

LA NEUROQUÍMICA DEL ESTRÉS Y EL PAPEL DE LOS PÉPTIDOS OPIOIDES *

José Samuel Mucio-Ramírez

RESUMEN

Los factores emocionales y medio ambientales pueden ser determinantes para la generación del estrés, cuando éste es continuo se desestabiliza la homeostasis, se genera carga alostática y finalmente se producen patologías. Las manifestaciones fisiológicas debidas al estrés son el resultado de una compleja respuesta orquestada y codificada a nivel del sistema nervioso central, autónomo, endocrino y motor. Entre las moléculas estrechamente relacionadas con el control del estrés se encuentran las hormonas hipotalámicas, los péptidos opioides y neurotransmisores como el ácido γ -aminobutírico (GABA), glutamato y dopamina entre otras. Cuando los niveles de estrés son elevados, se provoca un desequilibrio en la neuroquímica de estas moléculas que actúan en receptores neuronales acoplados a proteínas G.

Aunque se cuenta con una farmacología relativamente eficiente para el manejo del estrés, existen otras alternativas que posibilitan su manejo y permiten mejorar la calidad de vida de quien lo sufre.

PALABRAS CLAVE: Estrés, alostasis, eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, péptidos opioides.

INTRODUCCIÓN

Hans Selye (1907-1982) definió ante la Organización Mundial de la Salud el término *estrés* (del griego *stringere* = tensión) como la respuesta no específica del organismo a cualquier demanda del exterior. También consideró que algunas enfermedades como la hipertensión arterial y los trastornos emocionales o mentales eran la consecuencia de los cambios fisiológicos que resultan de un estrés prolongado.

Actualmente se manejan dos tipos de estrés, el distrés y el eustrés. El distrés se refiere a las consecuencias perjudiciales y dañinas por un estrés excesivo y el eustrés se aplica al estrés mínimo y es hasta cierto punto benéfico; dicho estrés se genera ante una situación en particular (1). Desde el punto de vista médico, el estrés es una respuesta adaptativa de los sistemas endocrino, nervioso, respiratorio, etc., a estímulos externos e internos (2).

En cualquier caso el estrés es una verdadera amenaza para la homeostasis (la tendencia de los organismos para mantener la estabilidad de componentes fisiológicos vitales como son el pH, la temperatura corporal, la tensión del oxígeno etc.) por lo que mantener en equilibrio sus valores en un rango estrecho es esencial para la supervivencia de los organismos (3). De acuerdo con McEwen (4), existen sistemas que participan de manera

ABSTRACT

Emotional and environmental factors could be determinants on stress generation. Continuous stress brakes homeostasis, raises the allostatic load and finally produces illness. Physiological manifestations of stress are the result of complex orchestrated responses codified at different levels, like the nervous, endocrine and motor systems. Among the tightly stress related molecules are the hypothalamic hormones, opioid peptides and neurotransmitters such as γ -aminobutyric acid, glutamate and dopamine. When the stress levels are increased, there is a disregulation in the neurochemistry of these molecules that take action in the neuronal receptors coupled to G proteins. Although the pharmacology of stress has relative efficiency there are several alternatives to manage the stress and improve the life quality.

KEY WORDS: Stress, allostasis, Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis, opioid peptides.

*Recibido: 19 de septiembre de 2006 Aceptado: 9 de octubre de 2007

Laboratorio de Histología y Microscopía Electrónica, Dirección de Neurociencias. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Calzada México-Xochimilco # 101, Col. San Lorenzo Huipulco. México, D. F., C. P. 14370. Tel: 5655-2811, Fax: 5655-9980. Correo E: mucios@imp.edu.mx

importante durante el estrés, tales como el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) y el sistema nervioso autónomo. El estrés continuo desestabiliza la homeostasis y como consecuencia se genera alostasis y carga alostática. El concepto de alostasis lo introdujeron Sterling y Eyer (5), y se refiere a los procesos integrativos y adaptativos necesarios para mantener la estabilidad total del organismo, es mucho más amplio que el de homeostasis ya que involucra al cerebro y al organismo en general. La alostasis se entiende mejor como el proceso que mantiene la homeostasis promoviendo la adaptación del organismo a corto plazo (6, 5). Por ejemplo, durante la actividad física hay una demanda energética, esto hace que se movilicen los almacenes de carbohidratos y grasas, también aumentan los niveles de catecolaminas y glucocorticoides ya que el cerebro y el organismo en general requieren de estas moléculas debido a esta demanda. Estas adaptaciones mantienen esencialmente el metabolismo y la temperatura corporal. El estrés promueve la liberación de catecolaminas y glucocorticoides que facilitan la producción de células del sistema inmune, estas células se dirigen a diferentes destinos del cuerpo en donde se requieren para luchar contra alguna infección o para producir una respuesta inmune. Cada uno de estos procesos adaptativos tiene un efecto en el organismo, cuando la alostasis trabaja en exceso genera un costo para el organismo, situación conocida como carga alostática (7). Por ejemplo, desde el punto de vista alostático, algunos autores proponen que la adicción al consumo y abuso de drogas, es la patología que resulta de la carga alostática sobre núcleos cerebrales como la amígdala, la parte capsular del núcleo *accumbens*, la parte basal de la estría *terminalis* y el haz cortico-

estriatal-talámico (6), en estos núcleos se desregula el sistema de recompensa debido al estrés crónico que sufren las neuronas. Entonces, la alostasis se refiere al proceso de adaptación de la homeostasis y la carga alostática se refiere al precio que pagan el cerebro y el cuerpo por ser forzados a la adaptación de situaciones psicológicas o fisiológicas que se acumulan a través del tiempo. Por lo tanto, la carga alostática generada por las situaciones estresantes, se ve reflejada en muchos estados patológicos y en la acumulación de daños tanto a nivel fisiológico como cerebral.

FISIOPATOLOGÍAS DEL ESTRÉS

Factores y fases de la generación del estrés. El estrés se clasifica atendiendo a los diferentes factores que lo generan, como

- 1.- Estrés emocional: cuando el individuo tiene pleitos, desacuerdos o conflictos que causen un cambio en su vida.
- 2.- Estrés por enfermedad: una gripa, una fractura, una infección, un dolor de espalda son cambios en la condición física. Se ha demostrado que la diabetes, la resistencia a la insulina, la hiperlipidemia, así como el estrés mental incrementan la variabilidad de la frecuencia cardíaca.
- 3.- Estrés por factores medio-ambientales: los climas demasiado fríos o calientes, al igual que la altitud de una ciudad pueden ser estresantes. La contaminación por toxinas o venenos también son estresantes ya que amenazan la homeostasis.
- 4.- El ejercicio extremo: una gran fuente de estrés es exigir demasiado al cuerpo, es el caso de los deportes extremos (triatlones, maratones etc.) en donde se incrementa la liberación de catecolaminas, hormona del crecimiento, cortisol, péptidos opioides y esteroides sexuales.

Para el desarrollo del estrés en general se proponen tres fases.

- 1.- Reacción de alarma. El organismo responde al sentirse amenazado por las circunstancias del medio ambiente. En el cerebro, que es el órgano principal de respuesta al estrés, se estimula al hipotálamo quien produce la hormona liberadora de la corticotrofina (CRH). La liberación de este factor se estimula también por noradrenalina, serotonina, acetilcolina y el neuropéptido Y. La modulación inhibitoria de esta liberación está dada por el cortisol principalmente además de GABA y dinorfina. La CRH liberada viaja por los capilares de sistema porta-hipofisiario y se une a receptores específicos en las células corticotrópicas de la glándula hipófisis, esto promueve la liberación de la hormona adreno-corticotrófica (ACTH) y de β -endorfina. La hormona ACTH viaja por el torrente sanguíneo hasta la corteza de la glándula suprarrenal, quien produce cortisona y corticosterona. A su vez otro mensaje viaja desde el hipotálamo hasta la médula suprarrenal y activa la secreción de adrenalina. Todas estas moléculas desempeñan un papel crucial ya que coordinan componentes endocrinos, inmunológicos y conductuales. Hay un delicado balance en la acción de la CRH que se inicia en el hipotálamo e involucra a las moléculas que estimulan o inhiben su secreción, posteriormente la estimulación de la corteza suprarrenal libera cortisol que viaja por el torrente sanguíneo y al unirse a receptores de las neuronas que producen CRH se inhibe el ciclo, lo que permite una modulación de esta etapa.
- 2.- Estado de Resistencia. Cuando un individuo es sometido en forma prolongada a la amenaza de agentes lesivos: físicos, químicos, biológicos o sociales puede adaptarse a dichas demandas de manera progresiva o puede ocurrir que disminuyan sus

capacidades de respuesta al estrés. Durante esta fase suele ocurrir un equilibrio dinámico u homeostático entre el medio interno y externo del individuo. Así, si el organismo tiene la capacidad para resistir mucho tiempo, su sistema de alostasis le permitirá adaptarse, en caso contrario sin duda alguna avanzará a la fase siguiente.

3.- Fase de agotamiento. La disminución progresiva de la respuesta de un organismo frente a una situación de estrés prolongado conduce a un estado de gran deterioro, es decir tiene una carga alostática, que conlleva a una pérdida importante de sus capacidades fisiológicas. Con ello sobreviene la fase de agotamiento en la que el sujeto suele sucumbir ante las demandas ya que se reducen al mínimo sus capacidades de adaptación e interrelación con el medio. Esto genera muchas de las patologías que se mencionan más adelante.

Existen diferentes enfoques experimentales para evaluar y medir el estrés, tales como: medición de las variaciones de la frecuencia cardíaca, monitoreo de la presión sanguínea o de la frecuencia respiratoria, evaluación del gasto energético, medición de la productividad, registro estadístico de la fatiga, electroencefalograma y medición de los niveles sanguíneos de catecolaminas, así como la cuantificación de algunos neurotransmisores mediante fluorimetría, cromatografía y radioinmunoanálisis.

Enfermedades generadas por estrés. Enfermedades por estrés agudo. Aparecen en los casos de exposición breve e intensa a los agentes lesivos, en situaciones de gran demanda que el individuo debe solucionar. Este tipo de estrés aparece en forma súbita, evidente, fácil de identificar y generalmente es reversible. Las enfermedades que habitualmente se observan son: úlcera

por estrés, estados de "shock", neurosis post-traumática, estado postquirúrgico (8).

Patologías por estrés crónico: La persistencia del individuo ante los agentes estresantes durante meses o años, produce enfermedades de carácter más permanente, con mayor importancia y también de mayor gravedad. El estrés genera inicialmente alteraciones fisiológicas, pero su persistencia crónica produce una carga alostática y finalmente serias alteraciones de carácter psicológico y en ocasiones falla de los órganos blanco vitales. Algunas de las alteraciones más frecuentes son: gastritis, insomnio, migraña, depresión, agresividad, trastornos sexuales, hipertensión arterial, infarto al miocardio, adicciones, trombosis cerebral, conductas antisociales y psicosis severas. (8).

Las personas responden de manera diferente al estrés, esto puede depender de las reacciones individuales, de los mecanismos de defensa que se ponen en marcha y de las circunstancias socio-ambientales de cada momento. Frente a una situación estresante, dependiendo de los recursos de que disponga la personalidad del individuo, ocurre el ajuste o la enfermedad. Existen aspectos que aumentan la vulnerabilidad de las personas al estrés, entre los que se conocen son los antecedentes genéticos de enfermedades psiquiátricas o de genes asociados con rasgos de gran impulsividad, la búsqueda de lo novedoso, las lesiones orgánicas cerebrales, la baja autoestima, los comportamientos introvertidos y aislados. Algunos rasgos que aumentan la resistencia al estrés son la ausencia de antecedentes genéticos de enfermedades mentales y minusvalías sensoriales, motoras y corporales, la edad adulta, la inteligencia normal o superior, la tolerancia a la ambigüedad o bien una autoestima alta (9, 10).

MECANISMOS NEUROQUÍMICOS DE RESPUESTA AL ESTRÉS

Las manifestaciones fisiológicas debidas al estrés son el resultado de una compleja respuesta orquestada y codificada a nivel del sistema nervioso central (SNC), autónomo, endocrino y motor. Si los estímulos son muy intensos, se repiten frecuentemente o persisten por mucho tiempo, se satura la capacidad de adaptación, se presenta una desregulación de la homeostasis orgánica y se genera una carga alostática.

Entre las principales áreas cerebrales involucradas está el hipotálamo que tiene alrededor de 12 núcleos de neuronas que sintetizan diferentes hormonas y péptidos. La amígdala envía eferencias al hipotálamo y a sus núcleos autonómicos del tallo cerebral, es la región en donde se identifican los estímulos aversivos y se procesa la expresión emocional. De manera indirecta el hipocampo está relacionado con las emociones porque se ha demostrado que la amígdala facilita la potenciación a largo plazo en el hipocampo, mecanismo básico de la memoria, por ello queda más claro la causa del rápido aprendizaje de eventos relacionados con emociones como el miedo y la angustia. El *locus coeruleus*, localizado en la región del puente del tronco cerebral, cerca del cuarto ventrículo es un núcleo cuyas neuronas contienen norepinefrina. Este núcleo es activado por la serotonina y la acetilcolina, se inhibe por el cortisol, la dinorfina y el GABA. La activación de este núcleo provoca la secreción de noradrenalina en la corteza cerebral, en el hipotálamo, en la médula espinal y en el sistema simpático periférico contribuyendo a las manifestaciones conductuales del alertamiento y la ansiedad.

El eje hipófisis-pituitaria-adrenal o HPA es el sistema neuroendócrino involucrado en la mediación de la respuesta al estrés. La CRH (hormona liberadora de corticotropina) regula y controla de manera muy importante este eje. Otras hormonas hipotalámicas involucradas en la respuesta al estrés son la vasopresina y el PACAP (péptido de la pituitaria activador de la adenilato ciclasa). Entre algunas moléculas moduladoras de la CRH están los péptidos opioides (encefalinas, endorfinas, nociceptina). Los mecanismos de señalización involucrados incluyen la activación de receptores acoplados a proteínas G, estimuladores de la fosfolipasa C (Gq) y de la adenilato ciclasa (Gs) e inhibitoras de ésta última (Gi) que producirán segundos mensajeros como el AMP cíclico, Ca^{++} y diacil glicerol (6).

Neuroanatomía de las neuronas CRH.

La hormona CRH se produce en las neuronas de la zona medial parvicelular del núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN). Estas neuronas mandan sus proyecciones a la porción externa de la eminencia media, en donde se libera la CRH, las células blanco de la CRH son los corticotropos del lóbulo anterior de la glándula hipófisis, los cuales a su vez poseen receptores para la CRH (Fig. 1). El PVN es una importante zona integradora del hipotálamo, recibe aferencias del tallo cerebral, del puente, del sistema límbico y del hipotálamo. Las entradas del tallo cerebral son vías adrenérgicas (epinefrina y noradrenalina) involucradas en la transmisión de la información visceral y mediadoras del estrés. Las proyecciones noradrenérgicas que llegan al PVN surgen desde el núcleo del tracto solitario, del grupo de células A2, del grupo A1 de la médula ventrolateral y del *locus coeruleus*. Las entradas del cerebro

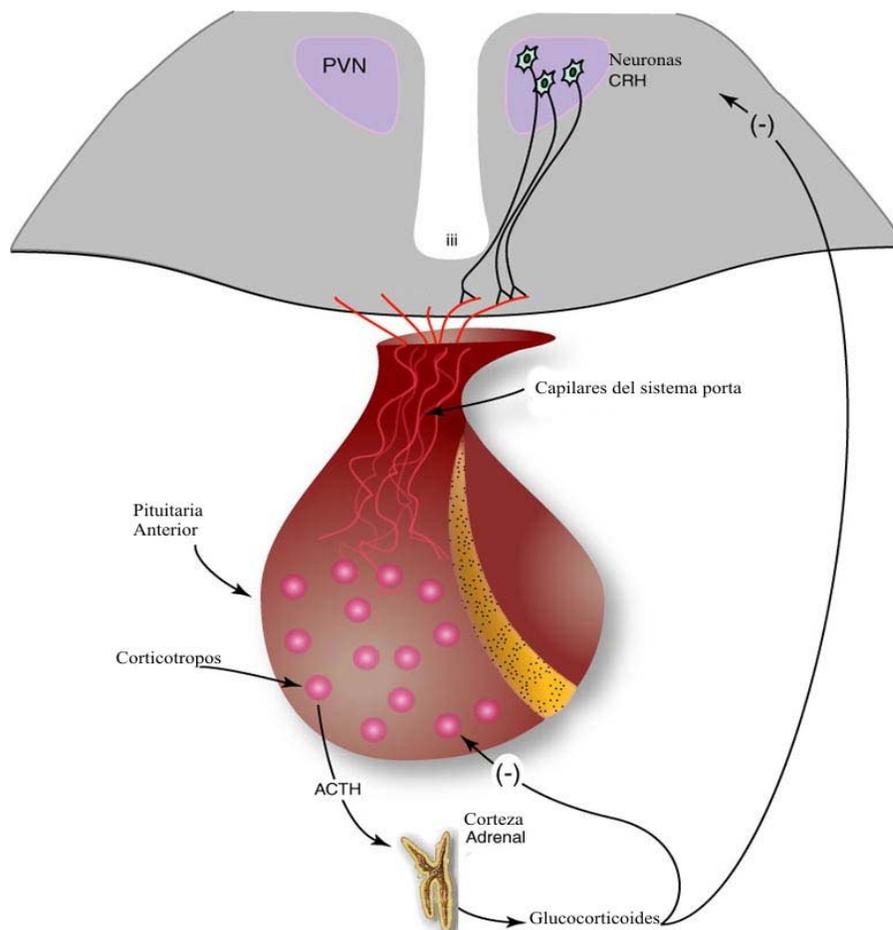


Figura 1. Representación esquemática del eje hipófisis-pituitaria-adrenal mostrando las neuronas CRH en el núcleo paraventricular que proyectan sus terminales neuronales hacia la zona externa de la eminencia media. Esto sucede bilateralmente, aunque solo se muestran las proyecciones unilaterales. El CRH viaja por la vasculatura portal para estimular la síntesis y liberación de ACTH de los corticotropos. La ACTH actúa en la corteza adrenal promoviendo la biosíntesis y liberación de glucocorticoides. Estos son liberados en la circulación general para mediar las respuestas al estrés y el "feedback" negativo entre los corticotropos de la pituitaria y las neuronas CRH del PVN. PVN, núcleos paraventricular; CRH, hormona liberadora de corticotropina; iii, tercer ventrículo; ACTH, hormona adrenocorticotrófica.

medio involucran grupos neuronales del rafe, los cuales son de naturaleza serotoninérgica. El hipotálamo mismo manda señales al PVN, este grupo de conexiones proporcionan la información del estado motivacional del animal o transmiten otras señales específicas del estrés. El asa de retroalimentación negativa CRH-ACTH-glucocorticoides mantiene un delicado balance. En respuesta al estrés, se genera un incremento en la actividad del eje HPA, en ese momento el sistema es regulado a la baja rápidamente, desde los gluco-

corticoides hasta la glándula hipófisis, causando una modulación que disminuye a los glucocorticoides a sus niveles basales. Este delicado equilibrio se rompe por la influencia de los factores estresantes mencionados previamente.

La vasopresina se produce en las neuronas magnocelulares del núcleo paraventricular, esta hormona actúa de manera sinérgica con la CRH. La respuesta inmediata de las células de los corticotropos ante el estrés es la síntesis y liberación de ACTH, ésta se libera en la circulación sanguínea y actúa a nivel de la corteza suprarrenal

estimulando a los receptores que a su vez promueven la producción y liberación de glucocorticoides como el cortisol. En general, el papel del cortisol es movilizar los almacenes de energía para mantener el tono cardiovascular y actúa en estrecha coordinación con el sistema nervioso autónomo para ejercer sus efectos, cuando el cortisol se incrementa por efectos del estrés, se eleva la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea y se altera el flujo sanguíneo (6). Nuestro grupo demostró que la inmunorreactividad al neuropéptido PACAP y a su receptor, el PAC1 (acoplado a proteína Gs), se incrementa en las neuronas del PVN y del núcleo supraóptico como consecuencia del estrés a la deshidratación, lo que sugiere que el péptido y el receptor participan en la homeostasis hídrica (11, 12).

PEPTIDOS OPIOIDES EN LA REGULACION DEL ESTRÉS

Los opioides endógenos contribuyen a la modulación y regulación del eje HPA, incluyendo la respuesta al estrés. Los péptidos opioides no solo disminuyen las respuestas endocrinas y autónomas del estrés inducido, sino que también estimulan estos sistemas efectores cuando no hay estrés. Vythilingam y col., (13) demostraron que los niveles plasmáticos de cortisol se elevaron en adultos voluntarios sanos que recibieron el antagonista opioide naloxona, en comparación con aquellos que tomaron placebo.

Se han identificado 4 familias distintas de péptidos opioides endógenos: las encefalinas (leu-encefalina, met-encefalina, octapéptido etc.), dinorfinas (dinorfina A 1-17, dinorfina A 1-13, dinorfina A 1-8, etc.), endorfinas (β -endorfina, α -endorfina, etc.) y recientemente la nociceptina/orfanina-FQ (N/OFFQ). Cada familia deriva de un polipéptido precursor diferente y tiene una distribución anatómica característica. Los opioides

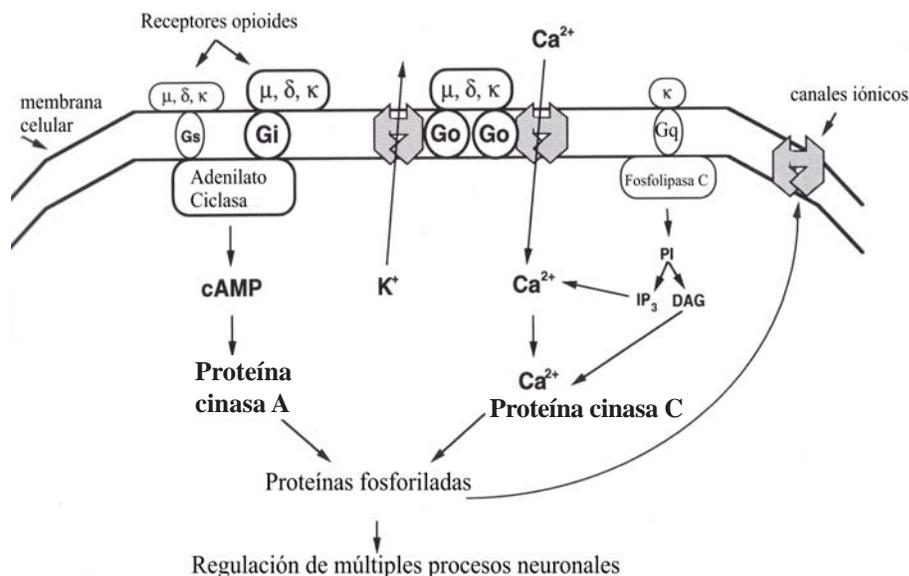


Figura 2. Ilustración esquemática de las vías de transducción de señales reguladas por los opioides. Las vías bien establecidas para la transducción de señales de los opioides se muestra en negritas que incluye la activación de receptores que interactúan con proteínas Gi/Go, para inhibir la adenilato ciclasa (y subsecuentemente la inhibición de la proteína cinasa A) así como la activación de los canales de potasio (K^+) e inhibición de canales de Ca^{2+} (con la subsecuente inhibición de proteínas cinasas dependientes de calcio). Se ha reportado que en algunos tipos de células, los opioides pueden incrementar la adenilato ciclasa vía acoplamiento a proteínas Gs, presumiblemente vía Gq y fosfolipasa C, el sistema fosfatidilinositol y subsecuentemente diacilglicerol (DAG), inositol trifosfato (IP_3) y proteína cinasa C.

endógenos actúan de manera estereoespecífica sobre los receptores μ , δ , κ y ORL-1 (Fig. 2) situados principalmente en el SNC y la médula espinal, estos receptores están acoplados a proteínas Gi que inhiben la actividad de la adenilato ciclasa (3). La participación de los péptidos opioides en áreas cerebrales relacionadas con el estrés es diversa. En las láminas I y II de la médula espinal participan en la percepción del dolor. En el *locus coeruleus* los péptidos opioides intervienen en la euforia y causan la sensación de bienestar. En estructuras del sistema límbico, como la habénula, el núcleo interpeduncular y el fascículo retroflexo, intervienen en el comportamiento emocional, en el estado afectivo y también en el desarrollo de la euforia (14). En el núcleo parabraquial los péptidos opioides participan en la producción de euforia. En el diencefalo actúan en el infundíbulo de la hipófisis modulando

las funciones endocrinas en núcleos de relevo de la transmisión del dolor y nocicepción, particularmente en la parte lateral medial del núcleo talámico, en la lámina talámica interna y externa, en el núcleo intralaminar y en el núcleo paraventricular del talamo. En el subfornix y en el núcleo intersticial de la *estría terminalis* los opioides intervienen con efectos endocrinos (14, 15).

La β -endorfina. Existe una relación estrecha entre el estrés y la liberación de la β -endorfina. Se demostró que en respuesta al estrés la β -endorfina y la ACTH se liberan de los núcleos arcuato, *septum*, *accumbens*, gris periacueductal, glándulas adrenales, así como de los lóbulos intermedio y anterior de la hipófisis (16). Existe una relación entre ansiedad, estrés y opioides endógenos como se ilustra en estudios de estrés psicológico realizados a sujetos adultos con desorden de ansiedad.

Estos presentaron niveles plasmáticos de β -endorfina basales altos comparados con los sujetos control, los que disminuyeron más en los ansiosos que en los controles después de la prueba. Hay reportes del estrés provocado por el ejercicio físico extenuante en donde los niveles plasmáticos de β -endorfina se incrementaron significativamente en hombres adultos sanos luego de someterlos a intervalos cortos de 2 min de ciclismo a máxima potencia (17).

La nociceptina/orfanina-FQ. La N/OFQ, miembro de la familia de los opioides, participa en la modulación neuroendocrina, así como en el estrés. La N/OFQ actúa como ansiolítico en ratas y ratones ya que la administración intracerebroventricular (i.c.v.) del péptido (0.1 a 3 nm), reduce la conducta defensiva ante estímulos estresantes como son la variación en la intensidad de luz, los laberintos, la privación de alimento, etc. El grupo de Kôster generó ratones knockout para la N/OFQ y observó que en los homocigotos hay una alteración del comportamiento afectivo (usando la prueba de nado forzado) cuando se exponen a pruebas de estrés y ambientes amenazantes. Lo que sugiere que el sistema N/OFQ se activa principalmente en situaciones de alto estrés y que funciona como modulador en los procesos neurobiológicos de la respuesta ante estímulos dañinos (18, 19).

Las encefalinas. La amplia distribución de las encefalinas en el sistema límbico (amígdala extendida, corteza del cíngulo, corteza entorrinal, *septum*, hipocampo e hipotálamo) es consistente con el papel modulador en las respuestas al estrés. Las encefalinas y sus receptores ejercen su acción en el eje HPA y en el sistema nervioso autónomo, que son los 2 principales sistemas efectores que mantiene la homeostasis durante la exposición a los estresantes. Las encefalinas

modifican la síntesis y la liberación del factor liberador de la corticotrofina o CRH (20). La regulación endocrina de las encefalinas ocurre particularmente en el núcleo paraventricular hipotalámico, uno de los centros más importantes en la coordinación del sistema del estrés, en él existen numerosas neuronas que estimulan a la CRH y que controlan la liberación de ACTH a nivel de la adenohipófisis (6). El PVN recibe también aferencias de estructuras que están involucradas en el comportamiento, emociones y sistema cardiovascular (6). La liberación de encefalinas a diferentes niveles del SNC disminuye el impacto de las respuestas al estrés por la atenuación del orden de las respuestas fisiológicas incluyendo estados emocionales y afectivos. La administración de naloxona, incrementa la respuesta del eje HPA en animales crónicamente estresados comparados con controles sin estrés, lo que sugiere que el impacto del sistema opioide se incrementa debido a la pre-existencia del estrés crónico. Por lo que varios autores aseguran que las encefalinas representan el sistema modulador de mayor relevancia en la adaptación de un organismo al estrés crónico.

DAÑOS A NIVEL DEL SNC OCASIONADOS POR ESTRÉS

La exposición crónica al cortisol y a la corticosterona causa daños, principalmente en el hipocampo, el cual tiene abundancia de receptores a glucocorticoides. Se ha demostrado que la elevación de los niveles de glucocorticoides altera la morfología de los árboles dendríticos del área CA3 y esto lleva a la neurodegeneración y eventualmente a la muerte de sus células. El estrés agudo puede entonces, interferir con la habilidad de un organismo para aprender, el estrés crónico esta correlacionado con un déficit de la memoria espacial. La amígdala desempeña un papel

primordial para el aprendizaje emocional y para la manifestación de los efectos relacionados con el estrés tanto a nivel conductual como en el funcionamiento hipocámpico. La lesión o la supresión farmacológica de la amígdala previenen los erosión gástrica, la analgesia, o la conducta ansiosa inducidos por el estrés, bloquea el efecto modulador de drogas sobre la memoria dependiente del hipocampo y deteriora la potenciación a largo plazo in vivo. Los receptores N-metil D-aspartato de la amígdala parecen implicados en la regulación de la potenciación a largo plazo. El hipocampo tiene una gran concentración de receptores a glucocorticoides, así como de receptores a mineralocorticoides. El hipocampo modula la liberación de glucocorticoides por medio de su efecto inhibitorio sobre el eje talámo-hipófisis-adrenal. Estos hallazgos apuntan a que el hipocampo es una región clave para integrar la respuesta cognitiva, neuro-hormonal y neuroquímica a la emoción y al estrés (21).

Otros neuromoduladores parecen tener un papel relevante en la mediación de los efectos del estrés en la plasticidad sináptica. En el sistema serotoninérgico, se ha observado que el estrés eleva la serotonina en el hipocampo, y la administración exógena de serotonina puede inhibir la potenciación a largo plazo en el área CA1. El receptor NMDA, puede estar participando en esta potenciación a largo plazo ya que los antagonistas NMDA bloquean los efectos del estrés en el aprendizaje y en el deterioro de la potenciación a largo plazo mediado por glucocorticoides.

ESTRÉS Y EL SISTEMA INMUNE

La presencia de receptores para las hormonas y la conexión funcional entre el sistema linfóide y el nervioso revela la existencia de una comunicación entre los sistemas

inmune, nervioso y endocrino (22). Se ha demostrado que diferentes agentes estresantes tienen efectos en los niveles de las hormonas del estrés y citocinas elevando interleucinas IL-1, IL6 y β -endorfina. Los glucocorticoides también modulan la respuesta inmune e inhiben la producción de citocinas; el cortisol es un potente antiinflamatorio e inmunorregulador que inhibe la producción de la interleucina IL1.

La sobreproducción o la subproducción de cortisol puede causar la hiperactividad o la hipoactividad del sistema inmune (4), lo cual tiene importantes implicaciones en los estados depresivos ya que abaten o aumentan el sistema inmune. El cortisol puede interactuar con las hormonas tiroideas, interviniendo en la función reproductiva y en el crecimiento. El estrés crónico suprime la hormona del crecimiento y las funciones reproductivas causando hipertiroidismo. Evidencias experimentales confirman que diferentes formas de estrés físico pueden estimular alteraciones en el sistema inmune, el ejercicio físico es un tipo de estresante útil en el laboratorio ya que es reproducible, cuantificable y se puede modificar experimentalmente. El ejercicio muscular intenso y agudo aumenta las concentraciones plasmáticas de las hormonas involucradas en el estrés como el cortisol, la ACTH, la hormona del crecimiento, la testosterona, los estrógenos así como la epinefrina, la norepinefrina y el péptido opioide β -endorfina (23).

FARMACOLOGÍA DEL MANEJO DEL ESTRÉS

La exposición a una situación continua potencialmente estresante es determinante para el desarrollo de los

trastornos por estrés postraumático y crónico, de manera que se utilizan fármacos destinados al tratamiento de la ansiedad o ansiolíticos. A partir de la década de 1960 se usan las benzodiacepinas, que son sustancias depresoras del sistema nervioso central, con propiedades ansiolíticas a dosis relativamente bajas y con efectos sedativos-hipnóticos (inductores del sueño) a dosis altas. También se utilizan los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) que elevan la función de la serotonina; los dos grupos son igualmente efectivos pero provocan diferentes efectos secundarios (3). Otra de las familias de los sedantes son los barbitúricos tales como: fenobarbital, butalbitol y seconal. Entre los tricíclicos se usan: amitriptilina, nortriptilina, imipramina, desipramina, trimipramina, protriptilina y opipramol. Algunos elevan la serotonina más que la dopamina o noradrenalina. Estos fármacos ayudarán a dormir, para sentirse con más energía y gozar de la vida. Entre los ISRS, más usados está la fluoxetina (Prozac), que se ha demostrado que previene el estrés inducido a ratas inmovilizadas (24). El Prozac es apropiado para alguien que se encuentra ansioso, deprimido, letárgico o carente de energía. Todos los medicamentos son igualmente efectivos pero tienen algún efecto secundario (3). Sin embargo, el tratamiento del estrés es complicado ya que aparte de considerar los aspectos neurobiológicos susceptibles de ser modificados con las drogas, hay que tomar en cuenta que se puede corregir mediante psicoterapia los aspectos que involucran a la esfera social y afectiva del paciente.

PERSPECTIVAS Y CONCLUSIÓN

El estrés involucra, como se ha visto, una complejidad de interacciones

entre el sistema nervioso central, autónomo, endocrino e inmune. Implica además, mantener el delicado equilibrio de la homeostasis y alostasis del cuerpo y evitar la carga alostática que no depende totalmente del mismo individuo. No todas las personas responden igual al estrés, pues esta depende principalmente de los delicados y complejos mecanismos neuroquímicos de defensa que se ponen en marcha. Sin embargo existen alternativas para afrontar el estrés de forma positiva, en primer lugar hay que conocer aquello a lo que se enfrentan los individuos, las exigencias y las posibles consecuencias del mismo. Es importante valorar las propias aptitudes y las actitudes a la hora de seleccionar el modo de vida y las actividades de los individuos. Una manera de evitar el estrés o hacerlo más tolerable es llevando una vida sana, una dieta equilibrada, realizando ejercicio físico, mantener una situación afectiva estable y satisfactoria. Existen evidencias confirmadas de que las técnicas de relajación, meditación, yoga etc., promueven la liberación de endorfinas, que dan la sensación de bienestar, de manera que son herramientas útiles que pueden ayudar a los individuos a mantenerse tranquilos en situaciones estresantes o de intranquilidad, así que por que no unirse a una de ellas si lo primero es nuestra salud mental y en nuestras manos está su manejo y control.

Agradecimientos: a la Dra. Maria Eugenia Márquez por su asesoría en la elaboración de este trabajo, al apoyo constante de la Dra. Martha León-Olea, a la DGEP de la UNAM, al CONACYT y al Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz".

REFERENCIAS

1. Selye H (1998) A syndrome produced by diverse nocuous agents. 1936. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 10(2):230-1.
2. Wilson J, Foster D (1985) Textbook of endocrinology, 7th ed. W. B. Saunders Co, p 1413.
3. Hardman J (1996) The pharmacological basis of therapeutics. Mc Graw Hill, New York.
4. Mcewen BS, Stellar E (1993) Stress and the Individual: Mechanisms leading to disease, *Arch Intern Med.* 153:2093-2101.
5. Sterling P, Eyer J. Allostasis (1988) A new paradigm to explain arousal pathology. En: Fhiser Sm Reason J (eds), *Handbook of Life Stress, Cognition and Health.* Chichester, John Wiley, p 629-649.
6. Squire Larry, Floyd E. Bloom, Susan K. McConnell, James L. Roberts, Nicholas C. Spitzer, Michael J. Zigmond (2003) *Fundamental Neuroscience*, 2nd Ed. Academic Press, p 1426.
7. Mcewen BS, T Seeman (1999) Protective and damaging effects of mediators of stress: Elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load, *Ann New York Acad of Sci.* 896:30-47.
8. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV) (2000), Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association. PAG
9. Cloninger CR, Adolfsson R, Svrakic NM. (1996) Mapping genes for human personality. *Nat Genet.* 12(1):3-4.
10. Orlandini Alberto (1999) El estrés, qué es y cómo evitarlo, 2da. Edición Fondo de Cultura Económica, p 220.
11. Leon-Olea M, Mucio-Ramírez S, Sánchez-Islas E, Angeles-Escudero A, Gillard E, Currás-Collazo M (2002) Immunoreactivity to PACAP and NADPH-d activity are increased in osmotic activated rats. 32nd Annual Meeting Society for Neuroscience, Orlando, Fla. *Neurosci Abs.* 175.7.
12. Gillard Elizabeth, Leon-Olea Martha, Mucio-Ramirez Samuel, Coburn Cary, Sanchez-Islas Eduardo, De Leon Aimee, Bauce Lorenzo, Pittman Quentin, Curras-Collazo Margarita (2006) A novel role for endogenous Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide (PACAP) in the magnocellular neuroendocrine system. *Endocrinology.* 147(2):781-803.
13. Vythilingam M, Anderson GM, Owens MJ, Halaszynski TM, Bremner JD, Carpenter L, Heninger GR, Nemeroff CB, Charney DS (2000) Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing hormone in healthy humans: effects of yohimbine and naloxone. *J Clin Endocrinol Metab.* 85:4138-45.
14. Vaccarino A, Olson G, Olson R, Kastin A (1999) Endogenous Opiates:1998. *Peptides.* 20:1527-74.
15. Villarejo-Díaz M, J Ramón (2000) Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides. *Educación e Investigación Clínica.* 1(2):106-137.
16. Levinthal C (1988) *Meessenger of paradise: opiates and the brain*, doubleaday, New York.
17. Marquet P, Lac G, Chassain AP, Habrioux G, Galen FX. Dexamethasone in resting and exercising men (1999) I. Effects on bioenergetics, minerals, and related hormones. *J Appl Physiol.* 87:175-182.
18. Griebel G, Perrault G, Sanger D (1999) Orphanin FQ, a novel neuropeptide with anti-stress-like activity. *Brain Res.* 836:221-224.
19. Mucio-Ramírez S, Miller-Pérez C, Sánchez-Islas E, León-Olea M (2001) El Receptor ORL-1 y su Péptido Endógeno, la Nociceptina/Orfanina FQ. *Nuevos Miembros de la Familia de los Opioides.* *Salud mental.* 24(6):43-54.
20. Szekely JI (1990) Opioid peptides and stress. *Crit Rev Neurobiol.* 6(1):1-12.
21. Newcomer, J.W (1994) Glucocorticoid-induced impairment in declarative memory performance in adult human. *J Neurosci.* 14:2047-53.
22. Madden K, Felten DL (1995) Experimental basis for neural-immune interactions. *Physiol Rev.* 75:77-106.
23. Rabin BS, Moyna MN, Kusnecov A, Zhou D, Shurin MR (1996) Neuroendocrine effects of immunity. En: *Exercise and Immune Function.* Editores: L. Hoffman-Goetz. Boca Raton, FL: CRC, p 21-38.
24. Gambarana C, Ghiglieri O, Taddei I, Tagliamonte A, De Montis MG (1995) Imipramine and fluoxetine prevent the stress-induced escape deficits in rats through a distinct mechanism of action. *Behav Pharmacol.* 6(1):66-73.