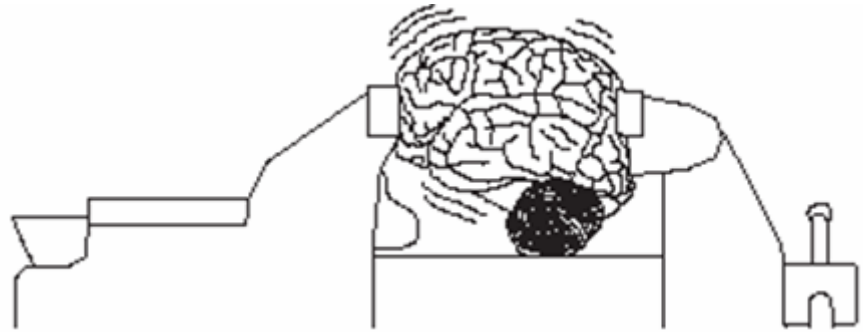


# Estrés



El estrés afecta incluso a las personas más tranquilas. Todos lo padecemos de alguna manera, durante los exámenes, en una competición deportiva o incluso cuando nos enfadamos con nuestros amigos. ¿Qué es lo que ocurre y qué es lo que causa estas sensaciones tan desagradables? ¿Sirve para algo? ¿Qué es lo que ocurre cuando va mal? Los neurocientíficos están empezando a comprender como el cerebro genera y coordina su respuesta química al estrés.

## ¿Qué es el estrés y por qué lo necesitamos?

El estrés es realmente difícil de analizar. No significa solamente estar bajo presión, porque esto no es siempre estresante, sino que más bien lo que ocurre es una desorganización entre los retos que el cuerpo y el cerebro anticipan y los que realmente ocurren y/o sentimos. Muchos de los retos a los que nos enfrentamos son **psicológicos**, reflejando las dificultades que tenemos en interacción con otras personas: cuando trabajamos para triunfar en nuestra carrera académica, competimos por un puesto en el colegio o en un equipo, o incluso más tarde en la vida luchamos por un trabajo. Sin embargo, otros tipos de estrés son **físicos**, como padecer una enfermedad repentina o rompernos la pierna en un accidente de coche. La mayoría de estreses comparten ambos componentes: el dolor y las alteraciones físicas causadas por una enfermedad y van acompañadas por la preocupación, no sólo de padecerlas sino también de lo que puedan implicar.

El estrés es un proceso fundamental. Afecta a todos los organismos desde los más sencillos como bacterias y protozoos, hasta los más complejos eucariotas, como los mamíferos. En organismos unicelulares y en las células individuales de nuestros cuerpos, se han desarrollado una serie de moléculas que forman un sistema de emergencia para proteger las funciones celulares de posibles e inesperados retos y/o alteraciones externas, así como de sus consecuencias internas. Por ejemplo, unas moléculas especiales llamadas proteínas de shock térmico se ocupan de guiar a las proteínas dañadas a lugares donde puedan ser recuperadas, o bien destruidas sin crear ningún daño, con lo que protegen a las células frente a una posible disfunción o toxicidad. En organismos complejos como el nuestro, los sistemas de estrés han evolucionado convirtiéndose en sistemas altamente sofisticados que, nos ayudan a controlar el efecto que pueden producir en nosotros los diferentes retos a los que nos enfrentamos. Para ello utilizamos diferentes mecanismos celulares que componen una amplia red de protección frente al estrés.

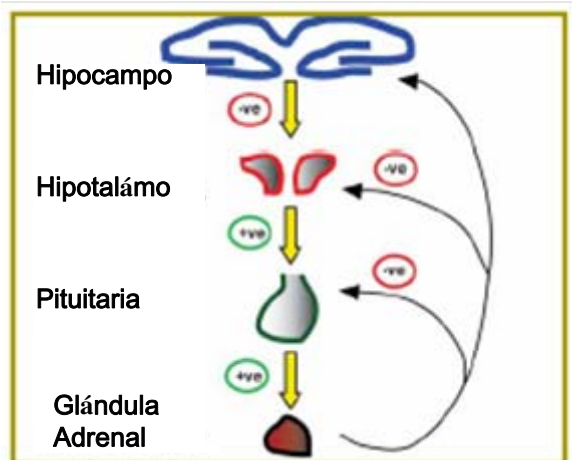
## El estrés y el cerebro

El estrés se percibe y la respuesta es coordinada por el cerebro. Cuando evaluamos cognitivamente una situación determinada, el cerebro interacciona con las diferentes señales que aparecen en nuestro organismo dentro del torrente circulatorio, tales como hormonas, nutrientes y moléculas inflamatorias, así como con la información procedente de los nervios periféricos y que controlan nuestros órganos vitales y nuestras sensaciones. Somos capaces de comprender cómo todo esto funciona gracias al estudio de la **Neuroendocrinología**. Las hormonas que circulan por nuestra sangre están directamente reguladas por el cerebro ayudándonos a superar y a vivir las situaciones de estrés.

## ¿Luchar o escapar?

La respuesta más fácil de reconocer es la inmediata activación del llamado sistema simpático. Después de encontrarnos frente a una situación de estrés y procesar la respuesta adecuada, el cerebro activa rápidamente los nervios que se originan en los centros de control situados en el tronco cerebral. Esta activación induce una liberación de noradrenalina en diferentes estructuras y la liberación de adrenalina por las glándulas adrenales (situadas justo encima de los riñones). Su liberación genera la respuesta **luchar o escapar**, la clásica e inmediata reacción que debe producirse en respuesta a una situación de peligro. Todos reconocemos la sensación inicial de cosquilleo, sudor, aumento de la atención, incremento del pulso, aumento de la presión sanguínea y sentimientos generalizados de miedo que todos sentimos inmediatamente después de haber sido sometidos a una situación de estrés. Estos cambios se producen porque los receptores que se encuentran en los vasos sanguíneos se activan e inducen una vasoconstricción, por lo que nuestra presión sanguínea se dispara y en el corazón se produce una aceleración del ritmo, lo que origina esa sensación de tamborileo en el pecho que conocemos como palpitaciones. También hay receptores en la piel que causan que nuestros pelos se ericen (carne de gallina) y en el intestino, causando todas esas sensaciones abdominales tan desconcertantes y que sentimos como estrés. Todos éstos cambios ocurren para prepararnos a luchar o escapar y, como consecuencia, concentrar nuestro flujo sanguíneo en los órganos vitales, los músculos y el cerebro.

## El eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA)



El eje HPA. El hipotálamo, que se encuentra situado en el centro, controla la liberación de hormonas de la glándula pituitaria y que a su vez actúan sobre las glándulas adrenales. Esta liberación de hormonas se encuentra sometida a un control de feedback negativo a distintos niveles dentro del eje.

La segunda mayor activación neuroendocrina en respuesta al estrés es la activación de un circuito que relaciona directamente el cuerpo y el cerebro y que se llama eje HPA. Éste se conecta al hipotálamo, a la glándula pituitaria, a la corteza adrenal y al hipocampo por medio de un sistema circulatorio que transporta hormonas especializadas.

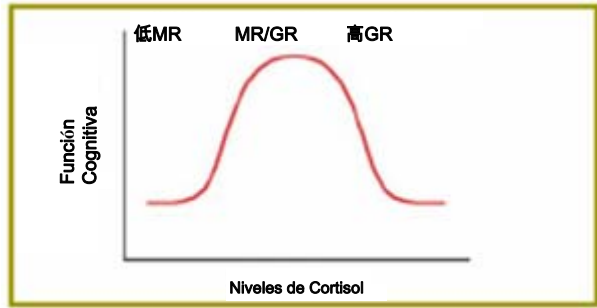
El hipotálamo es la zona clave de nuestro cerebro que regula las hormonas. Recibe múltiples conexiones e *inputs* de áreas del cerebro, encargadas de procesar la información emocional, incluyendo la amígdala, así como de regiones del tronco del cerebro, controlando las repuestas nerviosas simpáticas. Integra todas ellas para producir una respuesta hormonal que estimulará la siguiente parte y/o elemento del circuito, la glándula pituitaria. A su vez, ésta libera la hormona llamada adrenocorticotropina (ACTH) en el flujo sanguíneo. La ACTH estimula una parte de la glándula adrenal que segregará cortisol.

El **cortisol** es una hormona esteroide fundamental para entender la siguiente fase de la respuesta al estrés. Aumenta la concentración de azúcar en sangre así como de otros productos metabólicos, como los ácidos grasos. A menudo, esto ocurre a expensas de las proteínas que son degradadas en nutrientes para su uso inmediato, son como "barras energéticas de chocolate" para los músculos y el cerebro. El cortisol también ayuda a la adrenalina a la hora de aumentar la presión sanguínea, lo que en un corto plazo nos hace sentir bien. Por ejemplo, cuando nos encontramos ante el reto de cantar un solo en el concierto del colegio, lo que menos queremos es sentirnos angustiados. Lo que queremos es hacerlo bien con la menos autoconciencia posible. El cortisol también desconecta el crecimiento, la digestión, la inflamación o incluso la recuperación de heridas, cosas que fundamentalmente se pueden hacer mucho mejor más tarde. También desconecta el apetito sexual. La última parte del circuito es el control de feedback negativo del cortisol al cerebro. La mayor densidad de los receptores de cortisol se encuentran en el hipocampo, una estructura que es fundamental para el aprendizaje y la memoria., no obstante, el cortisol también actúa sobre la amígdala encargada de procesar la ansiedad y el miedo. El efecto concreto es activar la información relacionada con la amígdala, permitiendo el aprendizaje del miedo y desactivar el hipocampo, asegurando que no se pierden recursos en aspectos más complejos aunque innecesarios para el aprendizaje. El cortisol es la base para mantenerse focalizado.

El estrés es algo inevitable, algo que todos experimentamos. Puede ser psicológico, físico o (incluso) ambos.

## La historia de los dos receptores de cortisol y el hipocampo menguante

El hipocampo tiene niveles elevados de los dos receptores de cortisol llamémosles el **bajo receptor MR** y el **alto receptor GR**. El bajo receptor MR se activa por los niveles normales de cortisol en el sistema circulatorio del eje HPA. Esto mantiene nuestro metabolismo y la actividad cerebral funcionando de manera perfecta. Sin embargo, cuando los niveles de cortisol empiezan a aumentar, fundamentalmente por la mañana, los altos receptores GR empiezan a ocuparse mucho más. Cuando nos estresamos, los niveles de cortisol aumentan muchísimo por lo que la actividad de estos receptores se mantiene y en consecuencia el hipocampo se bloquea por medio de un programa genéticamente controlado. Si ponemos todo esto junto, entonces obtenemos lo que llamamos un **curva con forma de campana**. Ésta es la curva clásica que relaciona el estrés a la función cerebral, un poquito siempre es bueno, un poco más es mejor, pero un exceso es malo.



La curva con forma de campana. Un poco de estrés puede hacer las cosas mejores, pero demasiado hace las cosas peores.

## La depresión y la hiperactividad del sistema de estrés

En algunas enfermedades cerebrales se puede observar un exceso de cortisol. En concreto, en la depresión severa el cortisol se produce en exceso y trabajos recientes sugieren que el hipocampo también disminuye en esta enfermedad. Estos hallazgos han llevado a los psiquiatras a pensar que la depresión severa es un estrés severo a largo plazo. No está del todo claro si los elevados niveles de cortisol son la causa fundamental de la enfermedad o si, por el contrario, es simplemente una consecuencia de la severa alteración psicológica y el estrés que la acompaña. Sin embargo, los pacientes mejoran de forma remarcable cuando se bloquea la producción o la acción del cortisol, especialmente en aquellos donde la administración de antidepresivos clásicos no funciona. Los antidepresivos a menudo ayudan a normalizar la actividad del eje HPA. Una de las ideas es que esto ocurre, en parte, ya que se ajusta la densidad de receptores MR y GR en el cerebro y particularmente en el hipocampo. Los neurocientíficos que trabajan en ello esperan desarrollar tratamientos más efectivos basados en el reajuste del sistema de control de feedback negativo y reduciendo las respuestas hormonales excesivas al estrés.

## El estrés y el envejecimiento

El envejecimiento cerebral se acompaña por un declive generalizado de sus funciones, pero un declive que varía mucho, dependiendo de los individuos. Algunos individuos mantiene grandes capacidades cognitivas con la edad (envejecimiento exitoso), mientras que otros no las preservan tan bien (envejecimiento no exitoso). ¿Podemos comprender las bases moleculares de este proceso? Los niveles de cortisol son mayores en personas con un envejecimiento no exitoso que en las que presentan un envejecimiento exitoso. Este aumento precede a la degeneración de las capacidades mentales y está directamente asociada a una disminución en el tamaño del hipocampo, tal y como ha sido determinado por medio del scanner. Los experimentos llevados a cabo en ratas y ratones han demostrado que el mantenimiento de los niveles de las hormonas del estrés bajos desde el nacimiento, o incluso desde edades medias en adelante, previene la aparición de los déficits de la memoria que se observan en las poblaciones no tratadas. Por lo que parece que aquellos individuos con una respuesta hormonal excesiva al estrés, no necesariamente aquellos que sufren mayor estrés, pero aquellos que responden con mayor fuerza a las situaciones de estrés, son aquellos que presentan una mayor pérdida de memoria y otras alteraciones cognitivas con el paso de los años. Entonces, si esto es cierto en humanos, también podríamos ser capaces de conocer la carga de tales efectos, tal vez explotando el uso de los antidepresivos que mantienen el sistema de estrés HPA bajo control. El estrés es algo de gran importancia en la vida moderna y existen más aspectos de la historia. No obstante, el describir esto aquí, conllevaría la inclusión del sistema inmune.

