidad cerebral sináptica y de las dendritas, y también se realiza por la regulación que ejercen estos glucocorticoides en ciertas regiones cerebrales sobre los procesos de apoptosis o muerte celular y su incidencia en la neurogénesis. Para todas estas acciones la llegada al cerebro de los glucocorticoides es crucial.

Los receptores de glucocorticoides son receptores nucleares, de naturaleza similar a los receptores de estradiol ERs de los que acabamos de hablar.

Las hormonas corticosuprarrenales aldosterona y glucocorticoides, ejercen sus acciones uniéndose a receptores MR (receptor de aldosterona, mineralocorticoide) y GR (receptor de glucocorticoide). Los receptores GR se ex-

presan en todos los tejidos fetales desde etapas embrionarias (37). Los receptores de glucocorticoides están extendidos en una gran variedad de tejidos: hígado, páncreas, tejido adiposo visceral, tejido esquelético y en el cerebro en regiones como el hipocampo y la amígdala, regulando la conducta cognitiva y la memoria (38) (39). Una vez activados sus receptores por la llegada de su hormona específica, utilizan para sus funciones factores de transcripción activados por ligandos. La aldosterona, y los glucocorticoides tienen acciones específicas uniéndose a sus respectivos receptores MR Y GR. Y las dos clases de receptores citoplásmicos MR y GR presentan diferente distribución en cerebro. Así los GRs están muy extendidos, especialmente en el hipocampo, los MRs son más escasos, pero de nuevo el hipocampo es la zona más rica en los mismos (40). Es curioso que los MRs presenten alta afinidad por ambos mineralocorticoides (MC) y glucocorticoides (GC), mientras que los GRs tienen una afinidad 10 veces menor por glucocorticoides; otra curiosidad es que una vez ligados al corticosteroide, ambos, MC y GC, se translocan al núcleo y se dimerizan uniéndose a la misma secuencia consenso de ADN, el llamado elemento de respuesta al receptor de glucocorticoide (GRE). Sin embargo, muchas evidencias muestran que cada receptor tiene su propio espectro de acciones tanto en la misma célula como en distintos tejidos, incluso en diferentes áreas del cerebro. La presencia de un único GRE para ambos receptores, GR y MR, dificulta la comprensión de sus diferentes acciones fisiológicas. Parece que la zona N-terminal de estos receptores, es la menos homóloga entre ambos, y puede moderar distintas interacciones entre receptores y cofactores para activar o reprimir genes en su posterior expresión (41) Todo esto resume las acciones de los receptores y sus complejos modos de acción que fueron recientemente tratados (2).

Pero actualmente se han hecho descubrimientos que aclaran determinadas lagunas que existían acerca de cómo actúan estos receptores MR y GR en momentos de estrés y sus relaciones recíprocas en situaciones de alarma. Estas investigaciones explican la actuación de ambos ante el estrés en el sistema límbico cerebral - hipocampo - en el cual ampliamente se expresan, y ello ha ayudado a completar y ampliar el conocimiento de las pautas de regulación del axis hipotálamo - pituitaria - adrenal (HPA) anteriormente expuestas en figura 1. Realmente en las pasadas décadas el equilibrio de señales entre MR/GR ha sido muy estudiado.

En la regulación del axis HPA, el papel de los receptores de GR es bien comprendido, ya que provocan una retroalimentación negativa que bloquea en hipotálamo la secreción de su hormona CRH y bajan, como consecuencia fi-

nal, los niveles circulantes de corticoides (Fig 1). En esta regulación el número de receptores de GR en hipocampo modula enormemente la funcionalidad del axis. Si los GR disminuyen en dicho órgano, el bloqueo del funcionamiento de HPA se realiza muy mal y, entonces, es un axis que funciona desmedidamente, lo que produce niveles altos de glucocorticoides circulantes, como sucede en el estrés crónico. Contrariamente, el aumento de los GR hipocampales supone un axis bien regulado con niveles adecuados en plasma de glucocorticoides (Fig. 1) (2).

Actualmente, se piensa que los glucocorticoides son cruciales para ambas respuestas, la inicial del estrés y la final (Fig. 2). Y parece que el papel de los receptores GR se ejerce en la última fase de respuesta, dando como resultado la recuperación desde la situación de estrés inicial a un estado normal del organismo. En esta última fase se produce almacenaje en la memoria de lo sucedido lo que permite preparar el organismo a nuevas situaciones de emergencia similares. Además, se movilizan recursos energéticos, y en general todo ello se dirige a preparar futuros acontecimientos, restituyendo así, además, la homeostasis alterada previamente en la fase inicial por la salida de glucocorticoides.

Pero en 2005 Karst y Marian Jöels (42) establecieron lo que se ha llamado la hipótesis MR/GR. Demostraron que los mismos MR nucleares, que regulan transcripción de genes, residen también en las membranas de las neuronas de la región CA1 del hipocampo en donde los MR, fijando los glucocorticoides, realizan acciones rápidas no-genómicas. La actuación de MR por la llegada de glucocorticoides promueve pequeñas corrientes excitatorias, corrientes postsinápticas (mEPSC), las cuales reflejan la posibilidad de secreción de glutamato. Los últimos trabajos de este grupo muestran que estos receptores MR de membrana aumentan rápidamente la transmisión pre y post sináptica y la transmisión excitatoria. Lo que concluyen es que la activación de estos receptores membranares MR en el hipocampo, por la llegada de glucocorticoides, amplifica la transmisión cerebral de los procesos que subyacen en situaciones de alerta: atención, vigilancia y valoración de la situación. Estas investigaciones completan los conocimientos de cómo los glucocorticoides regulan el axis HPA en momentos de estrés (Fig. 2). En la fase inicial, el aumento de glucocorticoides en el sistema límbico, hipocampo, causa rápidamente acciones no genómicas a través de receptores membranares de MR que movilizan CRH y el sistema simpático, el cual, a su vez, es modulado por vasopresina y oxitocina, y así, de esa forma aumenta la alerta, se activa la conducta y los procesos cognitivos para valorar la situación. Todo ello sucede en el contexto de un estado de estrés. Fuera de ese contexto esos “estresadores” (CRH o el sistema simpá-

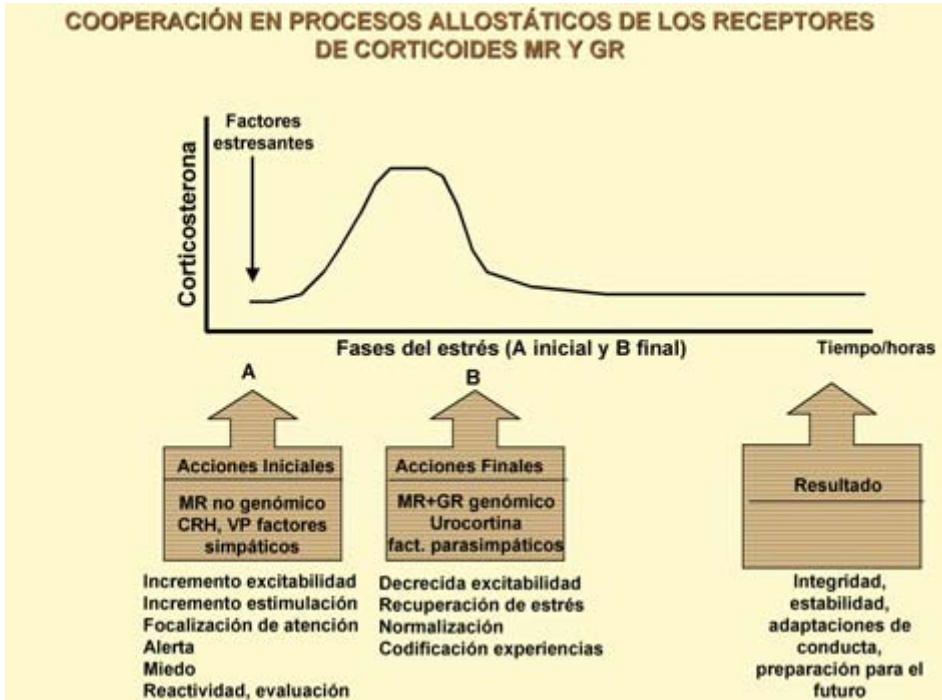


FIGURA 2. La llegada de un factor estresante dispara el axis HPA que conducirá a la subida en plasma de corticosterona en la rata y en esta fase A, fase inicial, la llegada al sistema límbico concretamente al hipocampo de altos niveles de corticosterona amplifica la acción de mediadores iniciales de ella como el CRH y la actividad simpática, que son modulados por la vasopresina y que subyacentemente engrandecen la alerta, la atención y la valoración de la situación. Todo ello a través de la activación de receptores de membrana MR y por acción no –genómica producen corrientes que aumentan la excitabilidad hipocampal. En la fase final B tasas más bajas de glucocorticoides dirigen la recuperación de la situación de estrés a través de acciones genómicas de ambos receptores MR y GR que decrecen la excitabilidad y, además, almacenan la memoria de la experiencia sufrida. El resultado final es la restitución de la integridad del organismo, estabilidad, adaptaciones y preparación para futuras experiencias. Ver texto. Gráfica modificada de ref (35).

tico) interfieren los procesos de información, es decir, los procesos cognitivos. En una segunda fase, y a través de receptores MR y GR, los glucocorticoides producen el bloqueo del axis y, por consiguientemente, la recuperación de la situación de estrés (Fig. 2). Como la afinidad de este receptor de membrana MR por la corticosterona es diez veces más baja que cuando este receptor esta haciendo acciones genómicas, puede actuar de forma no genómica solamente cuando los niveles de glucocorticoides son altos, es decir, en la fase inicial del estado de estrés (Fig. 2).



En su trabajo del 2008 (43) publicado en *Frontiers in Neuroendocrinology*, estos autores se preguntan muchas cosas, entre ellas, si estos receptores de membrana MR son exactamente iguales a los que producen, una vez activados, acciones genómicas, y las perspectivas e ideas que anuncian para futuros estudios pueden ser muy interesantes para desentrañar esta intrincada regulación del axis HPA.

Lo que es cierto es que estas investigaciones establecen la importancia del equilibrio MR/GR, las dos clases de receptores corticosuprarrenales, para la regulación del axis HPA y su papel en los procesos cerebrales concernientes a las conductas de aprendizaje y memoria. Esta cooperación de ambos receptores ha mostrado que los glucocorticoides, actuando vía MR y GR, cambian la excitabilidad de las células y circuitos neuronales que regulan los procesos de emoción y cognitivos que van unidos a nuevas situaciones vividas, y a nueva información. Las respuestas de conducta a las situaciones nuevas dependen del tipo de receptor envuelto y de la fase que se considere, y también de la clase de información que proporciona la experiencia nueva. Los estudios en rata han mostrado que la activación de los receptores GR promueve el almacenamiento y la consolidación de nueva información, mientras la activación cerebral de MR no parece mediar los efectos de glucocorticoides referentes al almacenaje de información, sino, preferentemente, media procesos de valoración y de elección de una apropiada conducta para cada situación. Es muy reciente el conocimiento de que estos efectos realizados por MR y GR ejercen sus acciones utilizando concertadamente rutas genómicas y no genómicas (44) (45). Resumiendo, las nuevas investigaciones sobre los mecanismos de regulación del estrés establecen, pues, un equilibrio de acción entre ambos receptores MR/GR, y concluyen que una sola hormona actuante, el cortisol en humano o la corticosterona en la rata, el glucocorticoide, es la que actúa; a través de un sistema de señales dual con complementariedad y parcial solapamiento, (Fig. 2). Ello se contrapone a la hipótesis de Selye (32) que parecía proponer efectos opuestos de mineralocorticoides y glucocorticoides.

No obstante, cuando se estableció la hipótesis de la respuesta al estrés produciendo una cascada de glucocorticoides de salida a plasma, hecha por Sapolsky y McEwen (46), ya se observó que en el estrés crónico la respuesta de salida de glucocorticoides a plasma persiste, y esos niveles altos regulan a la baja la expresión de los receptores GR en hipocampo y no se produce bien la retroalimentación negativa, y así el axis no se bloquea y los glucocorticoides circulantes continuarán crónicamente altos. Pero hoy se ha visto que dichos su-



cesos tienen como consecuencia el descenso de los recursos energéticos del organismo por la acción catabólica de los glucocorticoides y el aumento del estrés oxidativo, además de producirse la supresión de las respuestas inmunes, con todo lo cual se perturba la adaptación al estrés. Porque entonces, inexorablemente e inevitablemente, aumenta la vulnerabilidad a nuevos desequilibrios que puedan producirse, y el organismo es entonces muy vulnerable a patologías.

Todo ello porque durante la reacción de alarma general o estrés, y mientras el estado de emergencia subsiste, numerosos sistemas biológicos, además del neuroendocrino, son activados y eso incluye la movilización de energía (ácidos grasos libres, glucosa, glicerol y aminoácidos) desde almacenes de nutrientes (triglicéridos, glucógeno y proteínas) y se produce también un bloqueo del almacenaje de energía, con un incremento en el pulso del tono cardiovascular/pulmonar para facilitar la salida de oxígeno y glucosa y, por tanto, hay, como consecuencia, un descenso de los procesos anabólicos. Suprimiéndose, además, los procesos de digestión, crecimiento, reproducción y de respuestas inflamatorias e inmunes. Simultáneamente a estas adaptaciones metabólicas y neuroendocrinas, hoy sabemos que los procesos cognitivos están alterados y los umbrales sensoriales bajos. Todas estas adaptaciones son lógicas para hacer frente a una situación de emergencia, a un desequilibrio interno o externo del organismo, pero se piensa que todo ello parece producirse en la fase inicial del estrés. Y es en una segunda fase de adaptación al estrés, en la concepción actual de estos procesos, cuando los mecanismos de retroalimentación negativa en el axis HPA son activados para contrarrestar el desequilibrio interno del organismo. Todo ello, pone de manifiesto la importancia de la regulación del sistema hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) que se produce a través del cerebro.

La respuesta al estrés es ahora concebida y llamada “*allostasis*” que literalmente significa “mantenimiento de la estabilidad a través del cambio” (*maintaining stability through change*). Dicha concepción y el nombre de *allostasis* fueron acuñados por Sterling en 1988 (47).

Fácilmente se comprende que esta respuesta adaptativa del organismo a una situación de emergencia debe ser transitoria y bloqueada con rapidez por la retroalimentación negativa, de la que hemos hablado, para a través del cerebro recuperar la homeostasis orgánica. Pero si el estado de adaptación al estrés inicial se prolonga, nos situaríamos en un estado de estrés crónico. Y entonces la supresión de procesos anabólicos, la disminución de almacenes de energía y el bloqueo del sistema inmune pueden ser devastadores para el organismo. Estas reflexiones han llevado al convencimiento de que prolongadas e incontroladas fuentes de estrés conducen al organismo a la pérdida de su resistencia y a en-

trar en una fase de agotamiento (46). Todo ello es lo que ha establecido la concepción de "coste allostático" (*allotatic load*) que se refiere al precio a pagar en un tejido u órgano por una ineficaz respuesta allostática, es decir, se refiere al coste de adaptación a una situación de estrés (11). En palabras de McEwen (11) allostasis significa el proceso para mantener la estabilidad - homeostasis - por medios activos, exactamente utilizando las hormonas del estrés y otros mediadores de él, y coste allostático es el desgaste y desgarró causado sobre el cuerpo y el cerebro por el uso de la allostasis, particularmente, cuando los mediadores no son regulados, es decir, no cesados, cuando el estrés termina, o secretados inadecuadamente para actuar en momentos de emergencia cuando son necesarios.

Los mediadores fundamentales de las adaptaciones frente a una situación de emergencia, que llamamos estrés, son, fundamentalmente, el axis HPA y el sistema autónomo.

En el mundo animal, se ha resumido en "lucha o vuela" la respuesta ante una situación de peligro; sea un depredador, un accidente o un desastre natural, queriendo sintetizar en esta expresión las respuestas de conducta y las fisiológicas. Pero los humanos son más propensos a periodos de actividad elevada de estos sistemas, lo cual, sin duda, nos ayuda a sobrevivir en situaciones de cambios muy acusados. En los seres humanos la prolongada elevación de esos sistemas, mediadores del estrés, puede ser debida a ansiedad, a constante exposición a ruidos, polución, conflictos interpersonales o cambios en el estilo de vida, y, también, a conductas no saludables, las cuales terminan por establecer un estado crónico de estrés. Han sido las reflexiones actuales sobre estas cuestiones las que han llevado al conocimiento de la importancia de los efectos de protección, así como, de los posibles daños potenciales que pueden producir los mediadores del estrés. Estas reflexiones han conducido a la reconsideración de los procesos de adaptación al estrés, lo cual ha llevado a la necesidad del estudio de estas cuestiones a nivel cerebral.

En la tabla 1 se resume el multidimensional concepto de adaptación al estrés que se ha establecido en la actualidad. En él se destacan tres importantes cuestiones centrales: el estímulo que provoca la situación de emergencia, la evaluación cognitiva de su existencia por el organismo, y las respuestas fisiológicas que resultan. Todo ello, provoca la activación de respuestas biológicas a través del cerebro, que elaboran modulaciones neuroendocrinas conectadas con conductas y, como consecuencia, conjuntamente la plasticidad cerebral interactuando con los procesos allostáticos conducirán, finalmente, a restaurar el equilibrio del organismo. Sin embargo, no necesariamente se restaurará el mismo



TABLA 1. *Allostasis es conceptualmente el conjunto de procesos que tienden a restaurar el equilibrio orgánico después de un estado de estrés y se establece en torno a tres cuestiones: un estímulo estresante, una evaluación cognitiva de lo que sucede y una respuesta fisiológica. Todo ello teniendo como papel central la plasticidad cerebral en primer lugar actuando a través de procesos allostáticos que a su vez modulan la plasticidad del cerebro y que elaboran respuestas biológicas en dos vertientes neuroendocrinas (activación del sistema simpático adreno –medular) y respuestas de conducta (estrategias para afrontar la situación) y ambas tienden a restablecer el equilibrio orgánico . Finalmente, se consigue bien éxito (adaptación del organismo) o fracaso (inadaptación) y cuando más cerca estemos de esto último más vulnerabilidad para el organismo. La capacidad de allostasis de cada organismo esta programada genéticamente y/o por factores epigenéticos perinatales.*

equilibrio que se tenía antes de la situación de estrés. Estas respuestas neuroendocrinas y de conducta pueden conducir al éxito o adaptación a la situación de emergencia o al fracaso o inadaptación, en dicho caso la vulnerabilidad del organismo aumenta y la posibilidad de úlceras uso de drogas, ansiedad y depresión serán consecuencia de dicho fracaso (Tabla 1).

Además, cuando las causas del estrés se prolongan y/o no son controlables, la retroalimentación negativa no puede restaurar el equilibrio orgánico, la respuesta al estrés se convierte en inadecuada y puede, por último, llegar a produ-

cir estados patológicos que incluyen desórdenes del sueño y del carácter. Esta incapacidad en restaurar el equilibrio orgánico aumenta la vulnerabilidad a enfermedades. Estas concepciones son ahora tan evidentes que están sometiendo a reconsideración el concepto de salud y enfermedad.

Esta adaptación al estrés que llamamos allostasis está regida por una programación realizada por factores genéticos y epigénéticos, ambientales, la cual se produce, de forma decisiva, en periodos de inmadurez (Tabla 1).

#### 3.4.4. *Papel central del cerebro: mecanismos que regulan la entrada de glucocorticoides al cerebro. Hipocampo*

El cerebro es el órgano del cuerpo que, para proteger la integridad del organismo, interpreta determinadas experiencias y las distingue como amenaza a él o como no amenaza y, luego elabora las respuestas fisiológicas y la conducta para cada situación. Además del hipotálamo y el tronco cerebral, los cuales son esenciales para las respuestas del sistema nervioso autónomo y neuroendocrino a los agentes estresantes, áreas más altas del cerebro juegan un papel clave en los procesos de memoria, ansiedad y decisiones a tomar. Todas estas áreas cerebrales son diana del estrés y de las hormonas que él moviliza (11). Además los efectos agudos y crónicos derivados del estado de estrés dependen de cómo estas áreas cerebrales responden a él. El cerebro es el órgano clave de la respuesta al estrés porque controla también las posibles conductas y respuestas fisiológicas a potenciales experiencias futuras de estrés (Fig. 3).

Los factores estresantes de cualquier tipo inciden sobre el cerebro y el los clasifica como amenazas o no y predispone a una situación de vigilancia o de impotencia La respuesta cerebral tanto de conducta (dieta, fumar o ejercicio físico) como fisiológica depende, en cada organismo, de sus genes y de su programación y experiencias de ese organismo durante su periodo perinatal que condicionan, junto con su conducta, la respuesta fisiológica. Esta repuesta fisiológica tendrá un coste allostático y por último la allostasis conducirá a la adaptación (Fig. 3).

Todo ello es particularmente evidente cuando se consideran estas cuestiones en las distintas etapas de la vida, en etapas tempranas, durante el desarrollo, las experiencias sufridas combinadas con factores genéticos, ejercen una influencia importante sobre la respuesta al estrés adulta (2,3) y repercuten en el envejecimiento (2,3)(48).

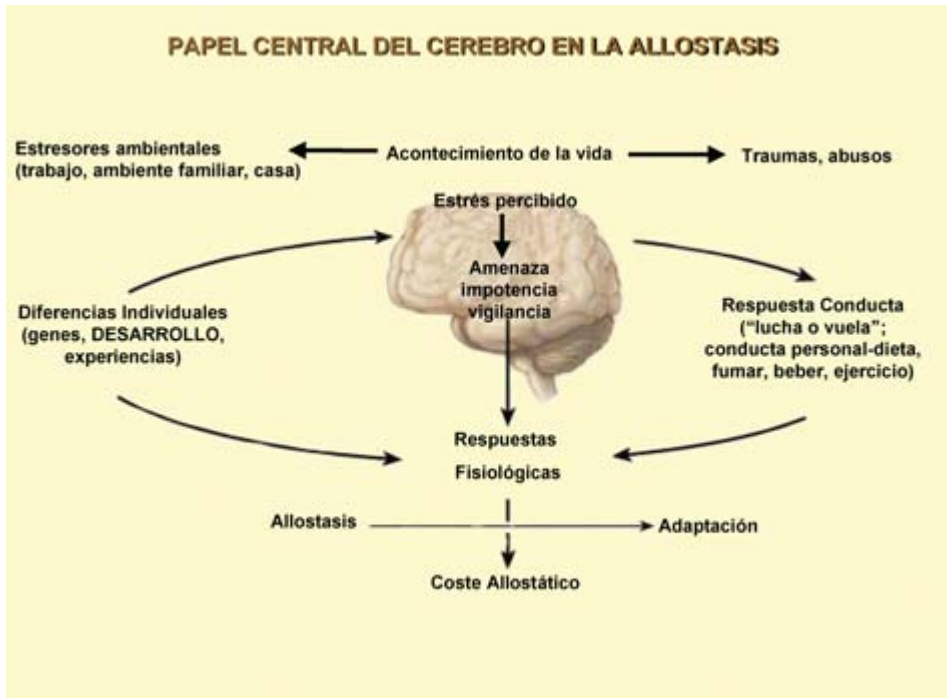


FIGURA 3. El cerebro ocupa un lugar central en la allostasis. El cerebro percibe todos los acontecimientos estresantes durante la vida según las diferencias individuales genéticas y las experiencias durante su desarrollo. Las percibe y las traduce en amenazas, impotencia o vigilancia y elabora las respuestas fisiológicas moduladas por las características individuales y, también la conducta para enfrentarse a la situación de emergencia. Estas conductas, a su vez, modulan las respuestas fisiológicas que produciendo un coste allostático, más o menos grande, conseguirán la adaptación del organismo por allostasis. Gráfica modificada de cita (11).

Hay que decir que estamos hablando del estrés y sus posibles consecuencias en la vulnerabilidad a patologías pero estudios sobre animales y estudios epidemiológicos en humano (49) están dando cada vez más crédito a la “hipótesis del desgaste” (*weathering hipótesis*) elaborada en 1992, estudiando mujeres africano-americanas y sus niños (50). Estos estudios muestran que el envejecimiento se acelera por experiencias abundantes de estrés durante la vida.

Los estudios serios de estas cuestiones a nivel cerebral comenzaron cuando al final de los años sesenta encontraron, el grupo de Mc Ewen (51) (52), receptores de los corticoides en el hipocampo en formación. Y esta región del cerebro, que forma parte del sistema límbico, es importante para la formación de la memoria espacial y episódica dentro del contexto de un suceso (2) (53, 54).

El hipocampo, junto con el núcleo paraventricular del hipotálamo y la amígdala, son las áreas cerebrales, y también el cortex prefrontal, donde se expresan, abundantemente, los receptores de corticoides; tanto los receptores de glucocorticoides (GR) como los de mineralocorticoides (MR). Estos receptores, como hemos mencionado, juegan un papel importante en el hipocampo regulando el axis (HPA), así como tienen una acción neurogénica en esta área cerebral (2). Pero hay que señalar, también, que el área hipocámpal, con sus altas concentraciones de GR y MR, es particularmente sensible a los efectos potencialmente perjudiciales de los corticosteroides. Estos receptores están situados en el hipocampo, fundamentalmente, en tres regiones llamadas CA1, CA2 y CA3 y también en la zona hipocámpal llamada *gyrus dentate* (2).

Las acciones más sorprendentes de los corticosteroides ocurren en el *gyrus dentate* que, junto con el área paraventricular, son las únicas regiones del cerebro adulto donde se ha confirmado, hasta ahora, la aparición de nuevas neuronas en las especies de mamíferos estudiadas (55, 56). A pesar de los esfuerzos para demostrar la necesidad de la neurogénesis para determinadas formas de aprendizaje que dependen del hipocampo (57,58) este fenómeno todavía está sujeto a debate (2). El hipocampo ha sido el área más estudiada del cerebro, en esta vertiente, y además es una parte cerebral que presenta una gran plasticidad.

Pero antes de seguir vamos a exponer los mecanismos que regulan la entrada cerebral de glucocorticoides y también que tanto los mecanismos de entrada al cerebro como el metabolismo de los glucocorticoides, en el tejido cerebral, juegan un gran papel para determinar la magnitud de los efectos de estas hormonas en el hipocampo y, en general, en todas las áreas cerebrales que tienen receptores.

Existen tres mecanismos que regulan la entrada de los glucocorticoides al cerebro. Uno es la globulina que une en plasma a los corticoides, la CBG (*corticoid-binding globulin*) que determina el nivel de corticosterona libre en plasma de ratas, o cortisol libre en plasma humano, y que, por tanto, pueden ganar acceso al cerebro, ya que sólo los corticoides libres podrán unirse en el cerebro al receptor específico (2). Si los niveles de GCs se incrementan mucho, como en situaciones de estrés o patologías como el síndrome de Cushing, que cursa con niveles muy altos de corticoides, la capacidad de transporte de la CBG se ve saturada y los niveles de corticosteroides en cerebro se incrementan desproporcionadamente.

Otra barrera de entrada de los glucocorticoides(GC) al cerebro se produce porque aunque los esteroides son moléculas altamente liposolubles, la barrera

hematoencefálica contiene transportadores de glicoproteína P de resistencia a multidrogas (*mdr-1a*) que, al menos en roedores, exportan compuestos exógenos fuera del área cerebral como el cortisol y el glucocorticoide sintético dexametasona, no así la corticosterona, que no es reconocida como sustrato por el transportador. Sin embargo, si se administran cortisol y dexametasona a ratones que no expresan *mdr-1a* (ratones *knockout*) ambos corticosteroides quedan retenidos y se acumulan en las zonas del hipocampo en los receptores MR y GR (59). Todo ello supone ya un control en sangre para la acción de los corticoides en distintos órganos. Sin embargo, en los pasados 20 años se ha establecido la gran importancia para el control de la actividad biológica de los glucocorticoides de dos isoenzimas que tienen un papel clave modulando la acción fisiológica y funciones patológicas de los glucocorticoides (GCs), y que constituyen el tercer mecanismo de control.

La 11 $\beta$ -hidroxiesteroide-deshidrogenada 1 (11 $\beta$  HSD 1) es una 11 $\beta$ -reductasa que cataliza la conversión de cortisona inerte a activo cortisol por transformar el 11-ceto en grupo hidroxílico 11-OH, o bien la 11-dehidrocorticosterona en corticosterona haciendo lo mismo en el carbono 11. Es decir, convirtiendo corticoides inertes en activos y apropiados para unirse a su receptor específico. Pero, posteriormente, se clonó desde el riñón y la placenta la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide dehidrogenasa 2 (11 $\beta$ .HSD 2) que es una deshidrogenada que efectúa la reacción en sentido contrario, transformando glucocorticoides activos en inertes (2).

La isoenzima 2 funciona como una barrera intracelular, eliminando glucocorticoides biológicamente activos. Por ejemplo, en el riñón permite que la aldosterona se fije a su receptor específico MR sin competir con el glucocorticoide que tiene una afinidad más alta para los receptores MR, ya que previamente los inactiva por su presencia en el riñón, y ello ocurre, también, en otras situaciones fisiológicas y otros órganos (60,61).

Aunque en el cerebro hay un poco de corticoides que provienen del colesterol, los neuroesteroides, la mayor cantidad de corticoides llega desde la sangre. Por ello es importante el papel desempeñado por la globulina transportadora (CBG). Pero, no obstante, una vez dentro del cerebro, los corticosteroides encuentran la actividad de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenada 1 (11 $\beta$ HSD). Los resultados obtenidos con ratones que no la expresan demuestran que la producción local del corticosteroide activo por dicha enzima, es un factor determinante de la sensibilidad cerebral a los corticosteroides y de la regulación del axis HPA (62). Estos resultados también sugieren que una actividad de la enzima 11 $\beta$ HSD tipo 1 podría ser beneficiosa para el cerebro en determinadas circuns-



tancias, por ejemplo, inhibidores de esta enzima que rebajan la actividad biológica (63), en el caso humano del cortisol, mejoran la función cognitiva en ancianos y pacientes de diabetes tipo 2, los cuales presentan niveles altos de glucocorticoides.

La 11BHSO dependiente de NAD o tipo 2, como tiene la actividad opuesta a la 1, asegura que los corticosteroides que entran en las células que la expresan sean inactivados antes de unirse a sus receptores. Se encuentra, en periodo adulto, en altas cantidades en células epiteliales de riñón, cólon y glándulas salivares, y poco en cerebro. Su inactivación, por ello, en las células epiteliales del riñón, capacita a los glucocorticoides (GCs) para actuar como mineralocorticoides (MC) (64). En cerebro adulto, esta enzima apenas se expresa, aunque se encuentra en algunos núcleos y puede controlar los efectos selectivos, a nivel central, de la aldosterona sobre el balance de sal y la presión sanguínea (61). Sin embargo, durante el desarrollo, la elevada expresión de esta enzima en la placenta y cerebro prenatal protege, como exponemos, al organismo inmaduro de los altos niveles de GCs típicos de la gestación (65)). Un exceso de glucocorticoides (GCs) durante el desarrollo tiene efectos adversos, como malformación del cerebelo (65), incremento de la actividad del eje HPA durante la vida adulta (66) y un incremento de enfermedades relacionadas con alta sensibilidad a los corticosteroides (39).

#### 3.4.5. *Hormonas metabólicas que afectan al hipocampo. Mecanismos de la allostasis*

El aumento hipocampal de receptores de corticoides establecido en la programación perinatal del eje, conduce, en periodo adulto a un eje controlado y equilibrado, en cuanto a la salida de glucocorticoides en los estados de alarma, frena el eje HPA en la fase posterior del estado allostático evitando, en un eje HPA bien regulado, los daños al organismo de una situación de estrés crónico (67).

Pero también se ha dicho que en un estado de alarma, por la acción catabólica de los glucocorticoides, se mobilizan recursos energéticos como ácidos grasos libres, glicerol, glucosa y aminoácidos y disminuyen las reservas energéticas, todo lo cual retarda los procesos anabólicos. Estos procesos se producen unidos a la depresión del sistema inmune y a una disminución en los procesos cognitivos debido al descenso de los umbrales sensoriales. Este conjunto de adaptaciones es lo que permite la supervivencia del organismo. Y todo ello está regido a nivel cerebral.



Pues bien, la primera pregunta es cómo se realiza o también ¿dónde están los receptores de hormonas metabólicas cerebrales para que dichas adaptaciones tengan lugar? Hoy sabemos que conjuntamente con los glucocorticoides y aminoácidos excitatorios ciertas hormonas proteicas metabólicas tienen efectos en el hipocampo porque existen sus receptores en él.

El hipocampo tiene receptores para el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) (68) y también para la insulina (68), los cuales responden a insulina circulante trasladando los transportadores de glucosa en las membranas celulares (69). El IGF-1 es un mediador clave para la facilidad que tiene el ejercicio físico en aumentar la neurogénesis en el *gyrus dentate* en periodo de desarrollo hipocampal. La hormona de crecimiento (GH) se expresa en hipocampo donde es regulada por un estrés acusado o por el estradiol en las hembras (70). Aunque es expresada en hipocampo, la GH también entra al hipocampo desde la circulación por un sistema de transporte no específico. La ghrelina, una hormona que regula el apetito aumentándolo, se ha mostrado que estimula la formación de sinapsis en las neuronas piramidales del hipocampo y, como consecuencia, mejora la memoria que depende de ellas (71). Es transportada al cerebro según un sistema saturable y los receptores de ghrelina se encuentran en el hipocampo y también en otros lugares del cerebro (11).

Otra hormona metabólica, la leptina, ha sido encontrada en cerebro, aunque no expresada en él. Ambos, glucosa e insulina, median la habilidad del ayuno para transportar la leptina al cerebro (72) Y se ha visto que dicho péptido tiene efectos antidepresivos y que aumenta algunos aspectos de los procesos cognitivos (11).

Hay poca información de los mecanismos moleculares y celulares por los que estas hormonas producen sus efectos, y tampoco si ellas interactúan con otros factores en conexión con mecanismos que modulan la plasticidad del hipocampo. Una dieta alta en grasa y la exposición a un depredador retrae las dendritas de la zona CA3 del hipocampo cosa que no hacen ninguna de ambas situaciones aisladamente (73).

Estamos, pues, al comienzo de comprender como actúan estas hormonas en el hipocampo. Estas hormonas regulan el balance energético en el cerebro, la leptina y la insulina, como anorexigénicos cerrando el apetito (74), dando cuenta al cerebro de la masa grasa global la primera, y de la grasa visceral la segunda (74); la ghrelina como orexigénico, abre el apetito.

No sabemos los mecanismos por los que regulan la estructura y la neurogénesis hipocampal. Lo que si conocemos es que estos péptidos, que regulan el balance energético a través del cerebro, utilizan sus conexiones con el sistema simpático, e interactúan con todo tipo de neurotransmisores. Neurotransmisores clásicos, como la noradrenalina y la adrenalina y otros, no adrenérgicos, como el  $\gamma$ -aminobutírico GABA o la acetilcolina o el glutamato, exactamente igual a como actúan en el cerebro los receptores activados de glucocorticoides.

Si consideramos las dos vertientes de la respuesta al estrés que desencadenan los glucocorticoides; por una parte, en la fase inicial, de protección y, por otra, de posible daño si en la última fase continúan demasiado tiempo altos. En estas dos situaciones fisiológicas enfrentadas los glucocorticoides actúan a través de determinados “mediadores” que podemos llamar elementos estresantes. Entre éstos, al lado de las catecolaminas, norepinefrina y adrenalina o epinefrina, hay, pues, muchos más mediadores que participan en el proceso allostático y, todos están unidos en una red de regulaciones no-lineal, lo que significa que cada mediador tiene la habilidad para regular la actividad de otros y, algunas veces, de una manera bifásica.

Citoquinas pro y antiinflamatorias son producidas por muchas células en el cuerpo y todas ellas se regulan unas a otras conjuntamente a ser moduladas por los glucocorticoides y catecolaminas, y a su vez las catecolaminas pueden incrementar la producción de citoquinas proinflamatorias (75). Pero se conoce que los glucocorticoides inhiben dicha producción (76). Paralelamente, el sistema parasimpático, oponiéndose al simpático, también contribuye a esta no-linealidad que presenta la allostasis. Lo que significa que este proceso no lineal de allostasis se produce cuando un mediador es aumentado o decrecido, ya que entonces existen cambios compensadores en otros mediadores que son dependientes del tiempo y del nivel de cambio de cada uno de ellos (11).

#### 3.4.6. *Coste allostático: alteraciones del sueño en procesos allostáticos*

El término “coste allostático” quiere significar el desgaste o desmejoramiento que resulta de excesivo estrés, o de una acción ineficiente en la allostasis; como es el no interrumpir la respuesta cuando no es necesaria, o bien, mantenerla demasiado tiempo.

La experiencia de estar “completamente estresado” tiene como consecuencia esencial la elevación de algunos sistemas claves que conducen a coste allostático. Estos sistemas son, fundamentalmente, cortisol en plasma producido por activación del axis HPA, actividad simpática y secreción de citoquinas pro-inflamatorias con un declive en la actividad parasimpática. Estas posibles alteraciones en ninguna situación están mejor contempladas que en el estado que comporta un pobre o inadecuado sueño, el cual, frecuentemente, es un resultado que se establece en un estado de máximo estrés. La privación de sueño provoca un coste añadido que puede tener consecuencias muy graves.

El cerebro es el rector que regula los sistemas neuroendocrinos, el sistema autónomo e inmune así como la conducta (77) (Fig. 3). Por ello, alteraciones en las funciones cerebrales por estrés crónico pueden tener efectos, directos o indirectos, sobre un acumulativo coste allostático. Restringir el sueño a 4 h. por noche, en humano, incrementa la presión sanguínea, decrece el tono parasimpático, incrementa los niveles de cortisol y de insulina, aumenta el apetito; posiblemente por aumento de la ghrelina y decrecimiento de los niveles de leptina (78). Tan sólo con una restricción de sueño de 6h se produce, en los animales, además de aumento en citoquinas pro-inflamatorias, una acción decrecida en los test psicomotores de vigilancia y, utilizando diferentes test, se muestran daños en los procesos cognitivos, con decrecida proliferación de células en el *gyrus dentate* del hipocampo y de la región CA1 (79)(80).

Verdaderamente, hay actualmente una gran cantidad de trabajos sobre animales que muestran que la privación de sueño perturba la memoria y las acciones cognitivas. También hay evidencia de que la restricción del sueño no solamente altera los procesos cognitivos sino también los niveles neurales de citoquinas, de los marcadores del estrés oxidativo y de los niveles del glucógeno cerebral. Todas estas alteraciones se suman para el deterioro de los procesos de conocimiento. Además, en animales, la privación de sueño conduce a conductas de lucha y agresión (11).

El cerebro es la diana del estrés y de sus hormonas. Los procesos de allostasis y el coste allostático están dando ejemplos de cómo las diferentes regiones del cerebro responden a “estresadores” agudos y crónicos. El hipocampo fue el primer lugar cerebral que se reconoció como diana de las hormonas del estrés y ha sido el más estudiado, sobre su estudio se asienta el conocimiento de cómo el estrés impacta en la estructura cerebral y en la conducta. Con mucha menos intensidad se conocen los efectos del estrés sobre la amígdala y el cortex prefrontal.

### 3.4.7. *Acciones del estrés sobre el hipocampo, amígdala y cortex prefrontal*

No insistiremos en las acciones genómicas y no genómicas de los glucocorticoides en situación de estrés a través del hipocampo en los procesos allostáticos, ni en la nueva hipótesis de equilibrio entre receptores de MR/GR en esta área, realizando acciones genómicas y no genómicas, porque han sido previamente expuestos, ni como ellos resaltan el papel del hipocampo en la regulación del axis HPA. Solamente vamos a exponer los efectos del estrés sobre el aprendizaje y memoria, y algo sobre los cambios estructurales que las hormonas del estrés son capaces de realizar sobre el hipocampo, amígdala y cortex prefrontal.

#### 3.4.7.1. Hipocampo

Como expusimos previamente (2) la administración de GCs en el hipocampo estimula la consolidación de memoria tras un entrenamiento, particularmente en tareas con un componente textual o espacial. Adrenalectomía o un exceso de corticosteroides anula el comportamiento de evasión previamente aprendido en ratas, por ejemplo, ante una maza que las golpea, un déficit que se subsana con la administración de dosis fisiológicas de corticosterona. En los animales, una mutación puntual que impida la dimerización del receptor de glucocorticoides GR, sugiere que la transcripción génica es necesaria para la consolidación de la memoria. En humanos, tanto jóvenes como ancianos, la memoria reciente se ve alterada por un exceso de corticosteroides. Este último efecto se revierte, en otros casos, con suplementos de cortisol, confirmando que el déficit de memoria está causado por los bajos niveles o por excesivos de corticosteroides. Todos los datos parecen apuntar a que para un correcto funcionamiento cognitivo en humano se requieren niveles moderados de corticosteroides.

Muchos estudios en roedores han mostrado que la relación de ocupación de receptores MR/GR es determinante en la aparición de cambios cognitivos inducidos por glucocorticoides (GCs) (81).

Cada vez más, se tiene conocimiento de que la excitación emocional, provocada en un animal por una nueva situación, aumenta la memorización que provocan los glucocorticoides en el hipocampo y, recientemente, se ha visto (82) que quitando la carga emocional se elimina la acción reforzadora de los glucocorticoides sobre la memoria (82). Joëls M, Pu Z et al.(83) postulan que el es-

trés solamente refuerza un proceso de aprendizaje y memoria cuando a) dicha situación estresante se produce al mismo tiempo que el acontecimiento que necesita ser recordado, b) es decir, cuando las hormonas y transmisores que la respuesta al estrés habilita ejercen su acción por los mismos circuitos que aquellos activados en una situación de aprendizaje, lo cual, naturalmente, sucede, precisamente, cuando la situación de estrés y de conocimiento convergen en el tiempo. De acuerdo con esto, los mecanismos de acción de las hormonas del estrés, particularmente corticoides, explican cómo el estrés, dentro del contexto de una experiencia de aprendizaje, induce focalización de la atención y mejora la memoria informativa del aprendizaje.

Estamos exponiendo los cambios en el almacenamiento de la memoria de aprendizaje que produce el estrés en el cerebro, concretamente, en el hipocampo, y ello, evidentemente, se produce por la interacción, en dicho órgano, a través de los receptores MR y GR, de los glucocorticoides. Por ello, siempre consideramos estrés moderado o normal y estrés crónico, porque, en ambas situaciones, la interacción entre corticoides e hipocampo es distinta en cantidad y en tiempo de acción.

Una de las formas en que las hormonas del estrés modulan las funciones cerebrales es cambiando la estructura de las neuronas, y ello se produce en el hipocampo, el cual es una de las regiones del cerebro más maleable. Las estimulaciones que recibe la región de éste llamada *gyrus dentate* se ramifican hacia la zona hipocampal CA3, constituida por neuronas piramidales. Y ello amplifica las excitaciones, y algo menos las inhibiciones, proporcionando un mayor grado de control al sistema. Como ese tipo de circuitos existe, y constituye el sistema *gyrus-CA3*, se cree que él juega un papel en la secuencia de acontecimientos de la memoria, si bien en el almacén de ella, a largo tiempo, están implicadas también otras regiones cerebrales. Este sistema *gyrus-CA3* está delicadamente equilibrado tanto en su funcionamiento como en su vulnerabilidad a posibles daños, es decir, tiene una plasticidad adaptativa. Debido a ella nuevas neuronas continúan siendo producidas en el *gyrus dentate* a través de la vida adulta y, además, las células piramidales de la región CA3 son capaces de soportan una remodelación reversible de sus dendritas en determinadas situaciones como, por ejemplo, en el estrés crónico, la restricción alimentaria o el incremento de la actividad física (84).

El papel jugado por esta plasticidad del hipocampo puede ser para proteger el organismo contra daños permanentes o puede, contrariamente, aumentar la vulnerabilidad a una situación peligrosa. Sea cuales sean sus consecuencias fi-

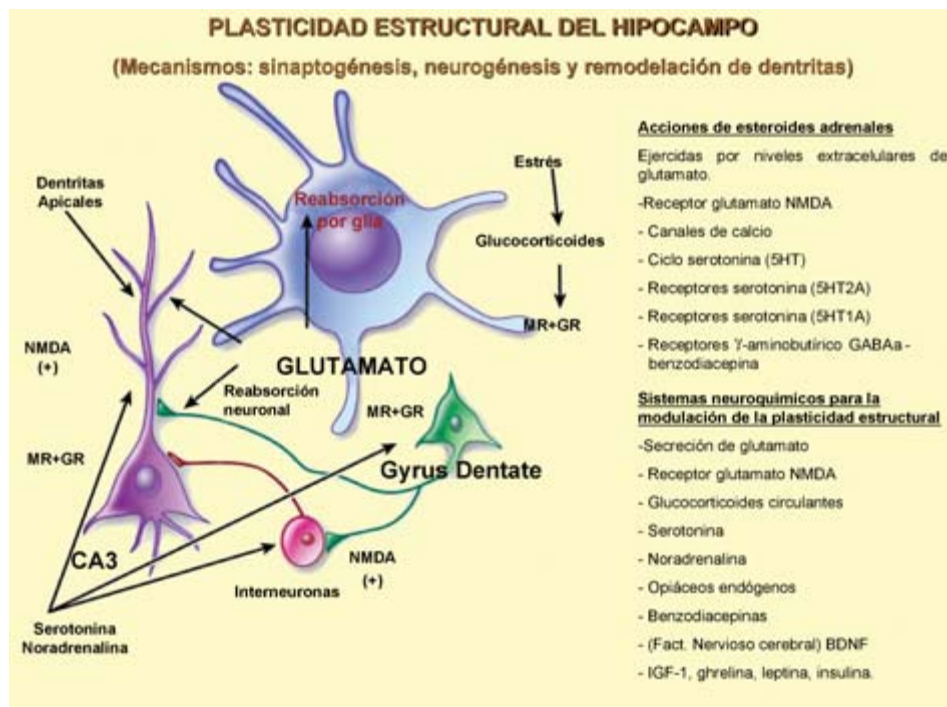


FIGURA 4. La modificación estructural del hipocampo comprende sinaptogénesis, neurogénesis y remodelación de dendritas. Las acciones comienzan por la llegada de glucocorticoides a los receptores MR y GR) ello modifica los niveles extracelulares de glutamato a través de su receptor NMDA, canales de calcio y ciclo y receptores de serotonina, así como, receptores de GABA. Los sistemas neuroquímicos movilizados están reseñados a la derecha parte inferior de la figura. En todas las acciones realizadas el aumento de glutamato y su reabsorción por la glia ocupa un lugar central. Ver texto. Figura modificada de cita (11).

siológicas lo que actualmente parece claro es que el hipocampo soporta un número de cambios estructurales adaptativos en la respuesta a un agudo o crónico estrés (11).

La plasticidad estructural del hipocampo envuelve sinaptogénesis, neurogénesis y remodelación de dendritas y los mecanismos que utiliza para estos procesos de remodelación estructural envuelven muchos sistemas neuroquímicos que están sumarizados en la figura 4. Estos mecanismos son resumidamente: secreción y reabsorción de glutamato, activación del receptor de glutamato NMDA (N-metil - D-aspartato) serotonina, norepinefrina, opiáceos endogenos, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), IGF-I, ghrelina y leptina, todos ellos movilizados por los glucocorticoides a través de ambos receptores MR de mineralocorticoides y GR de glucocorticoides (11). El hipocampo es pues una dia-

na para las hormonas del estrés y, también, responde a hormonas gonadales, tiroideas y adrenales, y todas ellas modulan cambios en la formación de sinapsis y estructuras dendríticas además de regular el volumen del *gyrus dentate* durante el desarrollo y en la vida adulta. En el capítulo dedicado a las hormonas ováricas se encuentran detalladas las muchas acciones cerebrales de ellas.

Las dos formas de plasticidad estructural que son afectadas por el estrés son atrofia de dendritas en la región CA3 por estrés repetidos y supresión de neurogénesis por agudo y crónico estrés de las neuronas granulosas del *gyrus dentate*. Y ambas cosas se producen en humano acompañadas de acciones deficitarias sobre la memoria episódica, espacial y contextual (85).

La capa subgranular del *gyrus dentate* contiene células que tienen algunas propiedades de astrocitos y que son capaces de transformarse en neuronas granulares (11). Hay muchos moduladores hormonales, neuroquímicos y, también, de conducta que regulan la neurogenesis en el *gyrus dentate* incluyendo estradiol, IGF-I, ejercicio físico voluntario y, también, el proceso de aprendizaje que depende del hipocampo. Los neuroquímicos están expuestos en la figura 4. Con respecto al estrés, ciertos tipos de estrés agudo, muchos productores de estrés o “estresadores”, y, muchas veces, situaciones de estrés psicológico, suprimen la neurogénesis en el *gyrus dentate* y los mediadores de estos efectos inhibidores incluyen como hemos mencionado aminoácidos excitatorios, actuando vía NMDA receptores, y también opiáceos endógenos (Fig. 4).

Otra forma de plasticidad estructural es la remodelación de las dendritas en el hipocampo, amígdala y cortex prefrontal. En el hipocampo, el estrés crónico produce retracción y simplificación de dendritas en la región CA3 del hipocampo (85). En animales se ha visto que estrés psicológico produce lo mismo.

La exploración de los mecanismos que subyacen a esta remodelación de dendritas y sinapsis conduce a que no es el tamaño adrenal o las presuntas acciones fisiológicas del estrés “per se” lo que determina la remodelación de las dendritas, sino una compleja cantidad de otros factores, los mismos que también intervienen en la regulación de la neurogénesis.

En las especies de mamíferos que hibernan, la remodelación de las dendritas es un proceso reversible que ocurre en unas horas en el comienzo de la hibernación, como sucede en los osos, y es también reversible en unas horas cuando termina dicho proceso. Ello implica que la reorganización del citoesqueleto se realiza rápida y reversiblemente y que los cambios en longitud y ramificación de las dendritas no pueden considerarse, realmente, una perturbación, sino que solamente muestran la plasticidad estructural.



Los esteroides adrenales son modeladores importantes del estrés y por ello exógenos esteroides adrenales, dados en inyección, pueden modular también el hipocampo, aún en ausencia de un agente estresante (86). Los esteroides adrenales interactúan, pues, en el hipocampo con sistemas neuroquímicos, expuestos anteriormente (Fig. 4), y en estas interacciones tienen un papel central los aminoácidos excitatorios como el glutamato y la regulación de su secreción (85).

Entre las consecuencias del estrés crónico la elevación de los niveles extracelulares de glutamato conduce a la inducción de transportadores gliales de glutamato, así como incrementa la activación del factor de transcripción nuclear fosfo-CREB o elemento de respuesta a los receptores de corticoides (2). Incremento de la expresión de proteínas presinápticas y otros acontecimientos, sugieren incremento de la secreción de glutamato. También moléculas extracelulares juegan un papel en la remodelización dendrítica. Como lo hace el activador plasminógeno de tejidos (tPA) que es una proteasa extracelular que se secreta en la actividad neuronal y que se necesita para que el estrés crónico induzca pérdidas de espinas dendríticas y del receptor NMDA de glutamato, sobre todo en las neuronas de la región CA1 del hipocampo (87). Factores neurotróficos también juegan un papel remodelando la longitud y la ramificación de las dendritas, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) o el factor de crecimiento nervioso (NGF). El BDNF y la corticosterona parecen oponerse uno al otro en sus acciones. BDNF revierte la reducida excitabilidad en las neuronas del hipocampo, la cual es inducida por los niveles de corticosterona del estrés en la rata (11).

Otra hormona, la corticotrofina hipotálamica CRF, la cual es un mediador clave en el estrés porque, como hemos expuesto, regula el axis hipotálamo — pituitaria- adrenal, estimulando en hipófisis la secreción de corticotrofina ACTH, también está, en la parte central de la amígdala, envuelta en el control de la conducta y en las respuestas del sistema nervioso autónomo. El CRF es expresado, en momentos del desarrollo hipocampal, en neuronas gabaérgicas y, en situaciones de estrés, durante etapas de desarrollo, produce un efecto retardatorio en la función cognitiva y en el número de neuronas de la región CA3, además de en las ramificaciones de las neuronas piramidales del hipocampo (88).

Sin embargo, el hecho de que los efectos del estrés crónico, tanto sobre la morfología del hipocampo como sobre los procesos de aprendizaje, desaparezcan, en animales, después de 1-2 semanas de cesar el régimen diario de estrés, sugiere que dichas perturbaciones son una función adaptativa y no constituyen un daño irreparable (86) Por ello, resulta sugerente pensar que la remodelación de dendritas en el hipocampo no es solamente una adaptación a una situación



de conducta sino, también, posiblemente, una estrategia protectora para reducir impulsos excitatorios y prevenir daños permanentes (85).

En situaciones de estrés repetidas, baja la sensibilidad a los glucocorticoides en el hipocampo. Por ello, los efectos en hipocampo de altas dosis de corticoides inyectadas y las provocadas por situaciones de estrés no son los mismos ni en cuanto a alteraciones morfológicas ni a modificaciones en la capacidad de aprendizaje. Esos efectos, en principio, dependen del aumento del nivel de corticoides que se produzca, de la duración de dicho nivel y también de la edad del animal (89).

#### 3.4.7.2. Amígdala y cortex prefrontal

Junto con otras muchas regiones cerebrales también la amígdala y el cortex prefrontal tienen receptores de glucocorticoides (11); sin embargo el papel de los esteroides adrenales, aminoácidos excitatorios y otros mediadores del estrés no ha sido tan estudiado como en el hipocampo. No obstante, se han hecho investigaciones en ambas áreas cerebrales en dos vertientes; bien sometiendo a animales a estrés crónico, o dándoles dosis altas de glucocorticoides. En ambos tipos de experimentos los resultados no son idénticos como ocurre en el caso del hipocampo.

Las experiencias que se recuerdan, buenas o malas, son más efectivas y memorizadas cuando conllevan un componente emocional. Así, la memoria de las situaciones de amenaza, sus recuerdos, son más eficaces en el futuro, en casos de carga emocional negativa. Se sabe que la amígdala está íntimamente asociada con la génesis del miedo y otras emociones y con la capacidad de responder a ellas (90). Cuando hay un daño en la amígdala se empobrece el aprendizaje (91). La mejora de dicho aprendizaje mediante administración de glucocorticoides durante la exposición a la situación, se impide si existen lesiones en la amígdala basolateral (92).

Estos efectos de la corticosterona sobre la memoria parecen depender de interacciones con la noradrenalina dentro de la amígdala basolateral (91). Esta crítica interacción entre glucocorticoides y noradrenalina en la amígdala puede explicar porqué los glucocorticoides estimulan selectivamente la memoria de la información emocional y juegan, por ello, un papel importante y positivo en la respuesta a experiencias adversas (91). También la amígdala envía señales a través de la hormona hipofisaria CRH al núcleo paraventricular del hipotálamo que puede modular la regulación del axis HPA (67).

Animales sometidos a estrés crónico presentan cambios funcionales y estructurales tanto en el cortex prefrontal como en la amígdala. El estrés crónico causa acortamiento de las dendritas en el cortex prefrontal (93) sin embargo produce crecimiento de dendritas en neuronas en la amígdala (94) (2). El estrés crónico también incrementa la agresividad entre animales de una misma jaula lo que es otro aspecto de hiperactividad de la amígdala (11). Administración de corticosterona de forma crónica en el agua de bebida produce ansiedad en ratones y un efecto similar se produce por el aumento de CRF (hormona hipotalámica corticotropa) en la amígdala (95), la cual modula la hiperactividad del axis (HPA) con elevación en plasma, finalmente, de corticoides. Por último, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) también parece jugar un papel modulando la actividad de la amígdala, ya que sin añadir ningún otro agente estresante, aumenta la ansiedad en determinados test de conducta incrementando, correlativamente, la densidad de las espinas dendríticas en las neuronas de la amígdala basolateral. Sin embargo, en el hipocampo el BDNF protege contra el estrés en animales acortando las dendritas en la región hipocampal CA3 (11) mostrando, efectos opuestos estructurales en ambas áreas cerebrales (94).

Finalmente, hay que señalar que en todos estos experimentos sobre animales, tratando de observar las diferencias de los efectos del estrés en hipocampo y amígdala, se han encontrado diferencias estructurales y de comportamiento cognitivo según se considere machos o hembras. Todo esto está actualmente siendo muy estudiado ya que nos lleva a la consideración, absolutamente establecida ya, de que las diferencias sexuales son muy importantes para los estudios de las funciones cerebrales (96).

#### 3.4.7.3. Extrapolación al cerebro humano

No podemos detenernos en este punto, pero sí decir que los incentivos para estudiar los efectos del estrés en el cerebro humano vienen de los estudios realizados en animales que acabamos de referir. El extrapolar estos datos a humano es, sin duda, un reto que poco a poco se va consiguiendo con técnicas nuevas como el PET (tomografía por emisión de positrones) o fMRI (imágenes funcionales por resonancia magnética) y, además, observando casos de pacientes en la clínica. Regiones cerebrales como el hipocampo, amígdala y cortex prefrontal, muestran imágenes, en pacientes con depresión recurrente, con volumen decrecido de dichas áreas. (97) Las autopsias de pacientes que han sufrido largo tiempo depresiones también muestran evidencia de pérdida de células gliales en la amígdala y cortex prefrontal, así como en hipocampo (11). En el sín-

drome de Cushing, que cursa con niveles altos de cortisol, y en pacientes con grandes depresiones, la duración de la enfermedad, y no la edad del paciente, predice una progresiva reducción del volumen del hipocampo (98). Hormonas del estrés tales como cortisol están siempre envueltas en psicopatologías lo que refleja excitación emocional y desorganización psíquica más que un específico desorden (11).

La mala regularización del cortisol y otros mediadores que forman las redes de la allostasis, que hemos expuesto, posiblemente están jugando un papel en muchos desordenes psiquiátricos así como en los desórdenes sistémicos, tales como diabetes, en los que se pueden presentar, también, manifestaciones psiquiátricas (99). Todas estas cuestiones están dando sustento científico, en las sociedades humanas, para reformar el estilo de vida, evitando estados de estrés innecesarios y procurando ejercicio físico, vida sana, y dieta adecuada, porque, evidentemente, este coste allostático de los procesos del estrés, está, sin duda, minando nuestra salud a través del cerebro y acortando la supervivencia.

#### 3.4.8. *Programación epigenética de la respuesta al estrés en el desarrollo perinatal*

El eje HPA cambia con la edad. En algunas razas de ratas los niveles de corticosteroides circulantes descienden con la edad, mientras que en otras tienden a aumentar (100). En humanos ocurre algo parecido, así, los ancianos tienden a tener altos niveles de corticosteroides, sobre todo por la noche, mientras que descienden por las mañanas, presentando un ritmo circadiano diurno que puede estar aplanado y desfasado (39). El hipocampo puede ser vulnerable a una acción incrementada de los glucocorticoides (GCs) en personas ancianas, provocando déficit en la función cognitiva asociada a esta área cerebral. En humanos y ratas hay una correlación inversa entre las concentraciones de GCs en plasma y el volumen del hipocampo. De hecho, la memoria verbal está relativamente impedida en individuos de edad con altos niveles de cortisol, lo que puede estar asociado a su menor volumen del hipocampo (39). No está claro si la causa primaria responsable de este descenso funcional es el exceso de (GCs) con la edad o un aplanamiento del ritmo diario, o bien se debe a la permanente exposición a los corticosteroides durante la vida.

Pronto se comenzó a ver que cuando se incrementaba la reactividad emocional y el miedo a situaciones nuevas en ratas jóvenes, cualquiera que fuera la causa, tenía graves consecuencias en su longevidad y en su función cognitiva

en periodo adulto; éstos y otros muchos experimentos en animales llevaron a la conclusión de que los niveles altos de los glucocorticoides circulantes debidos a un axis HPA mal regulado eran causados por una programación perinatal anómala de dicho axis (100).

Por otra parte, más recientemente, se ha podido establecer (2) que la programación del axis corticosuprarrenal (HPA), producida durante el desarrollo, cuando es anómala, parece estar subyacente, y ser un denominador común en las patologías adultas del citado síndrome metabólico adulto, diabetes 2, dislipemias o alteraciones cardiovasculares. Concordante con esto, abusos en la infancia en niños, y malos tratos son un factor de riesgo para depresiones, desordenes postraumáticos, conductas antisociales además de obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares en periodo adulto (101).

Agentes estresantes actuando durante periodos críticos del desarrollo tales como la etapa perinatal pueden afectar conjuntamente, de forma negativa, la conducta y las funciones fisiológicas, incluyendo el crecimiento, el metabolismo, la reproducción y las respuestas inflamatorias/inmunes (101). La actuación de agentes estresantes ambientales, factores no-genéticos, en etapas tempranas del desarrollo tienen un efecto permanente sobre el organismo, provocando una organización, irreversible en adulto, de sistemas fisiológicos que ha sido definida, al principio de esta exposición, como *programación perinatal o temprana* (102).

En los humanos, retardo intraútero de crecimiento, y, por tanto, bajo peso al nacimiento, se considera, en la clínica, un índice de estrés prenatal con posibilidad de alteraciones cardiovasculares en etapa adulta(102). Sin embargo, estos niños provienen de una madre que ella misma está estresada, por ello se considera, para sus hijos, que el estrés no solamente es prenatal sino perinatal, y se habla, en consecuencia, de programación perinatal. Desde el punto de vista de los procesos de estrés, uno de los más importantes actores para la regulación del axis HPA son los glucocorticoides, y ello sugiere que el aumento de los glucocorticoides de una madre estresada subyace en la correlación que se encuentra entre bajo peso al nacimiento y las patologías relativas a los estados de estrés, como son los desórdenes cardiovasculares, metabólicos o neuroendocrinos tales como hipertensión, diabetes 2, isquemias, así como diferentes tipos de desordenes cognitivos y de conducta, de los que ya hemos hablado (48) Igualmente, se conoce que la conducta maternal, en periodo postnatal, juega un papel crítico en respuestas al estrés en animales, o sea, en los procesos allostáticos, y en las conductas relativas a ellos que ya se han señalado (103).

Pues bien, el cerebro inmaduro, que rige la regulación del axis HPA, es muy sensible a estos factores perinatales que *programan* y sabemos que los glucocorticoides maternos secretados en determinadas conductas de la madre, pre y postnatalmente, tienen poderosas propiedades y aptitudes para dicha programación (38). Además, recientemente, en grupos humanos, se han presentado estudios que muestran que si una madre es estresada durante la gestación o después del parto, su hijo tiene más posibilidades de tener problemas emocionales o cognitivos, incluyendo déficit de atención, desórdenes de hiperactividad, ansiedad, así como retardo en la adquisición del lenguaje (104). Sin embargo, en humano, se sabe poco de las consecuencias de experiencias adversas en etapas tempranas sobre la respuesta al estrés a largo plazo y sobre los mecanismos allostáticos que se habilitan. Por razones éticas es muy difícil realizar dichos estudios en la especie humana y por ello se han ido estudiando, especialmente, las consecuencias neurobiológicas del estrés perinatal en modelos animales (38) (103).

El grupo de Maccari S. lleva unos veinte años estudiando en animales (48) las consecuencias a largo plazo de restricciones prenatales y postnatales por estrés (PRS) (*perinatal restraint stress*) sobre la regulación y actividad del axis HPA y sobre las alteraciones del ritmo circadiano de los corticoides. Han establecido un modelo de depresión en ratas muy riguroso utilizando machos y hembras, en el cual estudian los síntomas neurobiológicos de la depresión, por supuesto, no el síntoma de depresión en sí, ya que éste incluye cambios de carácter que claramente no pueden ser reproducidos en animales, puesto que, además, la etiología de la depresión constituye, en humano, una enfermedad psiquiátrica compleja. El fin de estos investigadores es estudiar, en el modelo animal, los mecanismos que subyacen en el tratamiento de antidepresivos que son utilizados para determinados síntomas de depresión humana, tratando con todo ello de desarrollar drogas más eficaces. Este grupo estudia en sus modelos las alteraciones del ritmo circadiano de los animales sometidos a prenatal restricción por estrés, e intentan establecer su paralelismo con estados de depresión. Encuentran, junto con muchos otros autores, que la exposición prenatal a un estado de estrés produce un axis mal regulado que cursa con niveles altos, y sostenidos en plasma, de glucocorticoides lo cual es causado por la disminución en el hipocampo adulto de ambos tipos de receptores de corticoides los MR, de mineralocorticoides, y los GR de glucocorticoides (2) (105). Encuentran, además, que las alteraciones patofisiológicas son dependientes del sexo del animal, es decir presentan dimorfismo sexual.

Cuando analizan todos sus resultados, junto con muchos otros investigadores (48), concluyen que la restricción prenatal, el estado estresante, conduce, a

largo termino, en periodo adulto, a alteraciones del ritmo circadiano de corticoides y de los procesos allostáticos los cuales permanecen siendo de alto nivel en estos animales hasta su vejez. Dicho sintéticamente, la restricción prenatal debida al estrés, presenta en estos animales una “carga allostática”, un alto coste cuando los animales estudiados tratan de adaptarse, también en periodo adulto, a cualquier cambio estresante. Conjuntamente, muestran incrementada su ansiedad, y tienen una actitud depresiva, alta vulnerabilidad ante las drogas y dañada su capacidad de aprendizaje en la vejez. De forma interesante, la respuesta de hembras adultas es menos clara ante el estrés prenatal, porque a pesar de presentar hiperactividad en el axis HPA, como los machos, ellas tienen reducida ansiedad en su conducta, y una mejor capacidad de aprendizaje (48). Estos autores completan las observaciones relatadas estudiando muchos parámetros en los mismos animales, que tratan de mostrar lo que ocurre en la estructura hipocampal. Puesto que, como hemos dicho, el hipocampo está implicado en la regulación del axis HPA y, además, en procesos cognitivos y en memoria espacial. Estudian la expresión de receptores MR/GR en dicha región cerebral. Encuentran reducida la neurogénesis hipocampal en los machos y destrucción de la correlación inversa que existe, en animales normales, entre una conducta hiperactiva al estrés y expresión de una proteína inmuno reactiva (la c-FosIR)) que se utiliza como marcador de actividad neuronal. Muestran en su trabajo que el mRNA tanto de receptores de mineralocorticoides MR como el de glucocorticoides están disminuidos en el hipocampo de machos adultos cuando han padecido estrés prenatal y también que la expresión c-Fos IR, que normalmente aumenta en ratas normales estresadas, no lo hace en los machos que fueron sometidos a estrés persistente prenatal. Y ambas alteraciones las encuentran en estos animales machos tanto en la región CA3 como en el *gyrus dentate* del hipocampo; todo lo cual sugiere reducción de la plasticidad neuronal. Posteriormente, se ha encontrado, en machos sometidos a estrés persistente prenatal, reducida la neurogenesis en hipocampo junto con un incremento de factores neutróficos como el BDNF, factor neutrófico derivado del cerebro, probablemente, en este caso, como un efecto compensatorio a la reducción de neurogénesis. (106). El estrés prenatal (PRS) también reduce la expresión y actividad de los receptores de glutamato (mGlu5) que están implicados en la regulación de la plasticidad sináptica y la neurogénesis (106). Contrariamente, en el trabajo de Maccari (48) encuentran en hembras con persistente PRS un aumento de la neurogénesis hipocampal y de la expresión de receptores de glutamato anteriormente mencionados, a pesar de tener estas hembras disminuidos, como los machos, los receptores de corticoides MR y GR anteriormente citados. Así que parece existir, después de estrés persistente prenatal, un substan-

cial impacto en la plasticidad estructural del hipocampo en los machos que no se encuentra en hembras, las cuales están probablemente protegidas por incremento de astrocitos y de receptores metabotróficos de glutamato. O, probablemente, por la existencia de las hormonas ováricas (ver capítulo siguiente de la monografía).

Hemos expuesto anteriormente las acciones devastadoras de la falta de sueño y cómo en un estrés crónico termina por producirse el insomnio como un coste allostático de la respuesta al estrés, todo ello en periodo adulto y siempre con tasas circulantes altas de glucocorticoides; pues bien, la persistencia perinatal del estrés en los animales induce, en periodo adulto, alteraciones del sueño unidas a una tendencia a la obesidad. Y, en estudios epidemiológicos, en humano, se ha encontrado que, en pacientes, la falta de sueño marca el riesgo de obesidad. Y es que, sin duda el sueño, es un marcador de riesgo de obesidad. El sueño, además, juega un gran papel en el balance energético. En el hipotálamo se han encontrado neuropéptidos excitatorios, como la orexina o hipocretina, que provocan la vigilia y abren el apetito y ello sienta las bases moleculares para la comprensión de las interacciones entre alimentarse y dormir (48). Existe una correlación positiva entre restricción de sueño y obesidad y también entre ansiedad y desordenes en la ingesta (48). La pérdida crónica de sueño puede ser un mediador entre ansiedad y desordenes en la alimentación. Las dos hormonas, ghrelina y leptina, envueltas, respectivamente, en abrir la primera y cerrar la segunda el apetito a través del cerebro, se han encontrado alteradas durante la falta de sueño y ambas parecen tener un papel significativo en la regulación de la ansiedad (107).

Pero no tenemos que olvidar que acabamos de establecer que los receptores de hormonas metabólicas como la leptina, la insulina, la ghrelina o los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-1), se expresan en el hipocampo, la región cerebral diana de las hormonas del estrés, y, a su vez, son péptidos muy importantes para la regulación del balance energético a través del cerebro (74).

Es fácil de comprender que nutrición pobre, infecciones, anemia, hipertensión, inflamación o diabetes gestacional modulan en la madre factores hormonales, factores de crecimiento y citoquinas que pasan al feto. Y ellos van a alterar parámetros metabólicos fetales que perdurarán en la vida adulta, resultando, entonces, alteraciones de la homeostasis de la glucosa, resistencia a la insulina alteraciones cardiovasculares o diabetes 2. Pero, sobre todo, los estados de estrés maternos alteran los niveles de glucocorticoides fetales, y ello programa de forma anómala el axis HPA. Resultando, además, en los fetos a término, una disminución de peso de cuerpo, de adrenales y de peso pancreático (48).



El hipotálamo juega un papel rector en la regulación de la ingesta y, por tanto, en el peso del cuerpo, y recientes trabajos han definido los circuitos del hipotálamo que median muchos de los efectos de la hormona adipocítica leptina sobre la apertura del apetito, así como la homeostasis glucídica. Muy recientemente, se ha establecido la evidencia, por estudios en ratón, que estos circuitos, estas proyecciones “metabólicas” parten del núcleo arcuato hipotalámico, y, en dicha especie de ratón, se desarrollan después del nacimiento y permanecen estructural y funcionalmente inmaduros hasta la segunda semana de vida (108). Se piensa que la leptina parece jugar un papel crucial neurotrófico en el desarrollo de esos circuitos que regulan en hipotálamo la ingesta y la adiposidad. Esta actividad neurotrófica de la leptina parece estar, en los roedores, específicamente restringida a un periodo crítico neonatal, el cual coincide con un aumento, una oleada, de ella en el neonato. El tiempo y la amplitud de este aumento neonatal de leptina tiene consecuencias importantes para regular el peso y la homeostasis glucídica en la vida adulta (45) (108).

En 2005 (109) se ha publicado un trabajo de Vickers, Gluckman y colaboradores que muestra que la administración neonatal de leptina evita la insulinoresistencia y la obesidad que se presenta en animales pequeños al nacimiento cuando, posteriormente, son realimentados con abundante dieta. Argumentan que es posible que la subnutrición materna produzca hipoleptinemia en la madre en un momento crítico del desarrollo fetal y que esta reducción en leptina inicie en el feto una cascada de adaptaciones, Pero no miden la leptina del propio feto, secretada por él, que, probablemente estará disminuida (3).

En la rata parece que una pronta etapa postnatal es el momento adecuado para revertir con leptina el programa de desarrollo establecido en el feto malnutrido. En el momento actual los mecanismos para esa reversión del programa no están claros. Pero si que se ha mostrado que los animales deficientes en leptina tienen reducidas las conexiones neurales de los circuitos que existen en animales normales, citados antes, entre el núcleo hipotalámico arcuato y otros núcleos hipotalámicos implicados en la homeostasis energética (110). Se ha podido comprobar, también, que dichas proyecciones pueden ser restablecidas por tratamiento exógeno de leptina administrada durante su periodo neonatal (3) (110) (111).

Se sabe, además, que el persistente estrés crónico en adultos reduce los niveles de leptina, y es bien conocida la activación por la leptina de la expresión hipotalámica de transcritos como la proopiomelanocortina/ cocaína (POMC/CART) anorexigénico que cierra el apetito y la inhibición del neuropéptido Y / proteína agouti (NPY/AgRP) que abre el apetito a través del cerebro (74). Así que ello podría ser un mecanismo por el cual el estrés crónico cierra el apetito.



En modelos animales se ha encontrado que el estrés crónico perinatal (PRS) provoca, además de una respuesta desmesurada al estrés en los machos en su periodo adulto, un anormal ciclo circadiano y disfunciones del sueño, sin embargo, las hembras sometidas a PRS parecen mejor protegidas en cuanto a ansiedad y a perturbaciones de memoria o neurogénesis hipocampal.

El hecho de que el estrés maternal pueda producir alteraciones graves en la programación del axis HPA en los fetos, ha sido estudiado muy extensamente en animales y hoy está totalmente conocida la gran importancia del aumento de los glucocorticoides maternos que pasan al feto, puesto que se han hecho experimentos con animales adrenalectomizados. Pero, además, se ha visto que el estrés crónico y persistente (PRS) provoca la disminución de la actividad placentar 11- $\beta$ hidroxiesteroide deshidrogenada tipo 2 que, como ya hemos expuesto, es una barrera enzimática placentaria para proteger al feto de los glucocorticoides maternos, puesto que inactiva los glucocorticoides activos y los transforma en inertes, y, por tanto, incapaces de unirse a sus receptores específicos y actuar. Todo ello está diciendo que el estrés maternal deja al feto indefenso frente a los glucocorticoides maternos que además de estar muy altos, en caso de estrés maternal, no van a ser inactivados por la barrera enzimática placentaria de una forma normal.

Hay que hacer constar, aunque no es el tema de este capítulo, que estamos exponiendo las respuestas al estrés moduladas, en etapas de inmadurez del organismo, por factores ambientales externos, que, finalmente, interactúan con el genoma heredado, pero, evidentemente, el genoma heredado, en muchos casos, puede tener características; por ejemplo diferencias en el alelo de un gen, mutaciones etc. que, de forma congénita, puedan determinar la respuesta de un determinado organismo al estrés, al margen de la influencia de factores epigenéticos.

A lo largo de toda esta última parte de la exposición se ha venido señalando que en la manera de afrontar una situación de estrés, hay diferencias fundamentales según se trate de un macho o una hembra, y que los organismos hembra parecen proteger mejor a su hipocampo de los efectos del estrés que inciden sobre su plasticidad.

En este mismo año 2009 (30), existen trabajos tratando de dilucidar y afrontar el estudio de estos dimorfismos sexuales. Estos trabajos contemplan cómo las mujeres en su edad reproductora son más vulnerables a la depresión y a los desordenes de ansiedad que los hombres; la frecuencia es de dos a tres veces más alta en mujeres y esta frecuencia se iguala a la de los varones después de la menopausia femenina.

Debido a las variaciones en niveles de estrógenos durante su vida reproductora en las hembras, y a las diferencias entre machos y hembras para la regulación del axis gonadal (15), los estudios de esta falta de similitud en sus respuestas al estrés en ambos sexos, se han centrado en la cuestión de los niveles variantes de estradiol plasmáticos de las mujeres, y en general en los niveles de las hormonas ováricas estradiol y progesterona, durante sus distintas etapas vitales. Todo ello, además, porque los estrógenos pueden pasar la barrera hemoencefálica y, como mencionamos al principio, unirse a receptores estrogénicos ERs que están ampliamente expresados en el sistema límbico; hipocampo, amígdala o cortex prefrontal, además de en hipotálamo. Y, sobre todo, porque las hormonas ováricas tienen, como se expone en el capítulo siguiente de esta monografía, acciones cerebrales muy importantes.

Utilizando ratas hembras ovariectomizadas a las que luego se inyectan o no estrógenos y se someten a situación de estrés, se puede observar la modulación del estrógeno a dicha respuesta que depende, además, de su concentración. En estos trabajos se establecen, firmemente, los distintos efectos estructurales del estrés crónico sobre neuroplasticidad y actividad cerebral en ratas macho y en hembras. Y todo ello muestra el posible papel protector de los estrógenos.

Estos trabajos (30) establecen que el cerebro femenino tiene otras estrategias, diferentes del masculino, para enfrentarse al estrés. En este momento hay ya evidencias, en roedores, de que el cerebro femenino se enfrenta al estrés con conductas y respuestas fisiológicas diferentes al masculino lo que puede ser atribuido a diferencias anatómicas, influencias hormonales y factores ambientales.

Por no alargar la exposición, solamente diremos que, como enunció Taylor en el año 2000 (112), estos estudios muestran que la respuesta del organismo masculino ante el estrés es “lucha o vuela” pero en el femenino se podría sintetizar en “vigila y protege” (*tend and befriend*). También se muestra la importancia, en situación de emergencia, del soporte social; la compañía, que es importante para el organismo femenino y cuenta mucho menos en el masculino.

Básicamente, estos estudios muestran que el estrés crónico, en machos, aumenta la actividad neural en varias regiones límbicas: hipocampo, amígdala etc, mientras dicha actividad decrece en hembras, pero, ambos géneros, muestran, después del estrés, incrementada la actividad en el núcleo paraventricular del hipotálamo (PNV) que, sin embargo, es modulada por estrógenos, y por ello se reduce la respuesta en ratas ovariectomizadas sometidas a estrés. En ambos géneros incrementan, ante el estrés, los niveles de corticosterona de forma similar, aunque los niveles basales de las hembras fueran más altos.

Estos trabajos establecen, pues, de forma tajante, que no se pueden usar cerebros masculinos o su fisiología para tratar de explicar mecanismos neurobiológicos subyacentes en las patologías del estrés femenino. Por consiguiente, los desordenes relativos al estrés en mujeres deben ser tratados con drogas específicamente establecidas para neuropatologías femeninas.

Los cerebros masculino y femenino son anatómicamente diferentes a pesar de su identidad macroscópica. El tamaño del cerebro en hombres es más grande pesa 1500g, y el de la mujer 1200g. El corpus callosum tiene más fibras en el cerebro femenino lo que sugiere más fuerte comunicación bilateral (113) entre los hemisferios. El locus coeruleus, el principal núcleo noradrenérgico del cerebro, contiene más células noradrenérgicas y es más grande en las hembras (114). El estudio de neuroimágenes utilizando Imágenes funcionales por Resonancia Magnética (fMRI) para estudiar la neurobiología de trabajos de memoria y otras vertientes cognitivas muestran actividad bilateral cerebral en hembras y unilateral en machos (115). Estas diferencias anatómicas llevan ya a la conclusión que los cerebros masculino y femenino han de ser tratados como entidades diferentes lo cual debe tenerse muy en cuenta en clínica, ya que el cerebro femenino utiliza estrategias y diferentes circuitos neurales subyacentes para enfrentarse al estrés (30).

#### 4. CONCLUSIONES

Los conceptos actuales de respuesta al estrés para mantener el equilibrio orgánico se han ampliado y se ha acuñado el término ALLOSTASIS que significa “mantenimiento del equilibrio dentro de un cambio”, además, dichas respuestas se han centrado absolutamente en el cerebro. La importancia de la buena regulación del axis hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), y las patologías que de su alteración pueden derivarse, ha colocado nuevamente a este axis, junto con el sistema nervioso autónomo, en un lugar central de dicha respuesta, tal como ya sugería Selye en 1936 (32). Los estudios de los procesos de respuesta al estrés —*allostáticos*— están haciendo revisar incluso el concepto de salud y enfermedad. La salud, desde dicho punto de vista, parece conseguirse por un proceso adecuado de adaptación a agentes estresantes a lo largo de la vida de un organismo. Estos agentes pueden ser, fundamentalmente, infecciones, desequilibrios internos, patología de un órgano o situaciones psicosociales desventajosas (11). En las respuestas al estrés así como en la regulación del axis HPA el cerebro ocupa un lugar indiscutible. El deterioro orgánico por la edad puede concebirse como un acúmulo de *costes allostáticos* establecidos a lo largo de la vida. Estos costes se producen por una mala o desfasada adaptación al estrés. Y la calidad de la adaptación para

un organismo buena o mala parece, cada vez con más rigor, que se establece en etapas tempranas y es debida a la programación del *epigenoma*, en etapas perinatales, o bien al propio genoma, heredado de forma congénita, y que antes de dicha programación ya es deficiente o está alterado para la adaptación. En ambos casos el genoma heredado está, de manera decisiva rigiendo el modo y la manera de adaptarse al estrés junto con los factores epigénéticos, ambientales, que rodean las etapas tempranas del desarrollo y que son establecidos, primordialmente, por la madre gestante, por sus hormonas o su alimentación fundamentalmente.

El dimorfismo sexual en los procesos allostáticos parece determinado por la presencia de las hormonas ováricas interactuando con el cerebro femenino, en circunstancias que son muy distintas para el otro sexo. y cuyo estudio estamos comenzando a desarrollar.

Pero como se expone en trabajos recientes, todo ello nos lleva a considerar entidades distintas a los cerebros masculino y femenino. Y todos estos conceptos suponen la necesidad, en el futuro, de utilizar distintos abordajes terapéuticos, para determinadas enfermedades, en los organismos sexualmente diferentes.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Barker, D.J.P., Erikson, J.G., *et al.* (2002). Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Internacional J. of Epidemiology* 31: 1235-39.
- (2) Pascual-Leone, A.M. (2008). Síndrome metabólico y desarrollo perinatal: alteraciones corticosuprenales En: Desarrollo perinatal origen de patologías adultas Edts. A.M. Pascual-Leone y J.M. Medina. Monografía XXIII, *Real Academia Nacional de Farmacia, Instituto de España y Fundación Areces*, pág. 27-69.
- (3) Pascual-Leone, A.M. (2008). Desarrollo de mamíferos a la luz de los conocimientos científicos actuales: su interés sanitario. Discurso leído en Sesión Inaugural el 17 de enero 2008 en *Real Academia Nacional de Farmacia, Instituto de España*, pág. 1-60.
- (4) Hanson M., Gluckman, P. 2nd World Congress on Fetal Origins of Adult Disease, Brighton, UK Junio 7, 2003. *Pediatric Research*, 55: 867-97.
- (5) Nathanielsz, P.W., and Padmanabhan V. (2006). Developmental Origin of Health and Disease Editorial. *J. Physiol.* 572: 1 pág.
- (6) Rivero, F., Goya, L., Alaez C., and Pascual-Leone, A.M. (1995). Effects of undernutrition and diabetes on serum and liver mRNA expression of IGFs and their binding proteins during rat development. *J. of Endocrinology*, 145: 427.

- (7) Goya, L., Pascual-Leone, A.M., *et al.* (1996). Effects of refeeding of undernourished and insulin treatment of diabetic neonatal rats on IGFs and IGFBPs. *American J. of Physiology* 271(Endocrine and Metabolism) E223-231.
- (8) Goya, L., Pascual-Leone, A.M., *et al.* (1999). Liver mRNA expression of IGF I and IGFBPs in adult undernourished diabetic rats. *Life Sciences*, 64: 2255.
- (9) Goya, L., Pascual-Leone, A.M., *et al.* (1999). Regulation of IGF I and II by glucose in primary cultures of fetal rat hepatocytes. *J. Biol. Chemistry*, 274: 24633.
- (10) Ramos, S., Goya, L., Pascual-Leone, A.M., *et al.* (1998). Mechanism of hypothyroidism action on insulin-like growth factor-I and II from neonatal to adult rats: insulin mediates thyroid hormone effects in the neonatal period. *Endocrinology*, 139: 4752.
- (11) Mc Ewen, B.S. (2007). Physiology and Neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev.* 87: 8.
- (12) Simerly, R.B. (2002). Wired for reproduction: organization and development of sexually dimorphic circuits in mammalian forebrain. *Ann. Rev. Neurosc.* 25: 507-36.
- (13) Pfaff, D.W. (1970). Nature of sex hormones effects on rat sex behaviour: specificity of effect and individual patterns. *J. Comp. Physiol.* 349-58.
- (14) Mc Ewen, B.S. (1976). Interaction between hormones and nerve tissue. *Scientific American*, Julio pág. 48-58.
- (15) Pascual-Leone, A.M. (2009) Diferenciación sexual: el factor de Jost *An. R. Acad. Nac. Farm.* 75(3): 419-66.
- (16) Gorski, R.A., and Wagner, J.W. (1965). Gonadal activity and sexual differentiation of the hypothalamus. *Endocrinol.* 76-226.
- (17) Hampson E. (1990.) Estrógen-related variations in human spatial and articulatory –motors skills. *Psychoneuroendocrinology* 15: 97-111.
- (18) Kendall, D.A., Stancel, G.M., *et al.* (1982).The influence of sex hormones on antidepressant-induced alterations in neurotransmitter receptor binding. *J. Neurosci.* 2: 354-360.
- (19) Schneider, I.S., Small, G.W., *et al.* (1997). Estrogen replacement and the response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 5: 97-106.
- (20) Mc Ewen, B.S., and Alves, S.E. (1999). Estrogen actions in the Central Nervous System. *Endocrine Rev.* 20(3) 279-307.
- (21) Mangelsdorf, D.J., Thummel, C. *et al.* (1995). The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell* 83: 835-39.

- (22) Kuiper, G.G., J.M., Enmark, E., *et al.* (1996). Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 5925-5930.
- (23) Shupnik, M.A. (2002). Oestrogen receptors, Receptor variants and oestrogen actions in the hypothalamic-pituitary —axis. *J. of Neuroendocrinol.* 14: 85-94.
- (24) Mitchner, N.A. Garlick, C., *et al.* (1998). Cellular distribution and gene regulation of estrogen receptors alpha and beta in the rat pituitary gland. *Endocrinol.* 139: 3976-83.
- (25) Nishimura, E., Nagayama, Y. *et al.* (2000). Ontogenic changes in the expression of estrogen receptor  $\alpha$  and  $\beta$  in the rat pituitary gland detected by immunohistochemistry. *Endocrinol.* 141: 615-20.
- (26) Gazzaley, A.H., Weiland, N.G., *et al.* (1996). Differential regulation of NMDAR 1 mRNA and protein by estradiol in the rat hippocampus. *J. Neurosci.* 16: 6830-6838.
- (27) Pfaff, D., Arnold, A., *et al.* edits. (2002). Hormones, Brain and Behaviour. *San Diego. Academic. Press.*
- (28) Mc Ewen, B.S. (2001). Estrogens effects on the brain: multiple sites and molecular mechanism. *J. Appl. Physiol.* 91: 2785-801. Invited reviews.
- (29) Sellix, M.T., Egli, M., *et al.* (2004). Ovarian steroid hormones modulate circadian rhythms of neuroendocrine dopaminergic neuronal activity. *Brain Research* 1005: 164-81.
- (30) Ter Horst, G.J., Wichmann, R. *et al.* (2009). Sex differences in stress response: focus in ovarian hormones. *Physiol . Behav.* doi: 10.1016 / j.physiolbeh.2009.02.036.
- (31) Reichstein, T., Laqueur, E., *et al.* (1936). Eine wirksame kristallinische Substanz aus der Rinde der Nebenniere, Corticosterone. *Proc. Kon. Akad. Wetensh.* 39: 1218-1219.
- (32) Selye, H. (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature* 138,132.
- (33) Hench, P.S., Kendall, E.C., *et al.* (1950). Effects of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain other conditions. *Arch. Med. Int.* 85: 645-666.
- (34) Young, A.H., Gallagher, P., *et al.* (2004). Improvement neurocognitive function and mood following adjunctive treatment with mifepristone (RU-486) in bipolar disorders. *Neuropsychopharmacology* 29: 1538-45.
- (35) Kloet, E.R., De Jong, I.E.M. *et al.* (2008). Neuropharmacology of glucocorticoids: focus on emotion, cognition and cocaine. *European Journal of Pharmacology* 585: 473-62.

- (36) Munck, A., Guyre, P.M., *et al.* (1984). Physiological function of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocrin Rev.* 5: 25-44.
- (37) Speirs, H., Seckl, J.R., *et al.* (2004). Ontogeny of glucocorticoid receptors and 11 $\beta$ hydroxysteroid dehydrogenase Type I gene expression identifies potential critical periods of glucocorticoids susceptibility during development. *J. of Endocrinol.* 161: 105-116.
- (38) Seckl, J.R. (2004). Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *European J. Endocrinol.* 151: 149-62.
- (39) Herbert, J., Goodyer, M., Seckl, J.R., *et al.* (2006). Do corticoids damage the brain? *J. of Neuroendocrinol.* 18: 393-411.
- (40) Hatfield, C.F., Herbert, J., *et al.* (2004). Disrupted daily activity /rest cycles in relation to daily cortisol rhythms of home-dwelling patients with early Alzheimer's dementia. *Brain* 127: 1061-74.
- (41) Trapp, T., Holsboer, F. (1996). Heterodimerization between mineralocorticoid and glucocorticoid receptors increase the functional diversity of corticoid action. *Trends Pharmacol Sc.* 17: 145.
- (42) Karst, H., Jöels, M. *et al.* (2005). Mineralocorticoid receptors are indispensable for non-genomic modulation of hippocampal glutamate transmission by corticosterone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 19294-207.
- (43) De Kloet, E.R., Karst, H., *et al.* (2008). Corticoid hormones in the central stress response: quick and slow. *Frontiers in Neuroendocrinol.* 29: 268-72.
- (44) De Kloet, E.R., Jöels, M., *et al.* (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat. Rev. Neurosc.* 6: 463-75.
- (45) Khaksari, M., Rashidy-Pour, A., *et al.* (2007). Central mineralocorticoid receptors are indispensable for corticosterone-induced impairment of memory retrieval in rats. *Neuroscience* 149: 729-38.
- (46) Kort, S.M., Mc Ewen, B.S., *et al.* (2005). The Darwinian concept of stress: benefits of allostasis and cost of allostatic load and the trade-offs in health and disease. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 29: 3-39.
- (47) Sterling, P. and Eyer, J. (1988). Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. In: Fisher, S., Reason, J. (Eds.) *Handbook of Life Stress, Cognition and Health* . New York. pp. 629-49.
- (48) Darnaudéry, M., Maccari, S. (2008). Epigenetic programming of the stress response in male and female rats by prenatal restraint stress. *Brain Research Rev.* 57: 571-85.



- (49) Lynch, J.W. Kaplan, G.A., *et al.* (1997). Cumulative impact of sustained economic hardship on physical, cognitive, psychological, social functioning *N. Engl. J. Med.* 337: 1889-95.
- (50) Geronimus, A.T. (1992). The weathering hypothesis and the health of African-American Women and infants: evidence and speculations. *Ethnicity Disease* 2: 207-21.
- (51) Mc Ewen, B.S., Weiss, J. *et al.* (1968). Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain. *Nature* 220: 911-12.
- (52) Gerlach, J., Mc Ewen, B.S., (1972). Rat brain binds adrenal steroid hormones: radioautography of hippocampus with corticosterone. *Science* 175: 1133-36.
- (53) Eichenbaum, H., Otto T. (1992). The hippocampus: what does it do? *Behavi. Neural. Biol.* 57: 2-36.
- (54) Squire, L. (1983). The hippocampus and the neurophysiology of memory In: *Neurobiology of Hippocampus des Seifert W. London Academic.*
- (55) Ming, G.L., Song, H. *et al.* (2005). Adult neurogenesis in the mammalian nervous system. *Ann. Rev. Neurosc.* 28: 223-50.
- (56) Altman, J., Das, G.D. (1965). Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J. Comp. Neurol.* 124: 319-35.
- (57) Shors, T.J. (2003). Can new neurons replace memories lost? *Sci. Aging Knowledge Environ.* 49: 35.
- (58) Gould, E., Tanapat, P., *et al.* (1999). Neurogenesis in adulthood: a possible role in learning. *Trend. Cog. Sci.* 3: 186-92.
- (59) Meijer, O.C., De Lange, E.C., *et al.* (1993). Penetration of dexametason into brain glucocorticoid targets is enhanced in mdrlAP-glycoprotein knockout mice. *Endocrinol* 139: 1789-93.
- (60) Seckl, J.R., *et al.* (2004). Glucocorticoids and 11 $\beta$ hydroxysteroid dehydrogenase in adipose tissue. *Recent. Prog. Horm. Res.* 59: 359-93.
- (61) Seckl, J.R. and Walker, B.R. (2004). Glucocorticoids and 11  $\beta$ hydroxysteroid dehydrogenase type 1 as modulator of glucocorticoid action from metabolism to memory. *Trends in Endocrinol. and Metab.* 15: 418-23.
- (62) Harris, H.J., Kotelevtsev, Y., *et al.* (2001). Intracellular regeneration of glucocorticoids by 11beta - hydroxycorticoide dehydrogenase (11beta - HSD)1 plays a key role in regulation of the hypothalamic-pituitary - adrenal axis: analysis of 11beta-HSD 1-deficient mice. *Endocrinol.* 142: 114-20.

- (63) Sandee, T.C., Yau, J.L., *et al.* (2004). 11 $\beta$ hydroxysteroid dehydrogenase inhibition improves cognitive function in healthy elderly men and type 2 diabetes. *Proc. Acad. Sci. Natl. USA* 101: 6734-39.
- (64) Sekl, J.R. (2004). 11beta hydroxysteroid dehydrogenase changing glucocorticoids action. *Curr. Opin. Pharmacol.* 4: 597-602.
- (65) Holmes, M.C., Sangra, M., *et al.* (2005). 11 $\beta$ hydroxysteroid dehydrogenase type 2 protects the neonatal cerebellum from deleterious effects of glucocorticoids *Neuroscience* 137: 865-7.
- (66) Levitt, N.S., Lindsay, R.S., *et al.* (2005). Dexametasone in the last week of pregnancy attenuates hippocampal glucocorticoids receptor gene expression and elevates blood pressure in adult offspring in the rat. *Neuroendocrinol.* 54: 412-18.
- (67) Owen, D., Marcus, H., *et al.* (2005). Maternal adversity, glucocorticoids and programming of neuroendocrine function and behaviour. *Neuroscience and Behavioral Reviews* 20: 209-26.
- (68) Dore, S., Kar, S., *et al.* (1997). Distribución y niveles of (I125) IGF-I, (I125) insulin receptor binding sites in the hippocampus of aged memory-unimpaired and impaired rats. *Neuroscience* 80: 1033-40.
- (69) Piroli, G.G., Grillo, C.A., *et al.* (2002). Peripheral glucose administration stimulates the translocation of GLUTS glucose transporter to the endoplasmic reticulum in the rat hippocampus. *J. Comp. Neurol.* 452: 103-114.
- (70) Donahue, C.P., Kosik, K.S., *et al.* (2006). Growth hormone is produced within the hippocampus where it responds to age, sex, stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103: 6031-36.
- (71) Diano, S., Farr, S.A., *et al.* (2006). Ghrelin controls hippocampal spine: synapse density and memory performance. *Nature Science.* 9: 381-88.
- (72) Kastin, A.J., Akerström, V. (2001). Glucose and insulin increase the transport of leptin through the blood-brain barrier in normal mice but not in streptozotocin-diabetic mice. *Neuroendocrinol* 73: 237-42.
- (73) Baran, S.E., Campbell, A.M., *et al.* (2005). Combination of high fat diet and chronic stress retracts hippocampal dendrites. *Neuroreport* 16: 39-43.
- (74) Pascual-Leone, A.M. (2005). Control neuroendocrino del balance energético: el adiposito secretor En: Mecanismos moleculares y neuroendocrinos del balance energético: patologías. Págs. 23-64 Ed. A.M. Pascual - Leone, Monografía XVIII Real Academia Nacional de Farmacia, Instituto de España. Madrid.

- (75) Bierhaus, A., Wolf, J., *et al.* (2003). A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100: 1920-25.
- (76) Sapolsky, R.M., Romer, L.M., *et al.* (2000). How do glucorticoids influence stress responses? permissive, suppressive, stimulatory, preparative actions. *Endocrin Rev.* 21: 55-80.
- (77) Mc Ewen, B.S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *N. Engl. J. Med.* 338: 171-79.
- (78) Spiegel, K., Tasali, E., *et al.* (2004). Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, increased hunger and appetite. *Ann. Intern. Med.* 141: 846-50.
- (79) Guzman-Marin, R., Suntsova, N., *et al.* (2003). Sleep deprivation reduces proliferation of cells in the dentate gyrus of the hippocampus in rats. *J. Physiol.* 549.2: 663-79.
- (80) Roman, V., Van der Borgh, K., *et al.* (2005). Sleep restriction by forced activity reduces hippocampal cell proliferation. *Brain Research* 1065: 53-59.
- (81) De Kloet, E.R., Oitz, M.S., *et al.* (1999). Stress y cognition: are corticoids good or bad guys? *Trend Neurosci.* 22: 422-26.
- (82) Okuda, A.K., Roozendaal, B., *et al.* (2004). Glucocorticoid effects on object recognition memory require training-associated emotional arousal. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 853-58.
- (83) Joëls, M., Pu, Z., *et al.* (2006). Learning and stress: how does it work? *Trend Cogn. Sci.* 19: 152-58.
- (84) Lambert, K.G., Buckelew, K., *et al.* (1998) Activity-stress induced atrophy of apical dendrites of hippocampal pyramidal neurons in male rats *Physiol. Behaviour* 65: 43-49.
- (85) Mc Ewen, B.S. (1999). Stress and hippocampal plasticity. *Ann. Rev. Neurosci.* 22: 105-22.
- (86) Sousa, N., Madeira, M.D. *et al.* (1998). Effects of corticosterone treatment and rehabilitation on the hippocampal formation of neonatal and adults rats. An unbiased stereological study. *Brain Res.* 794: 199-210.
- (87) Pawlak, R., Rao, B.S.S., *et al.* (2005). Tissue plasminogen activator and plasminogen mediate stress-induced decline of neuronal and cognitive functions in the mouse hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 102: 1801-18206.

- (88) Chen, Y., Bender, R.A., *et al.* (2004) Modulation of dendritic differentiation by corticotrophin-releasing factor in the developing hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 15782-87.
- (89) Wood, G.E., Young, L.T., *et al.* (2004.) Stress induced structural remodelling in hippocampus: prevention by lithium treatment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 3973-78.
- (90) Cahill, L., Weinberger, N.M., *et al.* (2006). Is the amigdala a locus of “conditioned” fear? Some questions and caveats. *Neuron*. 238: 227-2.
- (91) Mc Gaugh, J.L. (2004). The amigdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Ann. Rev. Neurosci.* 27: 1-28.
- (92) Rozendaal, B., Mc Gaugh, J.L., *et al.* (1997). Basolateral amygdale lesions block the memory enhancing effects of glucocorticoids administration in the dorsal hippocampus of rats. *Eur. J. Neurosci.* 9: 76-83.
- (93) Cook, S.C., Wellman, C.L. (2004). Chronic stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex. *J. Neurobiol.* 60: 236-48.
- (94) Vyas, A., Mitra, R., *et al.* (2002). Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodelling in hippocampal and amígdaloid neurons. *J. Neurosci.* 22: 6810-18.
- (95) Makino, S., Gold, P.W., *et al.* (1994). Corticosterone effects on corticotrophin -releasing hormone mRNA in the central nucleus of the amygdale and the parvocellular region of paraventricular nucleus of hypothalamus. *Brain Research* 640: 105-112.
- (96) Mc Ewen, B.S., Lasley, E.N. (2005). The end of sex as we know it. En: *Cerebrum, The Dana Forum on Brain Science New York Dana Press.*
- (97) MacQueen, G.M., Campbell, S., *et al.* (2003). Course of illness, hippocampal function, hippocampal volume in major depression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100: 1387-1392.
- (98) Starkman, M.N., Gebarski, S.S., *et al.* (1992). Hippocampal formation volume, memory dysfunction, cortisol levels in patients with Cushing’s syndrome. *Biol. Psychiatry.* 32: 756-65.
- (99) Rasgo ,N.I., Kenna, H.A. (2005). Insulin resistance in depressive disorders and Alzheimer’s disease revisiting the missing link hypothesis. *Neurobiol. Aging* 26S: S103-S10107.
- (100) Craft, T.K.S., Zhang, N., *et al.* (2006). Neonatal factors influence adult stroke outcome. *Psyconeuroendocrinology.* 31.601-13.

- (101) Maccari, S., Morley-Fletcher, S. (2007). Effects of prenatal restraint stress on the hypothalamus- pituitary-adrenal axis and related behaviour and neurobiological alterations. *Psiconeuroendocrinology* 32 (Suppl.1) S10-S15.
- (102) Barker, D.J. (1999). Fetal origins of cardiovascular disease. *Ann. Med.* 31 (Suppl.1), 3-6.
- (103) Levine, S. (2002). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the neonatal rat: the role of maternal behaviour. *Neurotox. Res.* 4: 557-64.
- (104) Talge, N.M., Neal, C., Glover, V. (2007). Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why? *J. Child Psychol. Psychiatry* 48: 245-61.
- (105) Van Waes, V., Enache, M. *et al.* (2006). Hypo-response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis alter ethanol challenge in prenatally stressed adolescent male rats. *Eur. J. Neurosci.* 24: 1193-1200.
- (106) Di Giorgi-Gerevini, V., Melchiorri, D., *et al.* (2005). Endogenous activation of metabotropic glutamate receptors supports the proliferation and survival of neural progenitor cells. *Cell Death Differ.* 12: 1124-33
- (107) Seoane, L.M., Al-Massadi, O., *et al.* (2004). Ghrelin: from a GH-secretagogue to the regulation of food sleep and anxiety. *Pediatric. Endocrinol. Rev.* 1 (Suppl. 3) 432-37.
- (108) Bouret, S.G., Simerly, R.B. (2006). Developmental programming of hypothalamic feeding circuits. *Clin. Genet.* 70: 295-301.
- (109) Vickers, M.H., Gluckman, P.D., *et al.* (2005). Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology.* 146: 4211-6.
- (110) Bouret, S.G., Draper, S.J., *et al.* (2004). Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science* 304: 108-10.
- (111) Wabitsch, M., Fuchs, M., *et al.* (2006). Obesity and weight regulation In: Carred, J.C., Hochberg Z (eds) *Year of Pediatric Endocrinology 2006*, Karger, Basel, pp. 149-15.
- (112) Taylor, S.E., Klein, L.C., *et al.* (2000). Biobehavioral response to stress in females: tend -and-befriend, not, fight-or-flight. *Psychol. Rev.* 107: 411-29.
- (113) Highley, J.R., Esiri, M.M., *et al.* (1999) The size and fibre composition of the corpus callosum with respect to gender and schizophrenia: a post-mortem study *Brain* 99-110.

- (114) Luque, J.M. de Blas, M.R., *et al.* (1992) Sexual dimorphism of the dopamine-beta-hydroxylase-immunoreactive neurons in the rat locus ceruleus. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 67: 211-5.
- (115) Bell, E.C., Willson, M.C., *et al.* (2006) Males and females differ in brain activation during cognitive task *Neuroimage.* 30: 529-38.
- \* Deseo manifestar que el contenido de la cita (2), de A.M. Pascual-Leone, complementa algunos puntos expuestos en este capítulo.