

Neurobiología del estrés

Neurobiology of stress

Fabrice Duval MD¹, Félix González MD¹ y Hassen Rabia MD¹

Classically stress is defined as a threatening of homeostasis to which the organism, in order to survive, responds with a large number of adaptative responses implicating the activation of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Acute stress response involves several brain regions (e.g. prefrontal cortex, amygdala, hippocampus, hypothalamus) where sex differences have been evidenced both in structure and function; limbic and forebrain regions are extremely sensitive to hormones released during stress, especially glucocorticoids. Chronic stress, on the other hand, causes adaptive plasticity in the brain, in which local neurotransmitters as well as systemic hormones interact to produce structural as well as functional changes. Stress-induced structural/functional changes in brain regions may contribute to the development of psychiatric disorders such as depression and post-traumatic stress disorder. It is suggested that gonadal hormone influences provide complex contributions to sex differences in vulnerabilities to stress-related diseases.

Key words: Neurobiology, stress, sex differences.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2010; 48 (4): 307-318

Introducción

El término estrés jamás ha sabido encontrar su verdadero significado entre el evento ambiental y la respuesta del organismo. Esta confusión es intrínseca al proceso, ya que no puede definirse por el impacto del estímulo, siendo él mismo íntimamente dependiente del estado de receptividad del organismo.

En el mundo de las neurociencias, la noción de estrés es objeto de una cierta postura reduccionista que supedita la reacción del organismo a las modificaciones del medio (interior y exterior) según tres modos principales¹:

1. La reacción de estrés está controlada en sus componentes emocionales, conductuales y fisioló-

gicos por la hormona liberadora de corticotropina (CRH). El conocimiento de la organización del sistema CRH (la CRH y los péptidos relacionados, las proteínas ligadas a la CRH, los receptores de la CRH) en el cerebro debería permitir una mejor comprensión de la fisiología y la fisiopatología de la reacción al estrés.

2. La reacción del eje hipotálamo-hipófiso-córticosuprarrenal (eje HPA o corticotrópico) al estrés está modulado en su intensidad y su duración por el feedback de los glucocorticoides al nivel del hipocampo. Siendo las neuronas hipocámpicas muy sensibles al exceso o a la insuficiencia de glucocorticoides, la variación de la eficacia de este sistema de freno debería dar cuenta de las diferencias individuales de reactividad al estrés.

Recibido: 10/04/2010

Aceptado: 3/06/2010

¹ AF2R-Centre Hospitalier, 68250 Rouffach, France.

3. La reciprocidad de las interacciones entre el sistema inmunitario y el sistema nervioso central, a través de la combinación citoquinas-glucocorticoides, constituye otro elemento regulador cuyo funcionamiento alterado puede estar en el origen de la patología (ej. las enfermedades autoinmunes).

El riesgo de este reduccionismo “neurobiológico” es el no tener en cuenta la dimensión cognitivo-conductual de la reacción al estrés —así como los determinismos de éste (personalidad/temperamento [...])—, aunque la existencia de esta dimensión para el abordaje clínico del estrés ya no necesita demostración.

Igualmente, y este sigue siendo un aspecto aún poco estudiado hasta el presente, el género es un determinante importante en los procesos de reacción al estrés.

I. El estrés

Clásicamente el estrés se define como un estímulo puntual, agresivo o no, percibido como amenazante para la homeostasis. Selye (1955)² habla de reacción de alarma. El estrés activa un conjunto de reacciones que implican respuestas conductuales y fisiológicas (neuronales, metabólicas y neuroendocrinas) que permiten al organismo responder al estresor de la manera más adaptada posible.

Fisiología del estrés

Se pueden recordar brevemente algunos aspectos fisiológicos del tratamiento del estrés y del síndrome general de adaptación, ya que además se trata de nociones clásicas.

- *El análisis del estresor se descompone en tres fases:*

1. Recepción del estresor y filtro de las informaciones sensoriales por el tálamo.

2. Luego, programación de la reacción al estrés poniendo en juego el *cortex* prefrontal (implicado en la toma de decisión, la atención, la memoria a corto plazo) y el sistema límbico por un análisis comparativo entre la nueva situación y los “recuerdos”: la respuesta se hará en función de la experiencia.

3. Finalmente, activación de la respuesta del organismo (vía la amígdala [memoria emocional] y el hipocampo [memoria explícita]). Esta respuesta pone en juego el complejo hipotálamo-hipofisiario, así como la formación reticular y el *locus coeruleus*.

- *El síndrome general de adaptación se descompone también en tres fases:*

1. La primera es la fase de alerta. En reacción a un estresor, el hipotálamo estimula las suprarrenales (en su parte medular) para secretar la adrenalina, cuyo objetivo es suministrar la energía en caso de urgencia. Habrá entonces una serie de respuestas del organismo como un aumento de la frecuencia cardíaca, una vasodilatación, un aumento de la vigilancia (puesta en juego también por la noradrenalina [NA]).

2. La segunda fase es la fase defensa (o resistencia) que se activa solamente si el estrés se mantiene. Las suprarrenales (en la zona fasciculada) van a secretar entonces un segundo tipo de hormona, el cortisol. Su papel, es esta vez, el de mantener constante el nivel de glucosa sanguínea para nutrir los músculos, el corazón, el cerebro. Por una parte, la adrenalina suministra la energía de urgencia; por otra, el cortisol asegura la renovación de las reservas. Es una fase de resistencia, el organismo debe “aguantar”.

3. La fase de agotamiento (o de relajamiento) se instala si la situación persiste y se acompaña de una alteración hormonal crónica (con consecuencias orgánicas y psiquiátricas). Si la situación persiste todavía más, es posible que el organismo se encuentre desbordado, inclusive agotado. Poco a poco las hormonas secretadas son menos eficaces y comienzan a acumularse en la circulación. Resultado: el organismo está invadido de hormonas que tendrán un impacto negativo sobre la salud.

Estrés y género

El tratamiento del estrés pondría en juego estructuras cerebrales diferentes según se sea un hombre o una mujer. Es lo que tienden a mostrar algunos estudios de IRM funcional en sujetos sanos a lo largo de un estrés agudo³:

- En el hombre habría una puesta en marcha predominante del *cortex* prefrontal: es lo que favorecería el comportamiento de “fuga o de combate”.
- En la mujer, la reacción al estrés estaría construida sobre los procesos de atracción; habría una puesta en marcha predominante del sistema límbico que activaría un comportamiento “de ayuda y de protección”. La puesta en marcha del engranaje del sistema límbico y principalmente del hipocampo, reduciría la actividad simpática y del eje corticotrópico (HPA).

La Figura 1 propone una representación simplificada de la neurobiología del estrés.

Los mecanismos de feedback del eje corticotrópico (HPA) por el cortisol

El cortisol ejerce un *feedback* negativo sobre la liberación hipotálamo-hipofisiaria de CRH y de ACTH. Se distinguen tres tipos de retroalimentación: un *feedback* rápido (de algunos segundos a algunos minutos), que implica probablemente la

presencia de receptores de la membrana (complejo receptor GABA_A/benzodiazepinas-canales del cloro), esta retroalimentación rápida es proporcional al aumento de cortisol y no dura más de diez minutos; un *feedback* intermedio (de una a algunas horas) con disminución de la secreción de CRH y de AVP; y finalmente una retroalimentación lenta (de algunas horas a algunos días) con disminución de la síntesis de ACTH hipofisiaria, de CRH y de AVP hipotalámicas: una administración prolongada de glucocorticoides conduce a la ausencia de secreción de CRH y de ACTH y a una atrofia de la suprarrenal, consecuencia de un déficit de ACTH.

Las retroalimentaciones intermedia y lenta implican dos tipos de receptores: los receptores de tipo I (antiguamente denominados mineralocorticoides [MC]), dotados de una gran afinidad por la aldosterona y los glucocorticoides, están localizados principalmente en el sistema límbico; y los receptores de tipo II (anteriormente denominados receptores de glucocorticoides [GC]), de afinidad más baja por los glucocorticoides y más baja todavía para la aldosterona, están ampliamente distribui-

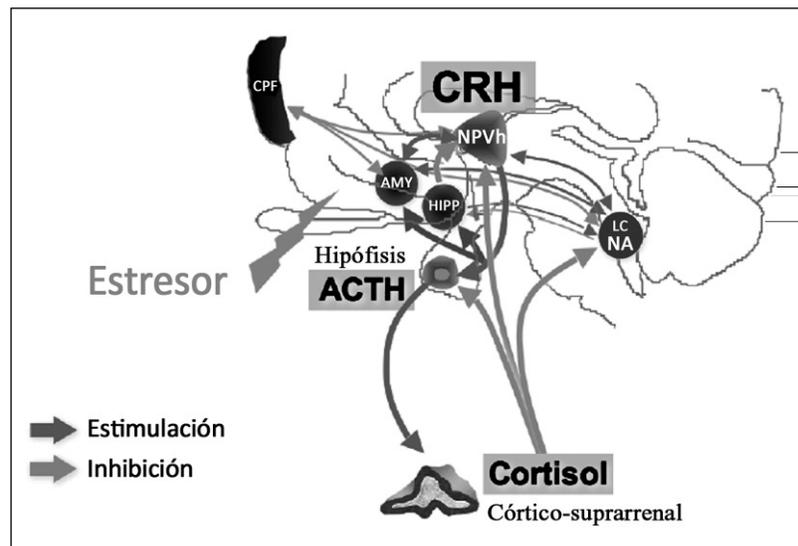


Figura 1. El núcleo paraventricular del hipotálamo (NPVh) es el integrador final de la respuesta al estrés. Las neuronas de este núcleo producen la hormona liberadora de corticotropina (CRH) que estimula la producción hipofisiaria de adrenocorticotropina (ACTH). La ACTH estimula la producción de cortisol por las suprarrenales. En contraposición, el cortisol inhibe su propia síntesis inhibiendo la síntesis y la liberación de ACTH y de CRH. En este sentido el cortisol es una hormona “antiestrés” que apaga los procesos biológicos provocados por el estrés cuando el individuo ha encontrado una buena respuesta adaptativa. CPF: cortex prefrontal. AMY: amígdala. HIPP: hipocampo. LC: locus coeruleus. NA: noradrenalina.

dos en el sistema nervioso central (hipófisis, NPV, núcleos aminérgicos del tronco cerebral). Los receptores del tipo I controlan la inhibición tónica de la secreción basal de glucocorticoides, mientras que los receptores de tipo II sólo están involucrados cuando los niveles circulantes de glucocorticoides aumentan, como en el estrés, con el fin de inhibir la respuesta de la ACTH y de la CRH.

La actividad del eje corticotrópico está influenciada por el género

En el animal existe un aumento de la actividad basal de ACTH y COR, entre las hembras con relación a los machos, en respuesta diversos estímulos. En cambio, en la especie humana las diferencias no son tan sistemáticas^{4,5}:

- En situación basal, el hombre secreta más ACTH que la mujer, pero en la periferia los niveles de cortisol son idénticos, lo que sugiere un aumento de la sensibilidad de la corticoadrenal a la ACTH en la mujer.
- A nivel hipofisiario no existen diferencias en la respuesta a la CRH ni al test combinado dexametasona/CRH.
- La respuesta de la ACTH y del cortisol al estrés es más importante en el hombre que en la mujer. En cambio la respuesta a un agente farmacológico, la naloxona –que es un antiopioide–, es más importante en la mujer. En su estudio sobre la reactividad del eje HPA,

Uhart et al⁵, encontraron que la respuesta de la ACTH y del cortisol al estrés psicosocial (con la ayuda del *test* de estrés social de Trier) era más importante en los hombres que en las mujeres. En lo que concierne la actividad HPA a la naloxona (en administración de cinco dosis crecientes), la respuesta de ACTH y de cortisol era más alta en la mujer que en el hombre. Teniendo en cuenta que estudios animales han mostrado que los estrógenos disminuyen la actividad de los receptores mineralocorticoides (MC) y glucocorticoides (GC) y aminoran así la retroalimentación negativa, la hipótesis es que el aumento de la respuesta HPA a la naloxona en la mujer refleja una disminución de la retroalimentación negativa.

Desde un punto de vista fisiológico, el papel del estradiol (E2) es globalmente estimulador del eje corticotrópico (HPA), a pesar de que el E2 puede, por una estimulación del hipocampo, inhibir la CRH. En efecto, el E2 estimula directamente la producción de CRH, aumenta la sensibilidad a la ACTH de la corticoadrenal e inhibe la actividad de los GC (disminuye pues la retroalimentación negativa)^{6,7}.

Interregulaciones entre los ejes corticotrópico, gonadotrópico y noradrenérgico

La Figura 2 esquematiza estas interacciones en la mujer. Estas son complejas pero se las puede sintetizar de la siguiente manera:

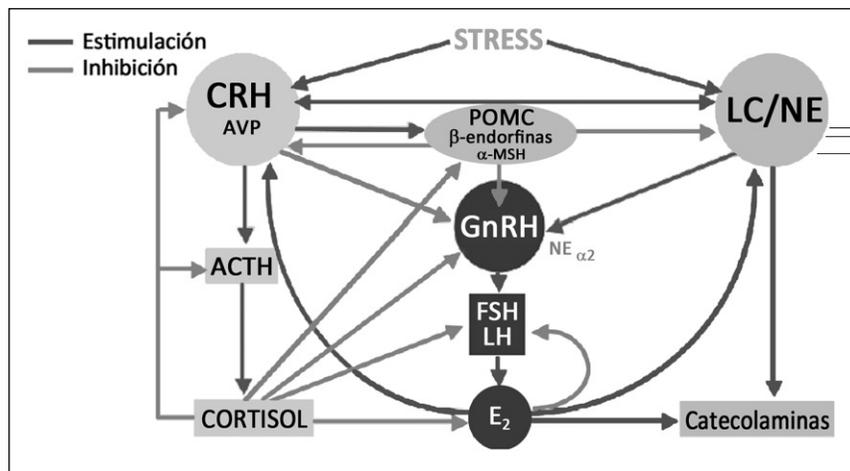


Figura 2. Interacciones entre los sistemas corticotrópico-gonadotrópico y noradrenérgico en la mujer. Implicados en el estrés. LC/NE: locus coeruleus-noradrenalina; HPGn: eje gonadotropo de la mujer; GnRH: Gonadotropin RH (*horm. lib. gonadot.*).

- El eje gonadotrópico, vía los estrógenos, es globalmente estimulador del eje corticotrópico.
- La noradrenalina:
 - Es estimulada por los estrógenos.
 - Estimula la actividad gonadotrópica.
- El eje corticotrópico (HPA) es globalmente inhibidor del eje gonadotrópico; lo que podría explicar las amenorreas del estrés. Por este mecanismo un estrés severo puede inhibir el sistema de reproducción femenina.

De vuelta, la reactividad del eje HPA está influida por el ciclo menstrual. Estudios en el animal muestran que una ovariectomía implica una respuesta atenuada del eje HPA, mientras que un tratamiento de sustitución con estradiol estimula la actividad HPA. En cambio en la especie humana no se han encontrado diferencias en la actividad basal del eje HPA durante el ciclo en la mujer, ni diferencias con respecto al hombre.

Sin embargo, una exposición al estrés (psicosocial) se acompaña de una actividad HPA aumentada en el hombre con relación a la mujer (con una respuesta HPA en esta última más importante en fase lútea *versus* folicular). Además, un estudio de Kirschbaum *et al.* (1999)⁴ encontró una respuesta de cortisol libre (salival) al sinacteno (ACTH) más importante entre las mujeres en fase lútea comparado con los hombres y las mujeres en fase folicular o bajo anticonceptivos. Estos resultados confirman que habría un aumento de la sensibilidad de la glándula córticosuprarrenal a la ACTH en la mujer en fase lútea.

II. Estrés crónico

El estrés repetido genera, en fase de agotamiento, una hipercortisolemia crónica. En el animal se ha demostrado que la hipercortisolemia podía ser neurotóxica para las estructuras cerebrales vulnerables como el hipocampo⁸. La “neurotoxicidad” se manifiesta al nivel del hipocampo por una atrofia de las neuronas piramidales CA3 del cuerno de Amón y por una disminución del volumen y del número de neuronas del *gyrus* dentado.

Esta atrofia hipocámpica secundaria al estrés^{9,10} implicaría de manera más amplia:

1. Una disminución de la neurogénesis.
2. Una disminución de la síntesis de factores neurotróficos como el *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) que inhibe la apoptosis celular.
3. Un aumento de la excitotoxicidad (glutamato) debido a una pérdida glial.
4. Una neurotoxicidad debido a la hipercortisolemia (disminución de la neuroplasticidad, inicialmente reversible, después permanente).

En el hombre, la disminución del volumen del hipocampo se ha correlacionado con¹¹:

- Los niveles de cortisol (en caso de enfermedad de Cushing).
- La duración y la intensidad de la depresión.
- Con la duración de la exposición al estrés en caso de estrés postraumático (PTSD).

Hipercortisolemia crónica y depresión

Las perturbaciones del eje corticotrópico son, sin ninguna duda, la anomalía neuroendocrina más frecuentemente descrita en psiquiatría y más particularmente en el curso de los episodios depresivos severos donde se ha puesto en evidencia, por la gran mayoría de los estudios, una hipersecreción del cortisol¹².

Se puede recordar que el eje corticotrópico presenta una actividad circadiana con un *peak* en la mañana y una disminución hacia la medianoche, además existe una pulsatilidad secretora de alrededor de noventa minutos. El *test* más utilizado para explorar la actividad del eje corticotrópico en psiquiatría es el *test* a la dexametasona (DST), un corticoide sintético, que por razones cronobiológicas es administrado a medianoche (hora del mínimo de actividad del eje HPA) y cuyo efecto dura 24 horas. La dexametasona inhibe la secreción de cortisol endógeno estimulando los receptores glucocorticoides (GC) de la hipófisis y del hipotálamo. Una ausencia de supresión, o DST positivo, significa una hiposensibilidad de los receptores GC secundaria a una hipersecreción de cortisol; es lo que se observa en caso de estrés crónico y en las depresiones severas. Una hiperfrenación, observada

más raramente, significa una hipersensibilidad de los receptores GC, que se evidencia en las depresiones atípicas y en el estrés postraumático.

En caso de DST positivo, la hipersecreción de cortisol sería secundaria a una hipersecreción de CRH hipotalámica auto-mantenida por una falla de la retroalimentación: hipofuncionalidad del hipocampo y de los receptores GC. El papel del estrés precoz (principalmente el maltrato/negligencia en la infancia) se discute particularmente en la génesis de esta hiperactividad del eje corticotrópico, lo cual es un factor de vulnerabilidad para la depresión.

Numerosos estudios, llevados a cabo en los últimos treinta años, han demostrado que la secreción circadiana de cortisol estaba aumentada en la depresión mayor. En uno de nuestros recientes estudios¹³ encontramos que inclusive en los pacientes que tienen una supresión normal a la dexametasona, existe un aumento significativo de la secreción de cortisol nocturno en relación a los controles sanos. Esta hipersecreción; sin embargo, es menos marcada que aquella que se observa en los pacientes “DST positivos”.

Así, para un cierto número de pacientes deprimidos, la hipercortisolemia no se acompaña necesariamente de una anomalía del DST (Figura 3). De hecho, la anomalía al DST refleja un compromiso severo de la funcionalidad de los receptores glucocorticoides, mientras que para un cierto número

de pacientes la anomalía comprometerá más bien los receptores mineralocorticoides. Pero se constata también que cerca del 50% de los deprimidos mayores no tienen hipercortisolemia: la hipercortisolemia y la positividad al DST se observan en general en las depresiones severas/melancólicas con características psicóticas. Si se admite que la hipercortisolemia crónica es un componente fisiopatológico fundamental de las depresiones severas, se puede hacer la hipótesis de que ciertas disfuncionalidades neurobiológicas en tales depresiones pueden ser favorecidas, inclusive generadas por la hipercortisolemia.

En efecto, la hipercortisolemia modifica la funcionalidad del sistema noradrenérgico. La **noradrenalina** (NA) es un neuromediador clave en la fisiopatología de la depresión. Puede explorarse su funcionalidad por el test a la clonidina, un agonista específico de los receptores alfa-2. La intensidad de la estimulación de la hormona del crecimiento (GH) es pues un indicador de la funcionalidad de los receptores alfa-2 NA. Nosotros hemos estudiado recientemente el impacto de la hipercortisolemia sobre la actividad noradrenérgica en pacientes melancólicos psicóticos unipolares hospitalizados y no tratados¹⁴. Este estudio se ha llevado a cabo en pacientes que presentaban un DST positivo. En el 80% de estos pacientes la respuesta de la GH se encontró disminuida (Figura 4). Además, en

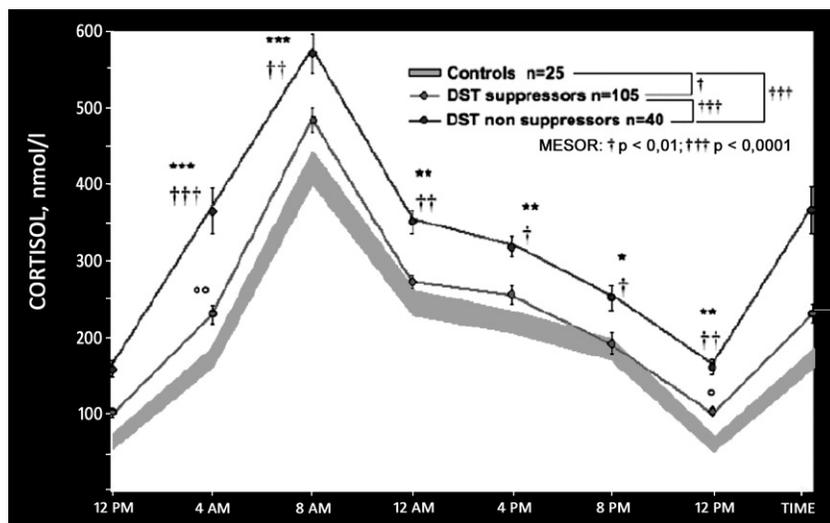


Figura 3. Secreción circadiana de cortisol en pacientes deprimidos *versus* controles clasificados en función de su respuesta al test a la dexametasona¹³.

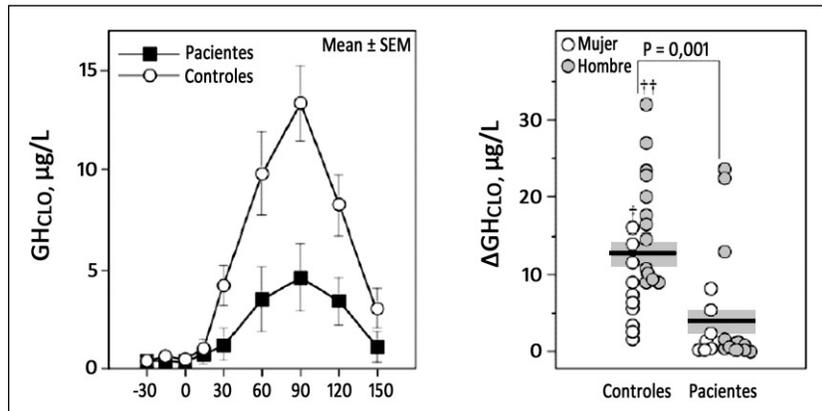


Figura 4. Respuesta de la hormona del crecimiento (GH) a la clonidina en pacientes DST positivos unipolares y psicóticos *versus* controles. El Δ GH corresponde a la diferencia entre la línea de base (antes de la administración de la clonidina) y el peak de secreción de la GH (después de la clonidina)¹⁴.

estos pacientes las diferencias hombre-mujer en su respuesta de la GH se suprimieron (en los sujetos normales la respuesta de la GH es algo más débil en las mujeres).

Desde un punto de vista fisiopatológico, la disminución de la respuesta de la GH corresponde a una hipofuncionalidad de los receptores alfa-2 NA secundaria a una liberación errática de NA presináptica. Además, la hipercortisolemia puede efectivamente estar en el origen de tal disregulación. Nosotros hemos propuesto la hipótesis de que el efecto del eje HPA sobre el sistema noradrenérgico es dependiente de la actividad noradrenérgica preexistente: una tendencia a una actividad aumentada sería más fácilmente desestabilizada por la hipercortisolemia.

Consideremos ahora la **dopamina**. Existe la hipótesis de Schatzberg et al (1985)¹⁵ de que la actividad delirante en el curso de las depresiones psicóticas podría deberse a una hiperactividad dopaminérgica ligada a una hiperactividad del eje corticotrópico.

La actividad dopaminérgica puede evaluarse por la apomorfina, que es un agonista de los receptores D2, y parcialmente de los receptores D1. Aquí la intensidad de la respuesta hormonal refleja también la funcionalidad de los receptores dopaminérgicos.

La Figura 5 ilustra las respuestas al test a la apomorfina en los mismos sujetos estudiados anteriormente¹⁴. Los valores basales de cortisol están

netamente aumentados en estos pacientes y las respuestas de cortisol, de ACTH, y en menor grado de GH, están disminuidas. La hipótesis es que los receptores D2-like (y accesoriamente D1-like) son hipofuncionales en estos deprimidos y que esta hipofuncionalidad es adaptativa a una hiperliberación de dopamina presináptica que sería, pues, un componente de la actividad delirante de estos pacientes.

El eje **tirotrópico** (HPT), está igualmente perturbado bien a menudo en los deprimidos. Este eje puede ser perturbado independientemente de una hipercortisolemia (Duval y col, 1990). Pero considerando las regulaciones recíprocas de estos dos ejes, es interesante contemplar que para ciertos pacientes una anomalía del eje HPT pueda ser secundaria a una hiperactividad corticotropa. Nosotros hemos desarrollado una técnica sensible de exploración del eje tirotrópico por medio de dos *tests* con la TRH efectuados el mismo día en situación cronobiológica¹⁶. El primer test se realiza a las ocho, hora a la cual la actividad del eje HPT es menor, el segundo se hace a las 23 horas; es decir, cerca del peak máximo de actividad de este eje. El Δ TSH es un marcador cronobiológico muy sensible de la reactividad del eje HPT y corresponde a la diferencia entre la respuesta de la TSH a la TRH de las 23 horas y de las 8 horas.

A pesar de la hipercortisolemia, no existe una diferencia significativa de la respuesta de la TSH a la TRH durante la mañana entre los controles y

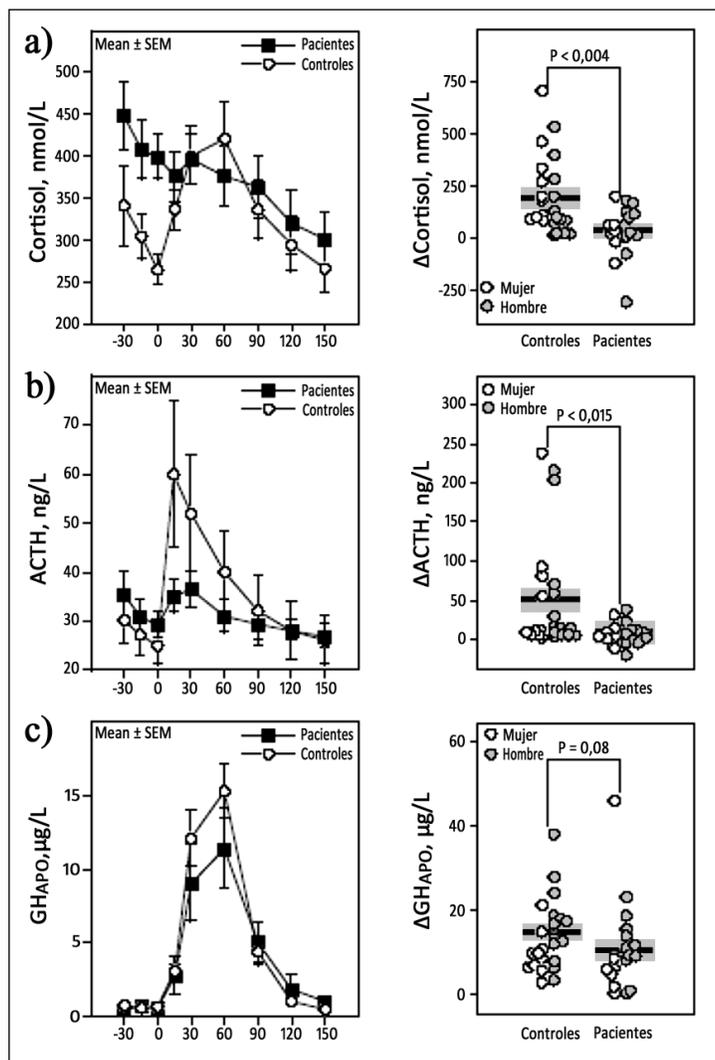


Figura 5. Respuestas del test a la apomorfina. a: cortisol. b: ACTH. c: GH¹⁴.

los pacientes deprimidos (Figura 6). En cambio, durante la noche la respuesta es más baja entre los deprimidos, y esta diferencia se acentúa cuando se considera el $\Delta\Delta$ TSH (cuyo valor está fuertemente correlacionado a la respuesta de la TSH al test de la TRH de las 23 horas).

Desde un punto de vista fisiopatológico, la alteración de la respuesta de la TSH a la TRH refleja una hipofuncionalidad de los receptores a la TSH hipofisarios, adaptativa a una hiperliberación de TRH hipotalámica. Conjuntamente, la hipercortisolemia aumenta la actividad de las neuronas TRH y disminuye el efecto de la TRH a nivel de las células TSH de la hipófisis, pudiendo estar entonces en el origen de una alteración de la respuesta de la TSH a la TRH en estos pacientes.

Así, en las depresiones severas hipercortisolémicas (Figura 7) es bastante concebible que la hipercortisolemia juegue un rol de primer orden en las disregulaciones noradrenérgica, dopaminérgica y tirotrópica.

En cambio el impacto de la hipercortisolemia sobre el funcionamiento serotoninérgico es menos claro. La serotonina puede explorarse mediante el

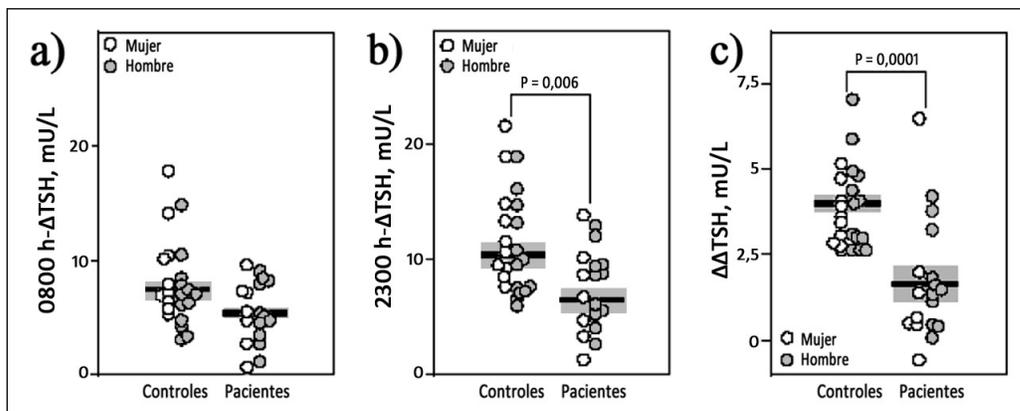


Figura 6. Respuestas de la TSH a los tests de la TRH, administrada a las 8 am (a); 23 pm (b) y diferencias entre el Δ TSH de las 8 a.m. y de las 23 p.m. ($\Delta\Delta$ TSH) (c)¹⁴.

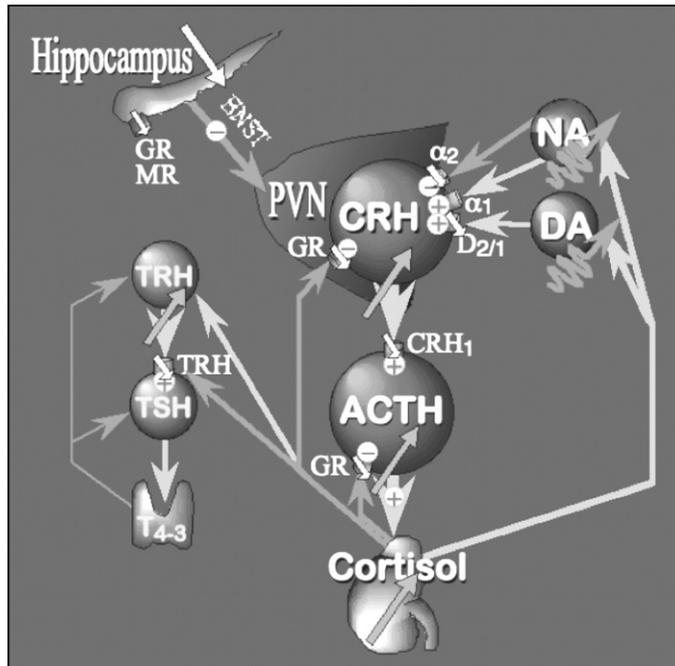


Figura 7. Interregulaciones esquematizadas de los ejes corticotrópico y tirotrópico. Un aumento en la secreción de cortisol tiene consecuencias para los sistemas noradrenérgico y dopaminérgico, así como también para el eje tirotrópico.

test a la d-fenfluramina, desafortunadamente esta molécula no se comercializa desde hace ya algunos años. La d-fenfluramina (d-FEN) es un “liberador” y un inhibidor de la recaptación de la serotonina. La serotonina, al estimular los receptores postsinápticos va a activar una respuesta de la ACTH, del cortisol y de la prolactina. La intensidad de la respuesta hormonal es el reflejo del funcionamiento serotoninérgico resultante a la vez de la liberación presináptica de la serotonina y de la actividad de los receptores postsinápticos. De hecho, nosotros no hemos encontrado un efecto de la hipercortisolemia sobre una alteración eventual de la serotoninérgica¹⁷. Además, estando la serotonina disminuida en los pacientes con antecedentes suicidas¹⁷⁻²², esta hiposerotoninergia no parece secundaria a una hipercortisolemia¹⁷.

Actividad del eje corticotrópico (HPA) y estrés postraumático (PTSD)

La actividad del eje corticotrópico en el estrés postraumático (PTSD) es lejana, bien diferente de lo que se observa en la depresión o en los ataques de pánico. En efecto, se ha encontrado una disminu-

nución de la secreción de cortisol y un aumento de la actividad de los receptores glucocorticoides²³. Estas anomalías son más desconcertantes cuando nos damos cuenta que a nivel central existe, como en la depresión, una hipersecreción de CRH y una disminución de la respuesta de la ACTH a la CRH. Es lo que se ha llamado la “paradoja PTSD”: una asociación de una hiperactividad CRH hipotalámica y una hiperfuncionalidad de los receptores glucocorticoides asociada a una hipercortisolemia, mientras que la lógica habría determinado que hubiese una hipercortisolemia y una disminución de la actividad de los receptores glucocorticoides.

No obstante, el gran reparo que puede hacerse a los estudios sobre el PTSD es que muchos se han realizado entre los veteranos de la guerra del Vietnam, con antecedentes de abusos de toda clase (alcohol, drogas, etc), lo que limita la lógica fisiopatológica; y por otra parte, si algún parámetro es importante a estudiar aquí, es más bien la ACTH que está directamente regulada por los receptores glucocorticoides más que el cortisol, lo que se ha hecho escasamente.

De nuestra parte, hemos estudiado las res-

puestas HPA al DST entre adolescentes con PTSD, la mayoría chicas jóvenes cuyo traumatismo era sexual²⁴. No hemos encontrado diferencias significativas para los valores basales de ACTH y de cortisol— ni para la prolactina o los parámetros tiroideos: TSH, T3 y T4 libres. En cambio, la respuesta de la ACTH al DST fue significativamente más baja entre los PTSD, principalmente en lo que concierne a las muestras de las 16 y 23 horas. La media de las tres muestras post DST fue en consecuencia más baja también. Esta alteración podría reflejar una hipersensibilidad de los receptores glucocorticoides hipofisarios. Sin embargo, la respuesta del cortisol al DST, aunque un poco más baja, no fue significativamente diferente entre PTSD y controles.

Para resumir, la actividad HPA en el PTSD se caracteriza por una secreción basal normal y una hipersensibilidad de los receptores glucocorticoides hipofisarios, que es independiente del tiempo transcurrido después del traumatismo. La hipótesis es que la hipersensibilidad de los receptores glucocorticoides existiría antes del trauma (y no secundaria a éste) y sería “un mecanismo protector” que impediría la neurotoxicidad de una hipercortisolemia crónica con relación a las estructuras cerebrales vulnerables (por el aumento de la eficacia de la retroalimentación sobre el eje HPA, en respuesta a un aumento del cortisol). El origen de esta hipersensibilidad de los receptores GC podría ser secundaria a un estrés postnatal precoz, inclusive *in utero*.

Conclusiones

1. En lo que concierne al estrés “agudo”, existen diferencias hombre-mujer en:

- La respuesta al estresor: el hombre activa preferentemente el cortex prefrontal, mientras que la mujer activa más bien el sistema límbico.
- La respuesta al estrés psicosocial: la reacción hipotalámica es más importante en el hombre que en la mujer.

La implicancia del estradiol en el control de la reactividad del eje HPA al estrés parece complejo, así como la influencia recíproca del eje HPA sobre el eje gonadotrópico.

2. En lo que concierne al estrés “crónico”, la noción fundamental es que la hipercortisolemia es neurotóxica con relación a las estructuras cerebrales vulnerables como el hipocampo. Así, las modificaciones cerebrales inducidas por el estrés (como la atrofia del hipocampo) tienen ramificaciones clínicas (depresión, PTSD, diferencias individuales en el envejecimiento cerebral, etc.), aunque los procesos implicados no son más que parcialmente comprendidos en la actualidad.

Un abordaje no demasiado reduccionista de la noción de estrés sólo podría favorecer el resurgimiento de concepciones simplistas de la relación estrés-enfermedad, en una época, no obstante, en la que se sabe que estas representaciones lineales del estrés son inoperantes y deben ser reemplazados por modelos plurifactoriales e interaccionistas.

Resumen

Clásicamente el estrés se define como una amenaza a la homeostasis, frente a la cual el organismo, para sobrevivir, reacciona con un gran número de respuestas adaptativas que implican la activación del sistema nervioso simpático y el eje hipotalámico-pituitario-adrenal. La respuesta al estrés agudo incluye varias regiones cerebrales (ej. cortex prefrontal, amígdala, hipocampo, hipotálamo) donde se han evidenciado las diferencias sexuales, tanto en la estructura como en la función; las regiones límbicas y cerebrales anteriores son extremadamente sensibles a las hormonas liberadas durante el estrés, especialmente los glucocorticoides. Por otra parte, el estrés crónico causa plasticidad adaptativa en el cerebro, en el cual los neurotransmisores locales, como también las hormonas sistémicas, interactúan para producir cambios estructurales y funcionales.

Los cambios estructurales/funcionales en las regiones cerebrales inducidos por el estrés pueden contribuir al desarrollo de desórdenes psiquiátricos, tales como depresión y trastorno por estrés posttraumático. Se ha sugerido que las influencias de la hormona gonadal proporcionan complejas contribuciones a las diferencias sexuales en las vulnerabilidades a las enfermedades relacionadas con el estrés.

Palabras clave: Neurobiología, estrés, diferencias de sexos.

Referencias

1. Dantzer R. Stress and immunity: what have we learned from psychoneuroimmunology. *Acta Physiol Scand Suppl* 1997; 640: 43-6.
2. Selye H. Stress and disease. *Science* 1955; 122: 625-31.
3. Wang J, Korczykowski M, Rao H, Fan Y, Pluta J, Gur R, *et al.* Gender difference in neural response to psychological stress. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2007; 2: 227-39.
4. Kirschbaum C, Kudielka B, Gaab J, Schommer N, Hellhammer D. Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom Med* 1999; 61: 154-62.
5. Uhart M, Chong R, Oswald L, Lin P, Wand G. Gender differences in hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis reactivity. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 642-52.
6. Torpy D, Papanicolaou D, Chrousos G. Sexual dimorphism of the human stress response may be due to estradiol-mediated stimulation of hypothalamic corticotropin-releasing hormone synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 982-4.
7. Becker J, Monteggia L, Perrot-Sinal T, Romeo R, Taylor J, Yehuda R, *et al.* Stress and disease: Is being female a predisposing factor? *J Neurosci* 2007; 27: 11851-5.
8. McEwen B. Cortisol, Cushing's syndrome, and a shrinking brain-new evidence for reversibility. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1947-8.
9. Sapolsky R. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 925-35.
10. Sheline Y, Mittler B, Mintun M. The hippocampus and depression. *Eur Psychiatry* 2002; 17 (Suppl 3): 299-305.
11. Dhikav V, Anand K. Is hippocampal atrophy a future drug target? *Med Hypotheses* 2007; 68: 1300-6.
12. Duval F. *Endocrinologie et psychiatrie*. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris). *Psychiatrie* 2008; 37-640.
13. Mokrani M, Duval F, Monreal J, Champeval C, Maurice D, Macher J. Chronobiological HPT axis dysfunction in depression. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 34S.
14. Duval F, Mokrani M, Monreal-Ortiz J, Fattah S, Champeval C, Schulz P, *et al.* Cortisol hypersecretion in unipolar major depression with melancholic and psychotic features: Dopaminergic, noradrenergic and thyroid correlates. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 876-88.
15. Schatzberg A, Rothschild A, Langlais P, Bird E, Cole J. A corticosteroid/dopamine hypothesis for psychotic depression and related states. *J Psychiatr Res* 1985; 19: 57-64.
16. Duval F, Macher J, Mokrani M. Difference between evening and morning thyrotropin responses to protirelin in major depressive episode. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 443-8.
17. Duval F, Mokrani M, Correa H, Bailey P, Valdebenito M, Monreal J, *et al.* Lack of effect of HPA axis hyperactivity on hormonal responses to D-fenfluramine in major depressed patients: Implications for pathogenesis of suicidal behaviour. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26: 521-37.
18. Cleare A, Murray R, O'Keane V. Reduced prolactin and cortisol responses to D-fenfluramine in depressed compared to healthy matched control

- subjects. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 349-54.
19. Malone K, Corbitt E, Li S, Mann J. Prolactin response to fenfluramine and suicide attempt lethality in major depression. *Br J Psychiatry* 1996; 168: 324-9.
 20. Corrêa H, Duval F, Mokrani M, Bailey P, Trémeau F, Staner L, *et al.* Prolactin response to d-fenfluramine and suicidal behavior in depressed patients. *Psychiatry Res* 2000; 93: 189-99.
 21. Soloff P, Kelly T, Strotmeyer S, Malone K, Mann J. Impulsivity, gender, and response to fenfluramine challenge in borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 2003; 119: 11-24.
 22. Keilp J, Oquendo M, Stanley B, Burke A, Cooper T, Malone K, *et al.* Future suicide attempt and responses to serotonergic challenge. *Neuropsychopharmacology* 2008; 19: 1-10.
 23. Yehuda R. Post-traumatic stress disorder: Diagnosis, management and treatment. In: Nutt D, Davidson JRT, Zohar J, editors. *Neuroendocrinology*. London: Martin Dunitz, 2000. p. 53-67.
 24. Duval F, Crocq M, Guillon M, Mokrani M, Monreal J, Bailey P, *et al.* Increased adrenocorticotropin suppression following dexamethasone administration in sexually abused adolescents with posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 1281-9.

Correspondencia:
 Fabrice Duval MD.
 AF2R-Centre Hospitalier
 68250 Rouffach. France
 Fono/Fax: 0389787020
 E-mail: f.duval@ch-rouffach.fr