

"¿Que es el bien? La ciencia. ¿Qué es el mal? La ignorancia.
El varón prudente y diestro elegirá o rechazará las cosas,
sin temer lo que rechace, ni admirar lo que elija,
si es que tiene un alma grande e invencible."

Séneca

"Cuando consigas alcanzar tus deseos
te convertirás en rey de tu propio destino".

Josep

**A mis padres,
A mi hermana,
A David,
por su cariño, paciencia y comprensión.**

CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN GENERAL	1
1.1. Estrés: Concepto y respuesta fisiológica.....	1
Característica de los estímulos estresantes	3
Respuesta al estrés.....	5
1.2. El eje Hipotálamico-Pituitario-Adrenal (HPA)	7
El núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN).....	7
La glándula hipofisaria: la secreción de ACTH	11
La glándula adrenal y los glucocorticoides.....	13
Regulación de la adrenal independiente de la ACTH	15
Mecanismos de retroinhibición de los glucocorticoides.....	16
Receptores de corticoides.....	18
Mecanismos no-genómico de los esteroides	19
1.3. Estrés Crónico y Adaptación.....	20
1.4. Efectos a largo plazo del estrés.....	24
Síndrome de estrés post-traumático: Disfunciones del eje HPA	26
1.5. Los glucocorticoides: su relación con la memoria y el aprendizaje.....	27
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	33
3. MATERIAL Y MÉTODOS	35
4. DISEÑOS EXPERIMENTALES Y RESULTADOS	41
CAPITULO I: Características de los efectos a largo plazo de una sola exposición al estrés: comparación con los efectos del estrés crónico.....	43
I a. Introducción y objetivos	45
I b. Diseño experimental y resultados.....	46
Experimento 1.....	46

Experimento 2.....	52
I c. Discusión	59
CAPITULO II: ¿Están los glucocorticoides involucrados en los efectos a largo plazo de una sola exposición a la IMO sobre la respuesta del eje HPA?.....	65
II a. Introducción y objetivos.....	67
II b. Diseño experimental y resultados.....	68
Experimento 3.....	68
Experimento 4.....	75
Experimento 5.....	79
Experimento 6.....	86
II c. Discusión.....	94
CAPITULO III: ¿Es el miedo/ansiedad un posible inductor de los efectos a largo plazo del estrés sobre el eje HPA?	101
III a. Introducción y objetivos.....	103
III b. Diseño experimental y resultados	105
Experimento 7.....	105
Experimento 8.....	108
III c. Discusión.....	109
5. DISCUSIÓN GENERAL	113
5.1. Efectos de una sola exposición al estrés vs. estrés repetido	113
5.2. Efectos a largo plazo de una sola exposición al estrés:	
Papel de los glucocorticoides	115
5.3. Papel del miedo/ansiedad en la inducción de los efectos a largo plazo.....	117
5.4. Efectos a largo plazo del estrés: su relación con el PTSD	118
6. CONCLUSIONES	121
7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	123
8. AGRADECIMIENTOS	149

ACTH	Hormona adrenocorticotropa o corticotropina
ADX	Adrenalectomía
ADX+B	Adrenalectomía suplementada con corticosterona
ALDO	Aldosterona
AVP	Arginin vasopresina
AII	Angiotensina II
B	Corticosterona
BNST	núcleo del lecho de la estría terminal
CBG	<i>Corticosteroid binding globulin</i> o Globulina transportadora de corticoides
CCK	Colecistoquinina
CGRP	Gen de la calcitonina
CLIP	<i>Corticotropin like immunoreactive peptide</i> o péptido del lóbulo intermedio parecido a la corticotropina
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
CRH-BP	<i>CRH binding protein</i> o proteína ligada CRH
CRH-R1/R2	Receptor de corticotropina tipo1/tipo2
DEX	Dexametasona
DSM-IV	Manual de diagnóstico y estadística de desórdenes mentales
EC	Estímulo condicionado
EI	Estímulo incondicionado
END	Endorfina
ENK	Encefalina
GABA	Ácido δ -aminobutírico
GAL	Galanina
GAS	<i>General Adaptation Síndrome</i>
GH	Hormona de crecimiento
GR	Receptor de glucocorticoide
GRF	Factor liberador de GH
HPA	Eje hipotálamico-pituitario-adrenal
Icv	Intracerebroventricular

Abreviaturas

IL-1	Interleukina I
IMO	Inmovilización en tabla
i.p.	Intraperitoneal
KO	<i>Knockout</i>
LC	Locus coeruleus
LPH	Lipotropina
LPS	Lipopolisacárido
LTM	Memoria a largo plazo
MCR	Receptores de melanocortinas
MSH	<i>Melanocytes stimulant hormone</i> u Hormona estimulante de melanocitos
MR	Receptor de mineralocorticoides
NE	Norepinefrina
NF	Natación forzada
NT	Neurotensina
OX	Oxitocina
PHI	Péptido histidin-isoleucina
POMC	Proopiomelanocortina
PTSD	Síndrome de estrés post-traumático
PVN	Núcleo paraventricular del hipotálamo
RIA	Radioinmunoensayo
RU38486	Antagonista del receptor de glucocorticoides
SEM	Error estándar medio
SNC	Sistema nervioso central
SMA	Eje Simpático-médulo-adrenal
SOM	Somatostatina
STM	Memoria a corto plazo
TRH	Hormona liberadora de tirotropina
Ucn	Urocortina
VIP	Péptido intestinal vasoactivo
vs	Versus

1. INTRODUCCIÓN GENERAL

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ESTRÉS: CONCEPTO Y RESPUESTA FISIOLÓGICA

La sociedad actual es muy compleja, lo que ha llevado a generar situaciones de conflicto; y nuestro sistema fisiológico debe enfrentarse a esas situaciones y ser capaz de adaptarse a las mismas. Con el reciente avance científico se han podido conocer más profundamente los aspectos moleculares, bioquímicos y neurofisiológicos que se desarrollan en los procesos de adaptación en respuesta al estrés. Asimismo, hemos podido conocer más profundamente determinadas patologías humanas como la depresión, la psicosis, la anorexia y el síndrome de estrés post-traumático (PTSD) (38). Todas estas patologías tienen en común algunas anomalías relacionadas con los ejes hipotálamo-hipófiso-adrenal (HPA) y simpático-médulo-adrenal (SMA).

Sin duda alguna, el concepto de estrés sería difícil de entender sin los conceptos desarrollados por dos grandes fisiólogos: Claude Bernard y Walter Cannon. El primero introdujo el concepto de medio interno (*Millieu Interieur*) y el americano Walter Cannon introdujo el término homeostasis para definir el conjunto de mecanismos fisiológicos que permiten mantener la constancia del medio interno, gracias a la puesta en marcha de sistemas que de manera cooperativa contrarrestan los factores de origen interno o externo que tienden a modificarlo. Cannon, investigando las respuestas fisiológicas que tienen lugar en estados de ayuno o situaciones emocionales, demostró que la activación del SMA formaba parte de la que denominó “reacción de emergencia”, que podía considerarse como una respuesta de preparación para la lucha o huida cuya finalidad última era de proteger al organismo y garantizar su supervivencia.

Basándose en los conceptos previamente desarrollados por Bernard y Cannon, Hans Selye acuñó en los años 30 el término estrés para designar el conjunto de cambios observados en ratas cuando investigaba el efecto de distintos extractos de glándulas sobre la fisiología de estos animales. Entre estos cambios destacan la pérdida de peso corporal, la hipertrofia adrenal, la inhibición tímica y la ulceración gástrica. Al conjunto de todos estos procesos Selye lo denominó síndrome general de adaptación (*General Adaptation Síndrome, GAS*) (254). Selye definió el término estrés como la respuesta no específica del organismo frente a cualquier demanda sobre él; destacando la activación cortico-adrenal como el aspecto fisiológico más relevante del estrés. Posteriormente introdujo las palabras “*stressor*” para designar al estímulo que provocaba este síndrome y “*stress*” para definir la respuesta al estímulo. Como puede deducirse, el término estrés designaría un estado o variable intermediaria entre el estímulo estresante y la respuesta que desencadena dicho estímulo. Selye centró su concepto de estrés en las características de las respuestas fisiológicas emitidas por estos.

John W. Mason argumentó en contra del concepto de respuesta no específica de Selye, considerando que la aparente inespecificidad de la respuesta sería una consecuencia de la activación emocional provocada por estímulos estresantes físicos (178). Su argumento se basaba en el hecho de que la respuesta al estrés se reducía cuando se minimiza o elimina la componente psicológica asociada a la exposición al estímulo. Mason trabajando con monos observó que si bien estímulos tan diversos como el frío, el calor o el ayuno eran capaces de activar el eje HPA, cuando se minimizaba el

malestar asociado a estos estímulos (v.g. modificándolos de manera gradual), la dirección de los cambios en el eje dependían claramente del tipo de estímulo estresante. Así, el frío elevaba los niveles de cortisol, el calor los hacía descender y el ayuno no tenía ningún efecto. Basándose en estas observaciones, él sugirió que la aparente no especificidad de la respuesta neuroendocrina al estrés era debida a la reacción emocional causada por la exposición a todos los estímulos estresantes.

Dos argumentos pueden exponerse en contra de esta idea (9, 170): (a) la respuesta neuroendocrina al estrés se presenta también en animales y en humanos bajo anestesia general (44, 145, 276), condiciones bajo las cuales hay activación emocional y (b) un incremento gradual de la intensidad del estímulo físico lleva al animal a adaptarse a la situación sin que éste represente una amenaza para él. Por lo tanto, el animal no “interpreta” la situación como peligrosa y no responde como si se encontrara frente a una situación estresante. Parece por tanto evidente que algunos estímulos específicos son capaces de activar los sistemas endocrinos asociados al estrés actuando en áreas del SNC no involucradas en el control de emociones.

Así como Mason planteó el estudio de la respuesta al estrés desde una perspectiva psicosomática, Weiss, años más tarde (1972), estudió los efectos psicológicos y fisiológicos de la capacidad de control sobre las situaciones estresantes (294). Aplicando choque eléctrico a las ratas observó que muchos de los déficit comportamentales y de los cambios neuroquímicos asociados a esta situación estresante eran debidos a la falta de control sobre la situación y no al castigo físico *per se*. Por lo tanto, la ausencia de control sobre la situación es el principal factor desencadenante de muchos efectos negativos de la exposición al estrés.

Richard Lazarus, en los años 60, aportó una nueva visión totalmente distinta del problema del estrés. Planteó la existencia de diferencias individuales, en tanto que una misma situación podía afectar de manera diferente a personas distintas. Puesto que determinadas situaciones pueden ser estresantes para unos y no para otros, no es posible establecer una relación causal simple entre estímulo estresante y respuesta al estrés. Por lo tanto, Lazarus propuso la existencia de factores motivacionales y cognitivos que podían diferir de un individuo a otro. Destacó la importancia de la evaluación cognitiva de la situación (*appraisal*) que, según su criterio, determinaría su valor emocional y las estrategias de afrontamiento o (*coping*) que se pueden poner en marcha para hacer frente a la situación (138). El estudio de las técnicas de afrontamiento de las situaciones estresantes y sus variaciones entre individuos es especialmente relevante en el comportamiento humano y debe tenerse en cuenta para el estudio de las consecuencias fisiológicas o patológicas del estrés.

Algunos de los factores psicológicos subyacentes a la capacidad de control y la predicibilidad de la situación pueden influir en la activación del eje HPA. La capacidad de control hace referencia al control que tendría el organismo sobre la aparición del estímulo aversivo, es decir a la capacidad de poner fin o disminuir su intensidad, duración o frecuencia (Weiss 1972). La predicibilidad hace referencia a la capacidad que tiene el organismo de predecir algún aspecto concreto del estímulo, v.g. cuando comenzará o cuando finalizará (1). Es evidente que la capacidad de control es un potente modulador de la actividad del eje HPA, como se ha observado en diferentes especies. En ratas, Coover et al. (1973) estudiaron los niveles de corticosterona durante una prueba de evitación activa, observando una disminución de los niveles de corticosterona desde el primero al décimo día del entrenamiento, que ellos atribuyeron a

la disminución en el número de descargas eléctricas que recibían cuando aprendían a escapar de la situación. Sin embargo, el entrenamiento continuó y se observó una mayor disminución de los niveles de corticosterona, aunque el rendimiento en la tarea de evitación no mejoró. Esta disminución era interpretada como consecuencia del incremento en la capacidad de control y en la predicibilidad (41). Dess et al. (1983) estudiaron las consecuencias de la capacidad de control y de la predicibilidad en perros, observando que la capacidad de control reducía los niveles de cortisol en respuesta al choque, mientras que la predicibilidad en ausencia de control no tenía efecto (65). Hanson et al. (1976) demostraron que la capacidad de control en monos reducía los niveles de cortisol en respuesta a estímulos sonoros aversivos (95). Estos son algunos de los ejemplos que demuestran la importancia del control en la modulación de la respuesta del eje HPA. Es evidente que el estrés involucra procesos cognitivos que pueden afectar a la magnitud y dirección de las respuestas fisiológicas características, incluyendo la del eje HPA. Es posible que, tanto el control como la predicibilidad sean importantes a la hora de determinar la dirección de los cambios (adaptación o sensibilización) en las futuras respuestas del individuo frente a una nueva exposición.

A pesar que en las últimas décadas el estrés ha sido utilizado como una herramienta de trabajo en muchos laboratorios del ámbito de la biomedicina experimental y se han publicado innumerables artículos científicos en este campo, la definición de estrés sigue siendo compleja y controvertida y no se ha podido encontrar una definición objetiva y universalmente aceptada. Nuestra propuesta es que las investigaciones sobre el estrés deberían partir de una definición lo más precisa posible, aunque ello implique discrepancias con las de otros investigadores. Con ello se consigue una mayor precisión en el concepto subyacente a las investigaciones de cada laboratorio. Según nuestro criterio, la definición más apropiada es la de Milan Vidas (1980) (289): *El estrés es el estado creado en un organismo enfrentado a agentes real o simbólicamente nocivos para su integridad, estado que desencadenaría una serie de respuestas no específicas, desarrolladas en el curso de la filogenia y conservadas gracias a su valor adaptativo frente a estos agentes.*

Característica de los estímulos estresantes

En 1951 Fortier propuso una primera clasificación de los estímulos estresantes entre sistémicos y neurotrópicos (81). Los estímulos sistémicos (la adrenalina, el frío, la histamina) ejercerían su efecto por vía humoral y los estímulos neurotrópicos (el ruido, la inmovilización) serían mediados por el SNC. Con la aportación de nuevas técnicas de estudio ha sido posible caracterizar las vías neurales implicadas en la respuesta del eje HPA a diferentes estímulos estresantes. Sawchenko et al. (245) han descrito al menos cinco vías centrales diferentes que convergen al núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN) y que estimulan la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH). En los últimos años, se ha extendido una nueva clasificación de los estímulos estresantes en dos grandes grupos (99). Un primer grupo serían los estímulos sistémicos, que implican una amenaza fisiológica inmediata (hipovolemia, hipotensión, hemorragia) y que actúan a través de centros que conectan directamente con el PVN, como los núcleos catecolaminérgicos del tronco encefálico. Existen otros estímulos que requieren una elaboración de la información en estructuras superiores del SNC y parecen ser canalizados a través de las estructuras límbicas, siendo denominados

estímulos procesativos (*processive*). Podrían ser equivalentes a los estímulos emocionales.

Por lo tanto, según nuestro criterio, podríamos agrupar a los estímulos estresantes en tres categorías principales:

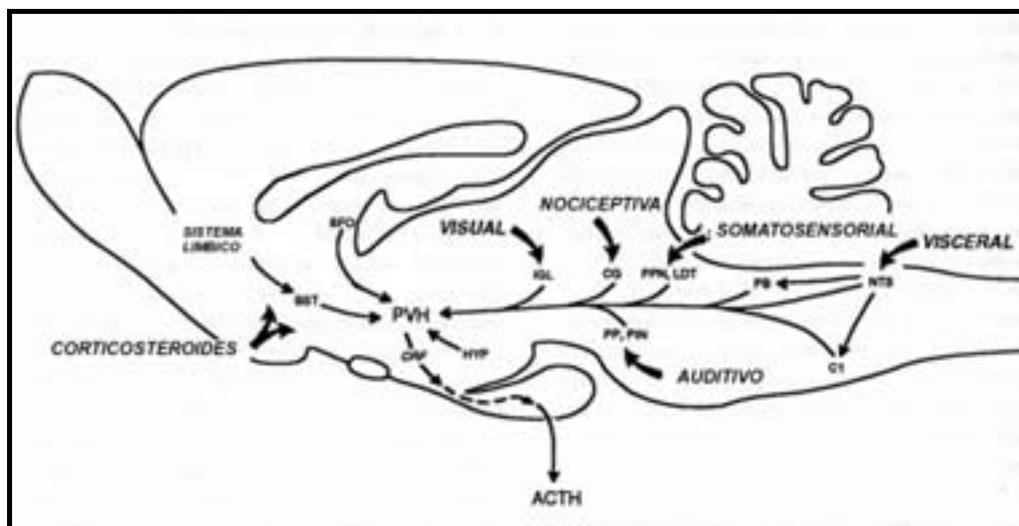
- a- Estímulos Sistémicos:** Son estímulos de carácter interno o externo de naturaleza tanto física como química. Entre los de naturaleza física podemos mencionar las perturbaciones provenientes del medio ambiente (frío, calor, radiaciones) y también heridas, fracturas, quemaduras entre otras. Entre los de naturaleza química, las sustancias irritantes o dolorosas, así como los contaminantes del agua (metales pesados) que causan daños funcionales a los animales acuáticos.
- b- Estímulos Emocionales:** Son aquellos que no causan daño real al organismo, pero son interpretados por el individuo como potencialmente peligrosos. En este tipo de situaciones es muy importantes la valoración que cada individuo pueda realizar de la situación. Esta clase de estímulos estresantes está asociada a una componente emocional que generalmente presenta características negativas para el individuo (138). Podemos citar entre ellos: el miedo, la ansiedad, la frustración o la exposición a un ambiente desconocido.
- c- Estímulos Mixtos:** La característica fundamental de esta clase de estímulos estresantes es que poseen componentes tanto sistémica como emocional, dado que algunos estímulos físicos pueden causar dolor, miedo o ansiedad, adquiriendo así una cualidad emocional. Tanto en la naturaleza como en el laboratorio, esta clase de estímulos es muy frecuentes. Entre ellos, podríamos mencionar el choque eléctrico, el nado forzado (NADO) y la inmovilización en tabla (IMO), esta última muy bien caracterizada en nuestro laboratorio y principal estímulo estresante aplicado en los experimentos de esta tesis.

Los estímulos estresantes, no sólo difieren cualitativamente. Otro parámetro a determinar es la intensidad del estímulo, lo que nos puede permitir predecir su impacto medio en una población de individuos. Solo algunas variables endocrinas son capaces de reflejar la intensidad de la situación estresante y por lo tanto pueden ser consideradas como marcadores de estrés: la ACTH, la adrenalina (de origen meduloadrenal), la prolactina y la glucosa (9). Un buen marcador de estrés debería permitir cuantificar objetivamente el grado de estrés experimentado por el individuo, y a tal efecto, debería responder a los estímulos estresantes de manera consistente, unidireccional y proporcionalmente a la intensidad del estímulo. Si las respuestas de los ejes SMA y HPA cumplen un papel adaptativo, cabría esperar que fueran proporcionales a la intensidad del estrés y así parecerse, a grandes rasgos. En relación al eje SMA, la adrenalina es mejor marcador de intensidad del estrés que la noradrenalina, lo que permite explicar el que la hiperglucemia inducida por el estrés, que viene sobretodo regulada por la adrenalina sea un buen marcador de estrés. De las hormonas del eje HPA, la ACTH es mejor marcador de estrés que la corticosterona. Los glucocorticoides pueden ser buen índice de la intensidad del estrés cuando las situaciones son de una intensidad entre suave y moderada, pero no cuando las situaciones son más severas. Al menos en rata, la capacidad de la corteza adrenal para sintetizar glucocorticoides se satura con niveles moderados de ACTH, de tal manera que una liberación superior de ACTH no se reflejaría en la liberación de glucocorticoides. Otra hormona adenohipofisaria capaz de reflejar la intensidad del estrés es la prolactina,

que parece responder proporcionalmente a la intensidad de los estímulos estresante tanto en ratas (16, 119) como en humanos (18). Sin embargo la liberación de prolactina es sensible a estímulos emocionales y no a estímulos estresantes de tipo físicos.

La frecuencia y duración del estímulo son parámetros que hacen referencia al curso temporal de exposición a la situación estresante. Así, hablamos de estímulos *agudos*, presentados una sola vez, que pueden diferir en la duración de la exposición (segundos, minutos u horas), y estímulos *crónicos*, los cuales pueden ser intermitentes si se repiten diariamente durante un determinado número de días o crónicos continuos si el individuo está permanentemente expuesto al mismo (170).

Figura 1: Representación esquemática en corte sagital del SNC que muestra las señales aferentes hacia el PVN desencadenadas por diferentes estímulos estresantes. Modificado de Sawchenko et al. (1993).



Abreviaturas: **BST**, núcleo del lecho de la estria terminal; **C1**, grupo de células adrenérgicas; **CG**, sustancia gris periacueductal; **HYP**, hipotálamo; **IGL**, intergenicular; **LDT**, núcleo tegmental laterodorsal; **NTS**, núcleo del tracto solitario; **PB**, núcleo parabrancial; **PIN**, núcleo intralaminar posterior; **PP**, núcleo peripeduncular; **PPN**, núcleo pedúnculo-pontino; **PVH**, núcleo paraventricular del hipotálamo; **SFO**, órgano subfornical.

Respuesta al estrés

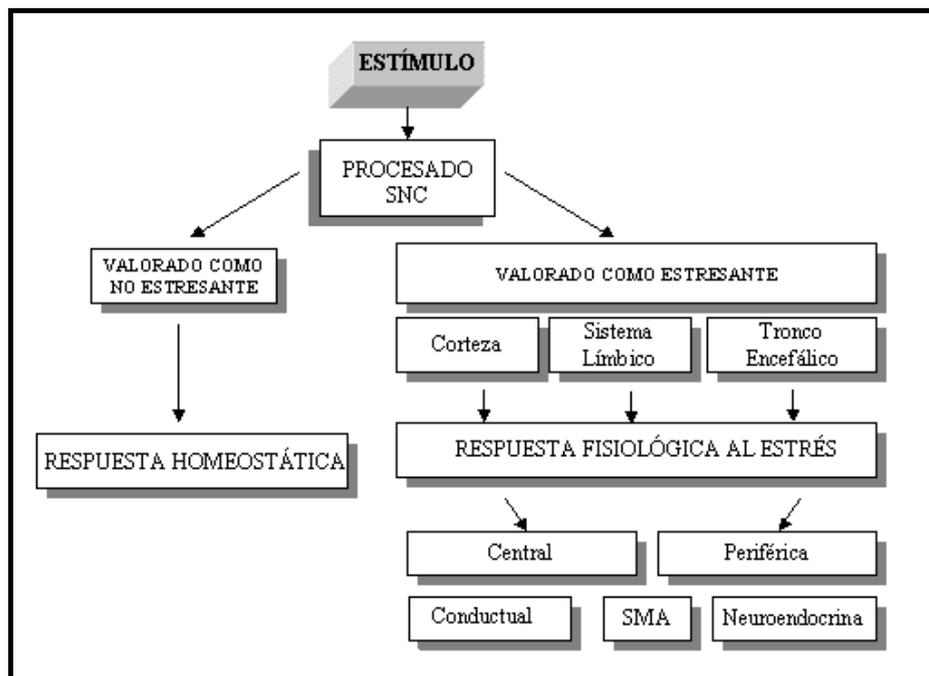
El estrés prepara al organismo para hacer frente a esa situación de emergencia, poniendo en marcha mecanismos nerviosos centrales y periféricos, endocrinos, circulatorios y metabólicos (38,114). Independientemente de las características particulares de los estímulo estresantes, estos son procesado a nivel del SNC y de este procesamiento puede inferirse si la situación es valorada o no como estresante. Si no es valorada como estresante la respuesta del organismo implicaría la puesta en marcha de los mecanismos homeostáticos normales, específicos y apropiados para la situación particular y si es considerada estresante, se activarían los mecanismos de emergencia que constituyen la respuesta de estrés. La respuesta de emergencia puede iniciarse

porque el estímulo sea cualitativamente estresante para todos los individuos de una especie en particular o porque rebase un cierto valor umbral de intensidad. Es este último caso, tanto si la situación es fundamentalmente emocional como si es física, las propiedades estresantes de la situación no serán iguales para todos los individuos, ya que dependerá de las características psicológicas y físicas de cada uno.

Si del procesamiento de un estímulo se deriva que es estresante, el organismo pondrá en marcha la subsiguiente respuesta al estrés, centrada en la activación del eje SMA y HPA. Es de destacar que aunque las situaciones valoradas como estresantes desencadenan una respuesta no específica, común a muchos tipos de estímulos, también se desencadena simultáneamente una respuesta específica para cada clase de estímulo que constituye la respuesta hormonal normal (homeostática). Por lo tanto, cuando estudiamos una respuesta fisiológica a una situación particular obtenemos una mezcla de respuestas específicas y no específicas (Figura 2). Para más detalles ver (9).

Aunque el SNC parece implicado en la respuesta a todas las situaciones de estrés, cada estímulo potencialmente estresante puede ser procesado por vías diferentes (corteza, amígdala, hipocampo, órganos circunventriculares, tronco encefálico) y las señales acaban convergiendo en el PVN, pero también en otros núcleos hipotalámicos que muchas veces sirven de intermediarios de las señales que llegan al PVN. A nivel periférico se produce una activación simultánea de los ejes SMA y HPA que producen como consecuencia una activación general del organismo, con cambios de comportamiento, fisiológicos, endocrinos y metabólicos. Como consecuencia de la activación simpática se produce una liberación de adrenalina (procedente de la médula adrenal) y noradrenalina (procedente de la médula adrenal y de las terminaciones simpáticas) a la circulación (131). Las consecuencias fisiológicas observable incluyen taquicardia, incremento de la presión arterial, sudoración y dilatación de las pupilas (278). Además de la activación del sistema SMA, se produce una liberación de glucocorticoides como consecuencia de la activación del eje HPA. El objetivo de la respuesta al estrés es movilizar energía desde los tejidos de almacenamiento para preparar al organismo para hacer frente a la situación de emergencia. Entre los cambios metabólicos podemos mencionar un incremento de la glucogenolisis para favorecer la utilización de la glucosa, y liberación de fuentes alternativas de energía como los ácidos grasos. Simultáneamente, las funciones anabólicas como la digestión, crecimiento, reproducción y sistema inmunitario son suprimidas (266).

Figura 2: Representación esquemática del procesamiento de los estímulos estresantes. Modificado de Armario (2000).



1.2. EL EJE HIPOTALÁMICO-PITUITARIO-ADRENAL (HPA)

Dada la importancia fisiopatológica y psicológica del eje HPA en la respuesta al estrés, son innumerables los estudios y aproximaciones experimentales que se han desarrollado para su investigación para esclarecer el por qué los glucocorticoides parecen ser esenciales para la supervivencia en muchas situaciones de estrés. El eje HPA consta principalmente de tres estructuras claves: hipotálamo, hipófisis y glándulas adrenales.

En respuesta a distintos estímulos estresantes, las señales de activación convergen en el núcleo PVN del hipotálamo donde estimulan la síntesis y liberación del CRH y la vasopresina (*arginina vasopresina*, AVP, en la mayoría de los mamíferos incluyendo humanos y rata) entre otros neuropéptidos. Los axones de estas neuronas llegan a la lámina externa de la eminencia media donde liberan sus productos de neurosecreción en el sistema portal-hipofisiario, causando la síntesis y liberación de la *hormona adrenocorticotropa* (ACTH) por las células corticotropas de la hipófisis anterior. Finalmente la liberación rápida de la ACTH alcanza las glándulas adrenales donde estimula la síntesis y liberación de glucocorticoides. La liberación de glucocorticoides está regulada por los mecanismos de retroinhibición del eje HPA que actúan a nivel de hipófisis, hipotálamo e hipocampo, inhibiendo así su propia secreción (114, 278).

El núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN)

El núcleo PVN se encuentra en una posición rostral del hipotálamo, a lo largo del borde del tercer ventrículo, y puede dividirse en distintos subterritorios según su aspecto

citoarquitectónico, citoquímico y de conexiones con otras zonas (268). Las neuronas neurosecretoras del PVN contienen muchos péptidos algunos de los cuales se co-expresan en la misma neurona (268). Funcionalmente pueden diferenciarse dos grandes divisiones: la magnocelular y la parvicelular.

La división magnocelular posee grandes neuronas neurosecretoras que sintetizan principalmente los neuropéptidos AVP y oxitocina (OX) (8). Estas neuronas proyectan sus axones al lóbulo posterior de la hipófisis desde donde liberan sus productos de secreción en la circulación periférica. La función de la AVP liberada de las neuronas magnocelulares es la de mantener el equilibrio iónico, mientras que la de la OX está implicada en la lactación y el parto. La división parvicelular puede subdividirse en cinco subregiones bien delimitadas: a) periventricular; b) anterior parvicelular; c) medial parvicelular (dorsal y ventral); d) dorsal parvicelular y e) lateral parvicelular (267) (Figura 3). Las neuronas parvicelulares (zona hipofisiotrófica) sintetizan CRH y sus axones alcanzan la lámina externa de la eminencia media, donde liberan CRH que entra en el sistema portal-hipofisario y se distribuye por la hipófisis anterior, actuando sobre las células corticotropas (8, 114, 201, 267).

El CRH fue aislado y secuenciado en 1981 por W. Vale, lo que significó un importante avance para en el conocimiento de la bioquímica del estrés (279). El CRH es una cadena polipeptídica de 41 aminoácidos ya caracterizada en muchas especies (incluyendo rata, humanos, cerdo, oveja, caballo, cabra, vaca). Es sintetizado como un precursor polipeptídico (prepro-CRH) de 187-196 aminoácidos, con la secuencia peptídica del CRH maduro presente cerca del grupo carboxilo terminal (68, 201, 275). Pertenece a una familia de péptidos relacionados estructuralmente entre sí, como la urotensina I de peces teleosteos (139) y el neuropéptido de 40 aminoácidos, conocido como urocortina (Ucn) (118, 188). Se ha descrito que la urocortina presenta un 45% de homología con el CRH rata/humano y un 65% con la urotensina de peces (286). La urocortina y el CRH son capaces de unirse a los mismos receptores.

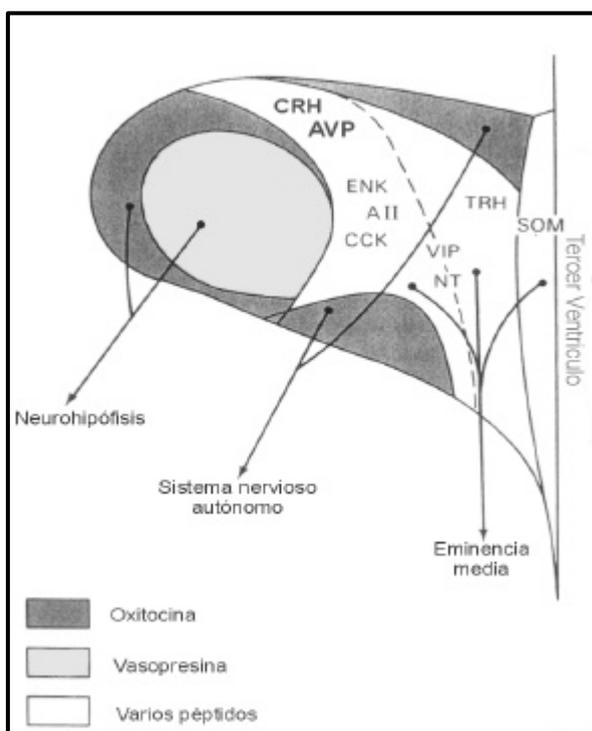


Figura 3: Representación esquemática del núcleo PVN del hipotálamo (sección frontal). Muestra algunos de los principales péptidos así como sus proyecciones neuronales desde diferentes subregiones del núcleo. Abreviaturas: **AII**, angiotensina II; **AVP**, vasopresina; **CRH**, hormona liberadora de corticotropina; **CCK**, colecistoquinina; **ENK**, encefalina; **NT**, neurotensina; **SOM**, somatostatina; **TRH**, hormona liberadora de tirotrópina; **VIP**, péptido intestinal vasoactivo. Modificado de Swanson (1983)

Actualmente ya se han clonado y caracterizado nuevos miembros de la familia de neuropéptidos del CRH: la urocortina II (Ucn II) (226) y muy recientemente la urocortina III (UcnIII) presente en humanos y ratones (143). La UcnII es un péptido de 38 aa, su distribución es subcortical y se expresa en el PVN y locus coeruleus lo que supone que pueda estar relacionado con la respuesta al estrés. Los estudios funcionales sugieren que la UcnII estaría relacionada con el control de funciones autónomas y apetitivas más bien que con aspectos conductuales (226).

Se han descrito dos clases de receptores para el CRH que difieren entre sí por su distribución anatómica y perfil farmacológico: El receptor tipo 1 (CRH-R1) de 415 aa está presente en el lóbulo anterior e intermedio de la hipófisis y en otras regiones como cerebelo, septum, amígdala y tronco encefálico (208). El tipo 2 (CRH-R2) presenta dos isoformas CRF-R2 α y el CRH-R2 β de 431 aa y está localizado en estructuras subcorticales: núcleo septal lateral, núcleo ventral medial del hipotálamo, bulbo olfatorio, amígdala y plexo coroideo (151). Ambos receptores para el CRH son miembros de la familia de receptores acoplados a proteínas G y a la adenilato ciclasa conteniendo los clásicos 7 dominios transmembrana (4). Además del CRH, en la misma familia de receptores se incluye los receptores para la calcitonina, VIP, secretina y el factor liberador de GH (GRF) (208). El CRH-R1 parece ser el principal receptor que regula la ACTH desde la hipófisis, mientras el CRH-R2 parece mediar los efectos del CRH sobre la vasculatura. Para más detalles ver la revisión de Turnbull (275).

El CRH además de interactuar con sus receptores, puede unirse con alta afinidad a una proteína unidora de CRH o *CRH binding protein (CRH-BP)*, la cual inhibe de esta manera la actividad biológica del CRH (154). Lowry (1993) la aisló y purificó del plasma humano y se pensó que inhibía la secreción de ACTH por parte del CRH producido en la placenta durante el embarazo. Se ha observado que esta proteína también puede expresarse en el SNC, principalmente en corteza y en algunas estructuras límbicas como la amígdala, el núcleo del lecho de la estría terminal o el tronco encefálico. La función exacta del CRH-BP en condiciones normales o patológicas no son del todo claras, pero posiblemente module en el SNC la capacidad del CRH libre para interactuar con sus receptores (245, 275).

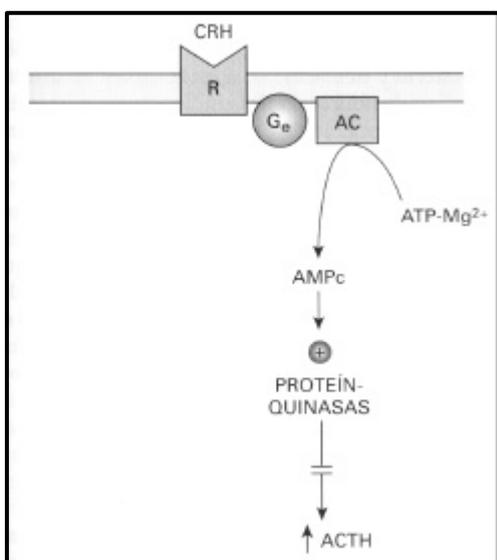


Figura 4: Mecanismo de acción del CRH en células corticotropas. El CRH se une a su receptor (R) que está acoplado a una proteína G estimuladora (G_e) que transduce la señal de la adenilato ciclasa (AC) que transforma el ATP en AMPc, como consecuencia de la estimulación de las proteín-quinasas, aumenta la síntesis y liberación de ACTH. Tresguerra (2000).

En el tiempo transcurrido desde la caracterización del CRH las evidencias experimentales han permitido demostrar que este neuropéptido no tiene como único papel la estimulación y liberación de ACTH, sino que, además, juega un papel muy importante en la integración de una gran parte de las respuestas fisiológicas y conductuales al estrés. Se ha descrito que la administración intracerebroventricular (icv) de CRH produce una amplia gama de efectos fisiológicos y comportamentales muy similares a aquellos inducidos por el estrés. Podemos mencionar entre ellos (68, 201, 275): (i) la activación de los eje HPA y SMA; (ii) la activación de las vías que participan en la vigilia, alerta, ansiedad; (iii) la inhibición de funciones vegetativas, tales como el crecimiento, la reproducción y la ingesta y (iv) respuestas de tipo comportamental. El CRH presenta propiedades ansiogénicas, dependiendo de la dosis administrada y de las condiciones de la prueba estudiada (201). Se ha observado que el CRH incrementa la actividad locomotora, el “rearing” (posición bípeda) y el “grooming” (aseo) en ambientes conocidos.

Aunque el CRH se considera el principal secretagogo de la ACTH, existen otros péptidos, como la AVP, capaces de potenciar esa acción, que son sintetizado por una parte de las neuronas CRH (8, 297). La AVP que se expresa junto con el CRH tiene origen y función diferente a la AVP de las neuronas magnocelulares. En condiciones normales, una población de las neuronas CRHérgicas que liberan sus productos a la eminencia media contiene AVP, al parecer coexistiendo en las mismas vesículas secretoras que el CRH (295). Otra subpoblación neuronal CRHérgica contiene en cambio, muy poca AVP o ésta no llega a ser detectable (297). Estas dos subpoblaciones neuronales pueden ser bien diferenciadas no sólo por su fenotipo peptídico (con un elevado o bajo contenido de AVP), sino también por la diferente distribución anatómica de sus cuerpos neuronales dentro PVN (295).

A diferencia del CRH, la AVP no tiene por sí misma efecto sobre la síntesis de ACTH sino tan sólo sobre la secreción, potenciando la acción del CRH (231). En condiciones normales, sólo una fracción de neuronas CRHérgicas expresan AVP, pero en el caso de animales adrenalectomizados (ADX) en los que el eje HPA está activado crónicamente, se ha observado que hasta un 95% del total de las neuronas CRHérgicas coexpresan AVP (53, 296). Algo similar ocurre en situaciones de estrés crónico, lo que ha permitido sugerir que la AVP tendría un papel importante en situaciones de estrés crónico, constituyéndose en el factor predominante en la regulación de la ACTH (54-57).

No hay duda alguna, de que el PVN del hipotálamo tiene un papel fundamental en la regulación del eje HPA (230), dado que la lesión del PVN reduce en un 90% los niveles de CRH inmunoreactivo en el sistema portal y en un 80% la respuesta de la ACTH al estrés por éter (27, 30, 161, 163).

Aunque el CRH, junto con la AVP, parecen ejercer el papel fundamental en el control y secreción de la ACTH durante el estrés, otros neuropéptidos y factores hipotalámicos podrían también estar implicados (8, 213). La OX es liberada también en respuesta al estrés y parece tener una cierta influencia sobre la secreción de ACTH en roedores (147), aunque sorprendentemente, en humanos, su efecto es inhibitorio (203). La diversidad de subpoblaciones neuronales que pueden expresar diferentes neuropéptidos sugiere que estos pueden modular de manera selectiva la liberación de ACTH dando lugar a diferentes patrones de actividad secretagoga según el estímulo estresante (33, 246). Entre los neuropéptidos que se encuentran colocalizados en

neuronas CRHérgicas podemos mencionar: la colecistoquinina (CCK), galanina (GAL), péptido intestinal vasoactivo (VIP), péptido histidin-isoleucina (PHI), angiotensina II (AII), encefalina (ENK) y neurotensina (NT) (32, 146). Por lo tanto, la activación de la secreción de ACTH en respuesta a un estímulo estresante particular dependería de la información neural proveniente de centros nerviosos superiores (SNC); información que se reflejaría en una liberación combinada de varios factores estimuladores que actuarían de manera coordinada (33, 212).

La glándula hipofisaria: la secreción de ACTH

La hipófisis está situada en la base del hipotálamo y se encuentra subdividida en dos zonas que presentan distinto origen embrionario y desempeñan funciones diferentes. El lóbulo anterior o adenohipófisis formado por la pars distalis, la pars intermedia y la pars tuberalis, y el lóbulo posterior o neurohipófisis formado por tejido nervioso.

Las células que producen y sintetizan la ACTH en la adenohipófisis y en la pars intermedia son denominadas corticotropas y representan del 7 al 10% del total de las células (36). Dada la heterogeneidad funcional que presentan estas células (113, 252), es posible que varios factores produzcan diferentes respuestas secretoras actuando sobre diferentes subtipos de células corticotropas (Figura 5). Se han descrito tres posibles subtipos de células corticotropas en base a la respuesta diferencial de sus principales secretagogos (253): 1) células que responden únicamente al CRH, 2) células que responden únicamente a la AVP y 3) y células que responden al CRH/AVP.

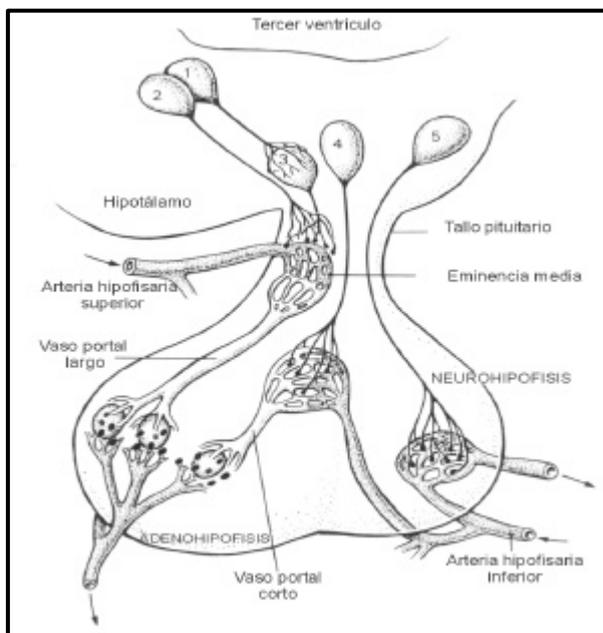
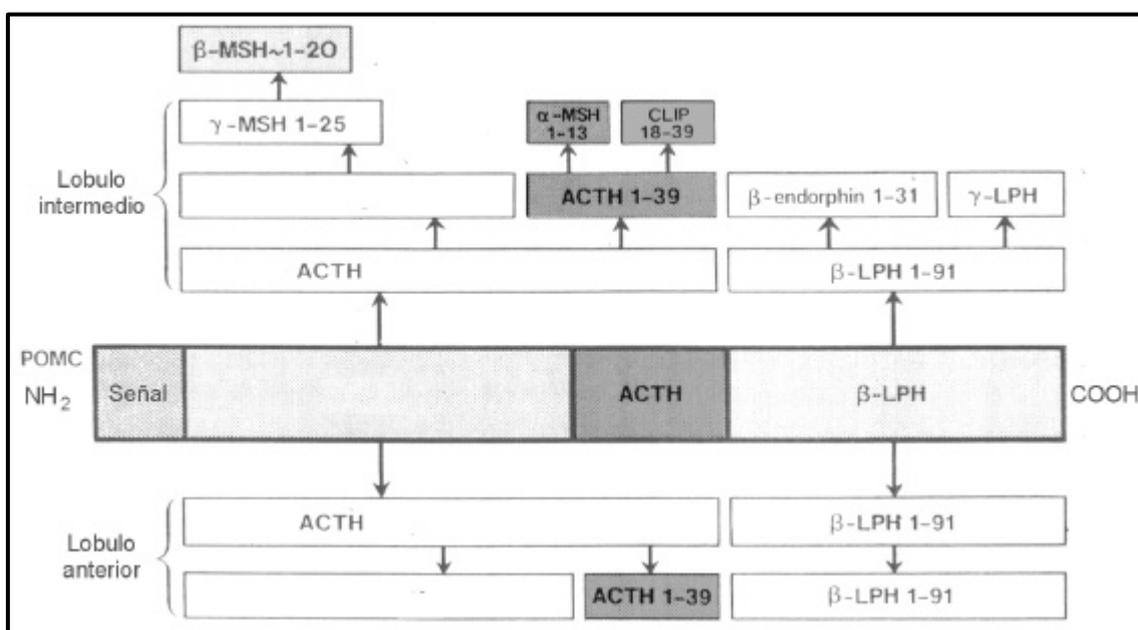


Figura 5: Control hipotalámico de la glándula hipofisaria. Las neuronas peptidérgicas (5) liberan oxitocina y vasopresina a la circulación general en la neurohipófisis. Las neuronas (3 y 4) secretan hormonas liberadoras que entran a los plexos capilares de los vasos del sistema portal-hipofisario. Las neuronas (1 y 2) pueden ser monoaminérgicas y pueden liberar sus productos alrededor del cuerpo celular de una neurona peptidérgica (1) o sobre las terminales axónicas de esta neurona (2). Esquema adaptado de Reichlin, (1978).

La ACTH pertenece a una familia de péptidos derivados de una proteína precursora común que codifica para el gen de la pro-opiomelanocortina (POMC) (37, 105). Este gen se expresa en la hipófisis anterior y en la pars intermedia y, en menores cantidades, también en cerebro y tejidos periféricos (105). En la hipófisis anterior, la POMC da lugar a una variedad de neuropeptidos dependiendo del grado de procesamiento y de la especificidad enzimática presente en el tejido. En la adenohipófisis la POMC es

fragmentada en moléculas de ACTH de 1-39 residuos de aminoácido, β -lipotropina (β -LPH) y pequeñas cantidades de β -endorfina (105, 115). Se ha de descrito la presencia de ACTH en la pars intermedia, donde la POMC se procesa de manera distinta, para dar lugar a péptidos más pequeños como la α -MSH y el CLIP (“*corticotropin-like immunoreactive peptide*”), que derivan de la ACTH, y diversas variedades de β -endorfinas (105, 115, 155). Tres formas distintas de la MSH (α , β , δ) han sido aisladas y purificada del lóbulo intermedio y se sugiere que son capaces de potenciar la síntesis de glucocorticoides en la corteza adrenal inducida por la ACTH (153). La β -endorfina es un péptido opiáceo cuya función está relacionada con la analgesia inducida por estrés. Por otra parte, la β -endorfina puede generar por la acción de peptidasas, una familia de endorfinas de menor tamaño (α y β) o perder totalmente su actividad opiácea por N-acetilación (Figura 6).

Figura 6: Esquema representativo del procesamiento de la POMC. Modificado de F. Strand (1999).



La ACTH viaja en la circulación a la corteza adrenal donde estimula la síntesis y secreción de glucocorticoides, aldosterona (aunque no es el secretagogo principal) y andrógenos adrenales. En respuesta al estrés la liberación de ACTH se multiplica entre 5-100 veces los niveles basales, alcanzando un máximo entre los 10-15 min, dependiendo de la duración e intensidad del estímulo estresante. Una vez liberada a la circulación general la ACTH parece tener una vida media de entre 6-7 min. (150). Al parecer la ACTH tiene un efecto trófico y sensibilizante sobre la corteza adrenal, lo que permite aumentar la respuesta a la subsiguiente estimulación (44, 62, 123). Cuando los animales son expuestos de manera regular a dosis fijas de ACTH, se observa un incremento en la respuesta de los glucocorticoides a lo largo del tiempo (114), seguramente como resultado de una hipertrofia adrenal. Lo mismo ocurre durante el estrés crónico. Contrariamente, si la secreción de ACTH disminuye o es eliminada, la respuesta de los glucocorticoides a la ACTH se reduce en paralelo con la aparición de una atrofia adrenal (114).

La ACTH estimula la secreción y síntesis adrenal de glucocorticoides, actuando mediante su interacción con un receptor específico de membrana. Todos los péptidos derivados de la POMC ejercen sus acciones a través de un grupo de receptores asociados a proteína G, los cuales están positivamente acoplados al AMPc (4). Estos receptores se conocen con el nombre de receptores de melanocortinas (MCR), de los cuales se han clonado y caracterizado cinco subtipos hasta el presente (74, 92, 271). El receptor para la ACTH (ACTH-R) pertenece al subtipo MCR-2, el cual es activado selectivamente por la ACTH y es expresado principalmente en las células adrenocorticales (74, 207). Este receptor sigue un patrón de regulación semejante a los de otros sistemas endocrinos: así, cuando las concentraciones de ACTH son elevadas, el número y la sensibilidad de los receptores disminuye (137). Recientemente han sido descubiertos dos antagonistas endógenos para la familia de MCR: la proteína Agouti, antagonista del MCR-1, al cuál se une la α -MSH, y la proteína corticostatina, antagonista de los MCR-3, MCR-4 y posiblemente MCR-5. La proteína Agouti podría producir obesidad en los ratones y resistencia a la insulina (21, 271).

La glándula adrenal y los glucocorticoides

Las glándulas adrenales están próximas a los riñones y están compuestas por dos tipos de tejido, funcional y embriológicamente distintos: corteza y médula. La médula está situada en la parte más interna de la glándula y está formada por células cromafines. Tiene un origen similar al del sistema nervioso simpático por lo que sus productos de secreción son las catecolaminas, adrenalina y en menor proporción noradrenalina.

La corteza adrenal está a su vez dividida en tres zonas histológicamente distintas: 1) zona externa, llamada glomerular, situada debajo de la capa de tejido conjuntivo, que secreta principalmente el mineralocorticoide aldosterona (ALDO), esencial para el balance de sodio y el equilibrio osmótico, 2) zona fascicular, la capa intermedia y la más ancha de las tres, que secreta glucocorticoides (en el hombre y otras especies el glucocorticoide principal es el cortisol y en los roedores la corticosterona); 3) zona reticular, la más interna y delgada, secreta hormonas sexuales (andrógenos y estrógenos), pero normalmente en cantidades pequeñas con poco efecto sobre la función reproductora.

Todas las hormonas esteroideas derivan de un precursor común, el colesterol que proviene mayoritariamente de la circulación general. El colesterol es convertido a pregnenolona, precursor de todos los esteroides y por lo tanto de la corticosterona y la aldosterona (ALDO). El paso limitante en la ruta biosintética de los glucocorticoides se encuentra en el paso del colesterol a pregnenolona, que tiene lugar en la mitocondria. Un esquema del mecanismo de acción de la ACTH sobre la corteza adrenal se indica en la figura 7.

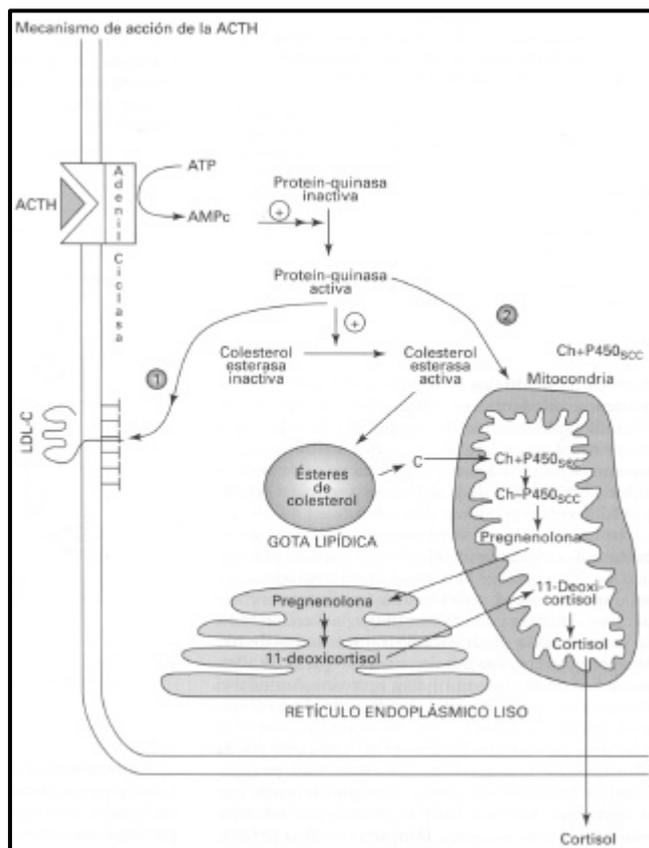


Figura 7: Mecanismo de acción de la ACTH. La unión de la ACTH a su receptor produce un aumento de los niveles de AMP cíclico que estimulan la proteína-quinasa A, y aumenta la actividad de la colesterol esterasa. La ACTH facilita la unión de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) a su receptor (1), el transporte del colesterol (Ch) a través de la membrana de la mitocondria (2) y otros procesos posteriores de la síntesis de glucocorticoides. Tres guerra (2000).

Los glucocorticoides son liberados desde las glándulas adrenales a la circulación general, alcanzándose en situaciones de estrés un máximo entre los 15 y 30 min. Los glucocorticoides presentan una naturaleza lipofílica, lo cual hace que tengan poca difusibilidad en un medio acuoso como la sangre. Se ha descrito que en condiciones basales una alta proporción (casi un 95%) del cortisol (o corticosterona) circulante está unida a una proteína plasmática que facilita su transporte (94). Es una glicoproteína ácida del grupo las α -globulinas llamada *transcortina* o *corticosteroid-binding globulin* (CBG) que es sintetizada en el hígado. La fracción unida de corticosteroides es considerada biológicamente inactiva y la pequeña fracción libre representa la fracción biológicamente activa de la hormona y por lo tanto la que ejercerá sus acciones fisiológicas (258). La corticosterona o cortisol unido podría ser una reserva circulante de la hormona biológicamente activa, aunque se han sugerido otras funciones.

Los glucocorticoides, al igual que la ACTH, no se secretan de modo continuo, sino que lo hacen de manera episódica. Su secreción es intermitente durante cortos períodos de tiempo (minutos) y la separación entre los picos puede durar incluso horas. El número y duración de los picos secretores varía a lo largo del día, teniendo un máximo entre las 4 y 8 h de la mañana y un mínimo entre las 8 y 12 h de la noche para el hombre. Estos cambios en la frecuencia y amplitud de la secreción son los que dan lugar al ritmo circadiano, que varían en función de los ritmos de actividad del individuo. En los roedores que tienen hábitos nocturnos, la mayor secreción de glucocorticoide ocurre durante la noche, coincidiendo con la ingesta de alimentos sólidos (129). En la rata, la secreción de corticosterona presenta niveles bajos durante el día (basales), comenzando a incrementar por la tarde y presentando su pico de secreción justo antes del anochecer que es cuando inician su mayor actividad (50, 129, 247).

Los procesos regulados por los glucocorticoides son muy variados, puesto que actúan prácticamente en todos los tejidos. Según su lugar de actuación, podríamos clasificar sus funciones en: a) metabólicas, b) inmunitarias, c) sobre el sistema cardiovascular y renal, d) esqueleto, e) tracto gastrointestinal, f) diferenciación y desarrollo, g) SNC y, finalmente, h) su efecto sobre otras hormonas. Periféricamente, los glucocorticoides afectan el metabolismo celular incrementando durante el estrés la energía disponible para el organismo y por lo tanto, inhibiendo los procesos anabólicos. Por eso, podemos decir que su función principal sería preparar al organismo para hacer frente a situaciones adversas como con el estrés. En la tabla 1 se muestran los efectos producidos por el catabolismo y anabolismo de los glucocorticoides.

Tabla 1: Efecto de los glucocorticoides sobre el metabolismo.

CATABOLISMO

- aumento de los niveles circulantes de glucosa, inhibiendo el almacenamiento en los tejidos periféricos mediante la inhibición de la secreción de insulina e incrementando la secreción de glucagón
- estimulación de la degradación de proteínas en diferentes tejidos
- estimulación de la lipólisis, produciendo liberación de ácidos grasos
- supresión de la respuesta inmunitaria e inflamatoria.

ANABOLISMO

- síntesis de enzimas y proteínas, como por ejemplo la inducción del citocromo p-450 hepático y las metalotioneinas implicadas en los procesos de detoxificación
 - activa en hígado la captación de aminoácidos y síntesis proteica
 - aumenta la expresión del gen para la piruvato descarboxilasa
-

Regulación de la adrenal independiente de la ACTH

Cada vez hay más datos que sugieren que la ACTH no es el único regulador de la secreción de glucocorticoides, aunque sí el más importante. Se ha observado que cuando un estímulo estresante es aplicado de manera continuada durante 8-48 horas, los niveles de glucocorticoides se mantienen elevados, mientras que los niveles de ACTH regresan paulatinamente a la normalidad (97, 232). Este hecho sugiere una disociación entre la ACTH y la corticosterona. Aparentemente, la reducción progresiva de la secreción de ACTH se considera en parte debida a los mecanismos de retroinhibición ejercidos por los glucocorticoides y en parte a un descenso del contenido de ACTH en la hipófisis (232), aunque no hay que descartar que factores de tipo psicológico puedan explicar la normalización de la respuesta de la ACTH en situaciones de estrés muy prolongadas.

El diferente patrón de la dinámica temporal entre ACTH y corticosterona, sugiere que además de la ACTH existen otros mecanismos que participan en la regulación de la secreción adrenocortical. Factores sistémicos como las corticostatinas, secretadas por los leucocitos, y las citoquinas (v.g. la interleukina 1 o IL-1), liberada por macrófagos activados y monocitos durante la respuesta inmune (para más detalles ver revisión de Vinson (291), así como otros mecanismos intrínsecos a las glándulas adrenales podrían

influir sobre la secreción de glucocorticoides (100, 290, 292). Sintéticamente podemos mencionar: (i) la inervación propia de la adrenal, mediante señales provenientes del nervio esplácnico; (ii) cambios en el flujo sanguíneo adrenocortical; (iii) liberación de péptidos y otros factores locales.

La corteza adrenal recibe inervación directa que podría provenir de dos vías: 1) fibras nerviosas cuyos cuerpos celulares se encuentran localizados fuera de la glándula adrenal y que entran a la zona capsular siguiendo un recorrido paralelo al de los vasos sanguíneos, con una función independiente del nervio esplácnico (102); 2) un conjunto de axones de neuronas que se encuentran en la médula adrenal y que estarían reguladas por el nervio esplácnico (102). Edward y Jones (1987) han demostrado que la estimulación eléctrica del nervio esplácnico produce un incremento de la sensibilidad adrenocortical a la ACTH administrada exógenamente en animales hipofisectomizados, lo que demuestra una acción potenciadora de la esteroidogénesis (69), mientras que la sección del nervio esplácnico causó una reducción de la respuesta adrenocortical a la ACTH (70, 71).

Una parte de los cambios en la esteroidogénesis regulada neuralmente estaría relacionada con cambios en el flujo sanguíneo. Estos cambios en el flujo vendrían modulados por el nervio esplácnico, dado que se ha observado que su estimulación provoca una caída en la resistencia vascular. Paralelamente, se produce una liberación de VIP y CRH, neuropéptidos ambos con función vasodilatadora, los cuales incrementarían el flujo sanguíneo a través de la glándula. Posiblemente exista también a nivel adrenal un eje local CRH/ACTH bajo el control simpático que regule la liberación de estas dos hormonas (115). Además de los dos neuropéptidos anteriores, se ha podido identificar en las terminales nerviosas de la cápsula adrenal y de la zona glomerulosa la angiotensina II, el neuropéptido Y (NPY), el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), la sustancia P, encefalinas y catecolaminas (dopamina, adrenalina y noradrenalina) (ver revisión de Vinson (291)).

Mecanismos de retroinhibición de los glucocorticoides

La activación del eje HPA en situaciones de estrés es contrarrestada por el efecto inhibitorio de los glucocorticoides, que se ejerce mediante su unión a receptores específicos situados en distintos niveles del SNC. Estos mecanismos de control participan en la finalización de la respuesta al estrés, permitiendo, de esta manera, restablecer los niveles normales de las hormonas del eje HPA. Sin embargo, los mecanismos de retroinhibición controlados por los glucocorticoides son complejos, quedando actualmente muchos aspectos por comprender. Dallman y Yates (1969) propusieron la existencia de dos mecanismos inhibitorios ejercidos por los corticoides, que se caracterizaban por tener fases inhibitorias temporalmente distintas (44).

a- Rápido o *rate sensitive*: dependiente de la tasa de incremento de corticosteroides en sangre y de acción rápida (antes de los 30 minutos). Se ponen en marcha cuando los niveles de glucocorticoides se están incrementando pero no una vez que están estabilizados. La rapidez con que se produce, sugiere que en este mecanismo no está implicada la síntesis de proteína. Su efecto se ejerce sobre la liberación de la hormona presumiblemente a través de receptores de membrana (123).

b- Lento o *dose sensitive*: dependiente de los niveles totales de glucocorticoides liberados durante las horas precedentes o de la dosis total de glucocorticoides administrada. Es un mecanismo de actuación lento y se ejerce a partir de la primera o segunda hora de la aplicación del estímulo estresante. En este caso los glucocorticoides suprimen la síntesis de CRH y ACTH y su mecanismo de acción implica regulación genómica.

Se ha descrito que los receptores implicados en ambos mecanismos de retroinhibición podrían ser distintos, dado que la 11-desoxicorticosterona y el 11-desoxicortisol antagonizan el efecto de la corticosterona sobre la retroinhibición rápida, en tanto que potencian el efecto de la misma sobre el lento (116, 117). Los efectos genómicos de los glucocorticoides se ejercen mediante la unión a dos tipos de receptores que actúan como factores de transcripción: el receptor de glucocorticoide tipo II o (GR) y el receptor de mineralocorticoide tipo I o (MR) de los que hablaremos más detalladamente en el siguiente apartado (59, 60). Se desconoce la participación precisa de estos receptores en los dos mecanismos de retroinhibición, aunque, como ya hemos mencionado, se postula que la retroinhibición rápida no estaría mediada por los MR y GR sino a través de un mecanismo que es independiente de la síntesis de proteína (25, 77, 162).

En los mecanismos de retroinhibición más lentos participarían los GR y MR, actuando a diferentes niveles:

- A nivel de hipófisis, inhibiendo la síntesis y liberación de ACTH.
- A nivel hipotalámico, inhibiendo la síntesis y liberación de CRH.
- A nivel de estructuras extrahipotalámicas, principalmente el hipocampo y la amígdala.

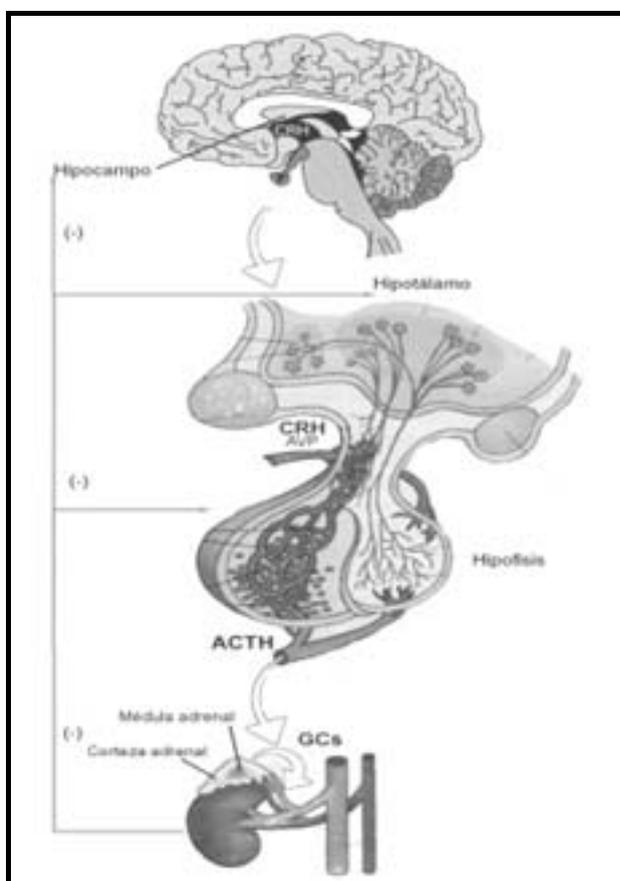


Figura 8: Esquema de la regulación del eje HPA donde se indica los principales centros implicados en el control del eje: (-) indica efecto inhibitorio de los glucocorticoides implicados en los mecanismos de retroinhibición.