

QUIEROSABER

El estrés

Diego Redolar

El estrés

Diego Redolar



EDITORIAL UOC

Director de la colección: Lluís Pastor

Diseño de la colección: Editorial UOC
Diseño del libro y de la cubierta: Natàlia Serrano

Primera edición en lengua castellana: junio 2015

© Diego Redolar, del texto

© Editorial UOC (Oberta UOC Publishing, SL), de esta edición
Rambla del Poblenou, 156, 08018 Barcelona
<http://www.editorialuoc.com>

Realización editorial: Oberta UOC Publishing, SL

ISBN: 978-84-9064-383-9

Ninguna parte de esta publicación, incluido el diseño general y la cubierta, puede ser copiada, reproducida, almacenada o transmitida de ninguna forma, ni por ningún medio, sea éste eléctrico, químico, mecánico, óptico, grabación, fotocopia, o cualquier otro, sin la previa autorización escrita de los titulares del copyright.

Diego Redolar

Diego Redolar es licenciado en Psicología, máster en Neurociencia y máster en Estadística, y doctor por la Universidad Autónoma de Barcelona. Actualmente es profesor de los Estudios de Psicología de la Universitat Oberta de Catalunya y de la Universidad Autónoma de Barcelona. Su actividad investigadora se ha centrado en el estudio de las bases neurales del aprendizaje y la memoria, y su modulación y potenciación mediante los sistemas neurales del refuerzo; y en el estudio de la recuperación de déficits cognitivos. Actualmente es codirector del grupo de investigación «Cognitive Neuroscience and Information Technology» (reconocido por la AGAUR -2014 SGR 1483-) y cofundador del Cognitive Neurolab. Dispone de amplia experiencia investigadora en el estudio de las funciones cognitivas mediante técnicas de estimulación invasiva y no invasiva del sistema nervioso en modelos animales y en humanos. Es autor de diversas obras, entre las que destacan las siguientes: Neuroanatomía (2004), Neuroanatomía y neuropsicología cognitiva (2007), Cerebro y adicción (2008), El cerebro cambiante (2009), El cerebro estresado (2011) y Neurociencia cognitiva (2014).

Forma parte de un grupo de opinión interdisciplinaria de seis investigadores interesados en la divulgación científica que, entre otras actividades, publica regularmente trabajos de difusión de la ciencia (por ejemplo, en La Vanguardia o en Ara.com) bajo el nombre colectivo de «Cervell de sis».

QUÉ QUIERO SABER

Lectora, lector, este libro le interesará si usted quiere saber:

- ¿Qué es el estrés?
- Si el estrés puede afectar a nuestra salud.
- Cómo el estrés modifica la capacidad para recordar y almacenar información.
- Por qué dormimos y qué relación hay entre sueño y estrés.
- De qué manera el estrés puede alterar la capacidad para experimentar placer.
- Qué herramientas tenemos para modular y reducir el impacto del estrés.

Índice

QUÉ QUIERO SABER	7
EL PODER DEL ESTRÉS	11
¿QUÉ ES EL ESTRÉS?	13
Agentes estresantes	19
LA RESPUESTA DE ESTRÉS	23
Macarrones a la boloñesa y perros rabiosos	25
Una glándula maestra	29
La respuesta	29
ESTRÉS Y ENFERMEDAD	35
El salmón del Pacífico y los ratones australianos	39
Azúcar, <i>castrati</i> , enanos y mucha dosis de amor	41
Una patata en movimiento	49
¿Problemas de estómago?	52
Una visión general del sistema de defensa	54

La psiconeuroinmunología	55
Estrés, cáncer y Actimel	60
SEXO, PLACER Y ESTRÉS	69
El dormilón	77
ESTRÉS Y MEMORIA	85
Más sabe el diablo por viejo que diablo	87
¿Por qué dormimos?	93
Sueño y memoria	98
No puedo dormir	101
LIQUIDACIÓN POR CIERRE: ¿REALMENTE NOS AFECTA EL ESTRÉS?	107
Control y capacidad de predecir	110
Ratas frustradas	118
Apoyo social	120
Novedad	122
Determinación de hacer algo	124
Bases neurales subyacentes a la modulación psicosocial de la respuesta de estrés	127
Cuestiones finales	131
Bibliografía	135

EL PODER DEL ESTRÉS

Un gladiador luchando por su vida en la arena del Coliseo, un representante comercial preocupado por el trabajo y por las facturas, un pequeño capibara atacado por una anaconda, la propia anaconda desplazándose en época de sequía a lo largo de kilómetros, un salmón que nace en el río, vive en el mar y vuelve al río que lo vio nacer para morir después de desovar.

O atracos a bancos, sobresaltos en callejones oscuros, accidentes y lesiones cerebrales llevadas a cabo bajo supuestos terapeutas, el análisis de la mente de Hannibal Lecter, series de televisión que exploran las emociones humanas, máquinas que leen nuestros sentimientos, métodos científicos para detectar una risa genuina de otra falsa, recuerdos emotivos que tenemos grabados con cincel en nuestros cerebros que nos permiten recordar qué estábamos haciendo en el momento que nos enteramos del atentado del 11-S, situaciones extremas que lesionan nuestro cerebro, personas que no duermen, niños cria-

dos en época de posguerra que desarrollan después diabetes y obesidad, niños castrados que no paran de crecer, niños con poca atención emocional que se quedan enanos, reyes maquiavélicos que aíslan y encierran a bebés para ver cuál es el lenguaje innato del ser humano, crías de monos que prefieren peluches antes de que biberones, virus latentes que despiertan cuando nuestras defensas están por tierra, animales y personas que se mean de miedo, úlceras de estómago, adictos al deporte que pierden el deseo sexual y acaban con los huesos destrozados, personas que pierden el control de sus vidas y se enganchan a las drogas.

En este libro se describen estas y otras situaciones, todas con un denominador común: la respuesta de estrés. El objetivo es ofrecer una visión general sobre cuál es la respuesta de estrés, este mecanismo adaptativo que nos ayuda a ajustarnos a las demandas de un medio cambiante, pero que, bajo determinadas circunstancias, puede afectar gravemente a la salud, a la calidad de vida y al rendimiento profesional. Para esta primera aproximación al tema, he intentado combinar el máximo rigor científico con ejemplos ilustrativos de la vida cotidiana o del reino animal.

Espero que la lectura sea ágil y amena, y que no se acabe convirtiendo en otro agente estresante en la vida de nadie.

¿QUÉ ES EL ESTRÉS?

«Dentro del reino animal, hemos sido los únicos con inteligencia suficiente para inventarnos ciertos agentes estresantes, y los únicos tan estúpidos como para permitir que estos agentes dominen nuestras vidas». Robert M. Sapolsky.

Imaginad la siguiente situación e intentad poner os en la piel del protagonista. Óscar es un padre de familia de cuarenta dos años que trabaja como representante comercial de una multinacional noruega en Barcelona. Lleva casado doce años y tiene tres hijos. Hace dos años que vive en una casa junto al extrarradio de la ciudad. Adquirió la vivienda en plena burbuja inmobiliaria, y pagó un precio muy por encima del estipulado en la actualidad. Durante los últimos meses han ido subiendo los tipos de interés y la cuota mensual de la hipoteca se ha visto incrementada en un sesenta por ciento. María, su mujer, trabaja a media jornada y el resto del tiempo lo dedica a los hijos y a las tareas del hogar. Sumando los salarios de am-

bos no llegan a cubrir los gastos mensuales. No pueden vender la casa dado que el precio actual no les permitiría amortizar la hipoteca. De momento, subsisten con los ahorros.

Óscar está sometido a mucha presión en el trabajo. En la multinacional las cosas no le van bien y continuamente se están llevando a cabo reajustes empresariales. No se puede permitir perder el trabajo, por eso cada día muestra una dedicación muy por encima de lo que se le puede exigir. Un día se acuesta en la cama y se da cuenta de que le cuesta dormir. Son las tres de la madrugada y solo piensa en cómo afrontar los gastos del mes y en una importante reunión que tiene al día siguiente en la oficina. Además, las tareas pendientes del trabajo le desconciertan y mentalmente intenta ordenarlas para optimizar su tiempo. Pasan las horas y no consigue dormir. Piensa que necesita dormir para estar descansado y que cada minuto que pasa despierto es tiempo perdido. Finalmente, exhausto y agotado, se queda dormido pero no consigue tener un sueño reparador. A la mañana siguiente se siente fatigado y con un estado de ánimo considerablemente bajo.

La situación se repite de manera similar durante las siguientes noches. La sensación de agotamiento se incrementa, afloran molestos dolores de cabeza recurrentes, aumenta la sensación de embotamiento mental y de entumecimiento físico. Finalmente, Óscar accede a hacerse una revisión médica. Se encuentra en un perfecto estado de salud pero el médico le

recomienda tomarse unos días libres dado que cree que «está sometido a mucho estrés». Al segundo día de estar en casa cae enfermo de gripe, lo que demuestra que la situación prolongada de estrés había conseguido menguar su capacidad de defensa, su sistema inmunitario.

Ahora imaginémonos que damos un salto en el tiempo y que nos trasladamos al anfiteatro de los Flavios en la Roma imperial, al célebre Coliseo, el alma de recreo de la urbe romana. Invito al lector a recordar el film *Gladiator*, de Ridley Scott, concretamente una escena en la que un grupo de esclavos espera detrás de una compuerta de madera desvencijada el momento de salir a la arena.

A través de las rendijas de la madera se filtran tenues rayos de luz, y se oye el griterío de la multitud. Los gladiadores no saben qué es lo que se encontrarán en la arena. Magistralmente, la cámara es capaz de capturar el estremecimiento y la agitación anticipatoria que muestran los esclavos. Uno de ellos, entre sollozos entrecortados y una respiración profunda e irregular, se mea encima.

Imaginemos a un prisionero de guerra que ha sido adiestrado para el espectáculo. Tiene ante sí a cuarenta mil espectadores sentados y a cinco mil de pie. Sabe que si vence en la contienda podrá preservar la vida, pero si pierde, esta quedará a merced del humor del público, que decidirá si se le concede el perdón o si se le condena. Los músculos de este prisionero deben funcionar perfectamente y resistir un elevado

ritmo de trabajo durante cierto tiempo, por eso necesitan energía. Su cuerpo, por lo tanto, empieza a movilizar glucosa y a conducirla deprisa a los músculos. Se incrementa el ritmo cardíaco, la presión sanguínea aumenta y la respiración se modifica para optimizar el rendimiento físico. La digestión se detiene y los sentidos se agudizan. Empezada la lucha, parece que los movimientos se van sucediendo casi de manera automática, precisos y contundentes. De repente, el prisionero es herido en el brazo pero, a pesar de que la sangre le mana a borbotones, no siente el más mínimo dolor, como si la percepción de este estuviera debilitada. Continúa concentrado en su oponente, sin apartar los sentidos de los mandobles de su arma. Su volumen de sangre disminuye debido a la hemorragia, hecho que puede poner en riesgo la capacidad de suministrar glucosa y oxígeno a los músculos y al cerebro de una manera eficiente. Sin embargo, su cerebro manda un mensaje a los riñones para que detengan el proceso de formación de orina y la sangre pueda reabsorber el agua. Finalmente, consigue vencer. A pesar de que la herida ha sido aparatosa y de difícil pronóstico, consigue curarse.

Podemos decir que ambas situaciones ficticias presentan un eje vertebral común: el estrés. En la primera, Óscar se ha enfrentado durante meses a un conjunto de agentes estresantes psicológicos y sociales. Esta resistencia ha puesto en marcha un conjunto de respuestas fisiológicas que le han permitido mantener el rendimiento en el trabajo y preocuparse an-

ticipadamente por la posibilidad de quedarse sin sostén económico.

En la segunda situación, un hecho extremadamente estresante, la lucha a vida o muerte, ha exigido una adaptación fisiológica inmediata para que el gladiador pudiera luchar al máximo de sus posibilidades para ganar el combate.

El caso de Óscar ejemplifica una respuesta a largo plazo que no ha resultado adaptativa: ha supuesto un aumento del riesgo de contraer una enfermedad. Se ha activado un conjunto de respuestas fisiológicas útiles para responder a emergencias agudas físicas, pero no para responder de manera sostenida a presiones psicológicas y sociales. En el segundo caso, la respuesta ha sido adaptativa, dado que se han activado sistemas fisiológicos diseñados para enfrentarse a una emergencia física inmediata que no solo han posibilitado un estado físico óptimo del gladiador para la batalla, sino que también han facilitado su recuperación.

En una situación aguda como la del gladiador en el Coliseo, la energía se moviliza rápidamente para que los músculos tengan los recursos metabólicos necesarios de manera inmediata. De este modo se evita que se continúe almacenando. También aumenta la frecuencia respiratoria, se aceleran los latidos del corazón y aumenta la presión sanguínea para posibilitar un transporte rápido de oxígeno y de nutrientes. Del mismo modo, la percepción del dolor queda notablemente reducida, los sentidos se agudizan y mejora

la atención y la capacidad para almacenar información. Ante una emergencia parecida, todos los procesos que suponen un gasto energético innecesario se suprimen. Por este motivo la digestión del gladiador queda paralizada.

Si la situación de estrés se mantuviera, los efectos sobre el organismo serían una disminución de la actividad reproductora, el cese del crecimiento y el debilitamiento del sistema inmunitario, como sucede en el caso de Óscar.

Imaginad qué sucedería si viviéramos en un estado de emergencia permanente: las reservas energéticas disminuirían y aumentaría el riesgo de desarrollar enfermedades; tendríamos dificultades para activar procesos de recuperación tisular e incluso correríamos el riesgo de inhibir el crecimiento; tendríamos más probabilidades de sufrir hipertensión, aterosclerosis y daños en el sistema cardiovascular; disminuiría el impulso sexual; aumentaría el riesgo de sufrir trastornos gastrointestinales; nuestro sueño y nuestro estado de ánimo se verían afectados; el sistema inmunitario dejaría de funcionar correctamente, y ciertas regiones del cerebro se verían alteradas. Queda claro, pues, que la respuesta de estrés, si se activa de manera crónica, o si no se puede desactivar cuando desaparece el agente estresante, puede suponer graves problemas de salud.

Ante la evidente complejidad de la respuesta de estrés, podemos cuestionarnos cómo es posible que pueda afectar a la salud, y el hecho de que lo haga en

función de aspectos como el tipo de agente que desencadena la respuesta, la duración de la situación de estrés, la capacidad de reacción que muestra la persona, la percepción de control que se tiene de la situación, la predictibilidad del agente estresante, el apoyo social del que se dispone, etcétera.

Agentes estresantes

Antes de empezar a dilucidar lo que constituye el núcleo del estrés nos detendremos en los estímulos que lo producen: los agentes estresantes. Supongamos que un pequeño capibara (*Hydrochoerus hydrochaeris*) pasta en los Llanos de Venezuela. De repente advierte la presencia de una anaconda verde (*Eunectes Murinus*). El capibara se mantiene inmóvil mientras el corazón le late desbocado. La anaconda es un agente estresante de tipo físico que se ha presentado de forma aguda. Y ahora pongámonos en la piel de la anaconda. Supongamos que entramos en la época de sequía y la anaconda se desplaza kilómetros buscando agua y finalmente intenta sobrevivir enterrándose en un lodazal. Si las lluvias no llegan, el lodo se secará y pondrá en riesgo su vida. La sequía para la anaconda es un agente estresante físico que se ha presentado de forma sostenida (crónica).

En ambos casos, la respuesta de estrés ayuda a adaptarse a una situación con unas demandas espe-

cíficas. En el caso del capibara, su organismo se prepara para evitar el potencial peligro que asoma la cabeza entre las aguas de los Llanos. En el caso de la anaconda, sus respuestas conductuales y metabólicas la llevan a buscar entornos más húmedos y a economizar sus recursos.

Ahora bien, existen otros tipos de agentes estresantes: los de naturaleza psicológica y social. Volvamos al ejemplo de Óscar; el hecho de haber sido sometido durante un tiempo sostenido a agentes estresantes de esta índole ha comprometido su capacidad para hacer frente a la situación y ha afectado a su estado de salud.

Podríamos definir *a priori* un agente estresante como el estímulo físico, psicológico o social que es capaz de alterar el equilibrio de un organismo. Así, la respuesta de estrés sería el intento del organismo por restablecerlo. Sin embargo, el caso no resulta tan sencillo. En primer lugar, es muy complicado delimitar los agentes estresantes en las categorías que hemos mencionado. Un estímulo puede ser de naturaleza física y provocar alteraciones en la dinámica social de alguien, o viceversa: el estrés social puede provocar problemas físicos. Otro aspecto que esta definición no recoge es la duración, el tiempo que el agente estresante ha estado presente: ¿se trata de un agente agudo o de uno de presencia sostenida?, ¿se ha cronificado? Además, ¿la respuesta de estrés solo se da en presencia del agente?, ¿puede que la respuesta de estrés se active de forma anticipatoria?

También podríamos cuestionarnos qué es exactamente una alteración del equilibrio. Walter Cannon hablaba de homeostasis para referirse a los procesos que se activan para mantener estable el medio interno del organismo ante los estímulos que puedan desequilibrarlo. El principal problema de implementar el concepto de homeostasis en el contexto del estrés es que parte del hecho de que algo tiene que dejar de funcionar para corregirlo, y esto impide la anticipación. Autores como Sterling, Eyer y McEwen prefieren hablar de alostasis, término que permite considerar la expectativa del agente estresante y la aparición de diferentes componentes de la respuesta para restablecer el equilibrio.

En definitiva, la respuesta de estrés es el intento del organismo de restablecer el equilibrio alostático y de adaptarse a unas situaciones biológicas, psicológicas o sociales que pueden provocar alteraciones de diferentes sistemas del organismo y trastornos cognitivos y perceptivos. La respuesta de estrés puede ponerse marcha no solamente ante una lesión física o psicológica, sino también ante su expectativa, y esto puede afectar al rendimiento de la persona y su estado general de salud.

La respuesta de estrés puede modularse por todo un conjunto de variables cognitivas y personales del sujeto, y también por factores de ámbito social. Desde un punto de vista adaptativo, el estrés permite la movilización inmediata de las reservas energéticas del organismo e inhibe los sistemas fisiológicos que

no tienen la finalidad inmediata de la supervivencia del sujeto, hecho que, además a largo plazo, posibilita un ahorro de energía.

LA RESPUESTA DE ESTRÉS

«Conciencia del tiempo es igual a estrés y agotamiento corporal y emocional». Shirley MacLaine.

La unidad estructural y funcional del cerebro son las neuronas y las células gliales. Se calcula que existen alrededor de 100 billones de neuronas y unas diez veces más de células gliales. Las neuronas son unas células especializadas que reciben, procesan y transmiten la información con especificidad y exactitud, y permiten la comunicación entre diferentes circuitos y sistemas. El cerebro recibe, integra y procesa la información y envía diferentes señales para regular múltiples funciones del organismo, desde la puesta en marcha de la propia conducta hasta la regulación de diferentes mecanismos de mantenimiento del medio interno y de control hormonal. El sistema nervioso no solo establece un puente de unión entre la información proveniente del entorno y la respuesta que el organismo realiza para adecuarse a las de-

mandas cambiantes del medio, sino que nos convierte en lo que somos, subyace a nuestras emociones, a la resolución de problemas, a la inteligencia, al pensamiento, a capacidades tan humanas como el lenguaje, la atención o los mecanismos de aprendizaje y memoria. Los cambios que encontramos en un cerebro adulto parece que dependen fundamentalmente de modificaciones en las conexiones que establecen las neuronas entre sí (denominadas conexiones sinápticas). Nuestro cerebro es más complejo que una galaxia repleta de estrellas: se considera que en un cerebro humano adulto hay entre 100 y 500 trillones de conexiones. Las células gliales se encargan sobre todo de regular el ambiente interno del sistema nervioso y de ayudar en los procesos de comunicación entre las neuronas. De entrada podemos decir que se trata de células que constituyen el principal soporte estructural de las neuronas, participan activamente durante los procesos de desarrollo y formación del cerebro, parecen ejercer un papel importante en la aportación metabólica de las neuronas a través de la circulación sanguínea, participan en los mecanismos de defensa inmunológica y en los procesos de reparación y regeneración nerviosa después de una lesión, participan en el mantenimiento del equilibrio químico en el interior del cerebro, separan y aíslan las células nerviosas, recubren partes de estas para acelerar los procesos de comunicación neuronal, etcétera. La interacción entre células gliales y neuronas puede resultar importante para el procesamiento de la infor-

mación en el cerebro. En los últimos años ha habido un aumento notable de evidencias experimentales que han relacionado las células gliales con la maquinaria implicada en los procesos de transmisión sináptica e incluso en los procesos de plasticidad cerebral.

En el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal) hay una serie de redes funcionales que regulan el equilibrio interno del organismo para que se pueda adaptar a un medio fundamentalmente cambiante que exige flexibilidad en las respuestas fisiológicas y conductuales. En esta función intervienen principalmente dos sistemas más: el sistema nervioso autónomo y el sistema neuroendocrino. Para poder entender la fisiología de la respuesta de estrés nos centraremos en estos sistemas.

Macarrones a la boloñesa y perros rabiosos

El sistema nervioso autónomo está implicado en la regulación interna del cuerpo: establece un equilibrio entre la respuesta de los órganos internos, las glándulas y la musculatura. En el sistema nervioso autónomo encontramos proyecciones de neuronas que llevan información aferente (de entrada) hacia el sistema nervioso central, y también neuronas que envían proyecciones eferentes (de salida) hacia la periferia.

Por un lado, las aferentes llevan información sobre los diferentes órganos internos al sistema nervioso central, y, por otro, las eferentes envían información a las diferentes glándulas, a la musculatura cardíaca, a la musculatura lisa de la piel (musculatura que inerva los folículos pilosos), a la musculatura lisa de los ojos (que regula la acomodación del cristalino y la dilatación y contracción de la pupila), a la musculatura lisa de los vasos sanguíneos y a la musculatura lisa de las paredes de los órganos internos (el tracto gastrointestinal, el hígado, el páncreas, el sistema respiratorio, los órganos reproductores, la vejiga, etcétera). Estas proyecciones eferentes se organizan en dos ramas diferenciadas: la rama simpática y la rama parasimpática.

El esquema funcional y anatómico de la regulación del sistema nervioso autónomo puede resumirse en un conjunto de interacciones entre los niveles central y periférico. A nivel central existen una serie de estructuras que regulan el equilibrio interno. Prácticamente toda la información procedente de estas áreas y núcleos se integra en el hipotálamo (una pequeña estructura situada en la base de nuestros cerebros). Del hipotálamo salen conexiones directas e indirectas hacia la médula espinal y el tronco del cerebro (también conocido como tronco encefálico). A partir de este nivel, las neuronas, cuyo soma se localiza en el sistema nervioso central, envían sus proyecciones fuera de este para establecer conexión con los

ganglios autónomos (agrupación de cuerpos de neuronas ubicados, ya, en el sistema nervioso periférico).

La conexión (sinapsis) entre la neurona procedente del sistema nervioso central (denominada neurona preganglionar) y la neurona que inervará el tejido diana (neurona posganglionar) se da en el ganglio. En el caso del sistema nervioso simpático, la mayoría de los ganglios se encuentran muy cerca de la médula espinal, formando la cadena denominada paravertebral. En el sistema nervioso parasimpático los ganglios se pueden localizar muy cerca del tejido diana o incluso dentro de él. Este esquema sirve para prácticamente todo el componente eferente autonómico, excepto para las proyecciones que inervan la glándula suprarrenal (una glándula ubicada por encima de los riñones), puesto que en este caso se trata de la neurona preganglionar y no de la posganglionar, la que establece la conexión. Neuroquímicamente, las neuronas preganglionares simpáticas y parasimpáticas y las neuronas posganglionares parasimpáticas liberan una sustancia neurotransmisora denominada acetilcolina, mientras que las neuronas posganglionares simpáticas secretan noradrenalina. Las células de la médula de la glándula suprarrenal inervadas por las neuronas simpáticas liberan adrenalina a la sangre.

Funcionalmente, las dos ramas del sistema nervioso autónomo (la simpática y la parasimpática) ejercen una regulación antagónica u opuesta de los órganos y tejidos diana. Resumiéndolo: mientras que el sistema nervioso simpático permite la rápida mo-

vilización de los recursos energéticos para hacer frente a una posible amenaza para el organismo, una situación estresante o una carencia determinada, el sistema nervioso parasimpático se encarga de regular aquellos mecanismos que nos permiten conservar nuestros recursos.

Imaginemos dos situaciones contrarias: en la primera, estamos cómodamente sentados en nuestra butaca preferida, después de haber cenado macarrones a la boloñesa, viendo una comedia en la televisión; en la segunda, salimos tarde de trabajar, perdemos el último metro y, de camino hacia casa, tropezamos con un perro que ladra en un callejón estrecho y que nos hace correr hasta el final de la calle antes de llegar al portal del edificio donde vivimos.

En la primera situación, el sistema nervioso parasimpático es el responsable de los procesos fisiológicos que se ponen en marcha con un carácter reparador, asociados al estado de reposo y a la conservación de los recursos del organismo. En la segunda situación se dan unos cambios internos rápidos en respuesta al estrés que supone la aparición del perro. Estos cambios se producen como consecuencia de la activación del sistema simpático adrenomedular, que provoca un aumento de la irrigación sanguínea a los órganos que deben responder con rapidez y facilita una serie de cambios fisiológicos que preparan al organismo para reaccionar ante la situación.

Una glándula maestra

Se podría decir que el cerebro es la verdadera glándula maestra de nuestro cuerpo, dado que es el principal órgano que regula la secreción endocrina. Dentro del cerebro, el hipotálamo cobra una especial importancia. Este, por medio de sus conexiones con la glándula pituitaria, también denominada hipófisis, ejerce un papel clave en el control de la secreción neuroendocrina. Durante la respuesta de estrés, algunas de las conexiones entre el hipotálamo, la glándula pituitaria y otras glándulas periféricas se activan, mientras que otras se inhiben.

La respuesta

En la respuesta de estrés tienen lugar cambios a corto plazo (cambios rápidos) y cambios que se mantendrán en el tiempo; esto implica la actuación coordinada de dos sistemas fundamentales: el sistema nervioso autónomo y el sistema neuroendocrino.

Los cambios autonómicos en respuesta al estrés se producen como consecuencia de la activación del sistema simpático adrenomedular, lo que provoca un aumento de la irrigación sanguínea a los órganos que necesitan responder con rapidez ante la situación estresante (como el corazón, los músculos o el cerebro) y genera una serie de cambios fisiológicos generales.

Ante un estímulo estresante, la rama simpática del sistema nervioso autónomo aumenta la secreción de noradrenalina y estimula directamente la médula de la glándula suprarrenal a fin de que segregue adrenalina, lo que proporciona una rápida movilización de energía para afrontar la situación.

Si el estrés se mantiene durante cierto tiempo, el sistema simpático mantiene una actividad elevada, y esto puede desencadenar varios efectos metabólicos y fisiológicos: aumento de la frecuencia y la fuerza del latido cardíaco, contracción del bazo, vasoconstricción esplénica, aumento del número de eritrocitos circulantes, liberación hepática de azúcar almacenado hacia la musculatura, aumento de glucemia, redistribución de la sangre que circula por la piel y las vísceras, incremento de la capacidad respiratoria y dilatación bronquial, dilatación de la pupila, aumento de la coagulabilidad de la sangre, aumento de los linfocitos circulantes, inhibición de la segregación de insulina y estimulación de la secreción de glucagón al páncreas.

Los cambios neuroendocrinos en respuesta al estrés se producen como consecuencia de la activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA). La activación de este eje tiene como resultado la producción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y arginina vasopresina (AVP). Ambos péptidos se liberan en el torrente sanguíneo (eminencia mediana) y estimulan la producción y secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) desde la región ante-

rior de la hipófisis (también conocida como adenohipófisis). La ACTH estimula la síntesis y liberación de glucocorticoides por parte de las células de la corteza de la glándula suprarrenal (cortisol en humanos, corticosterona en otras especies de animales, como en el caso de las ratas).

El control normativo adecuado del eje HPA es vital para la salud y la supervivencia, y se consigue mediante mecanismos de retroalimentación negativa que impliquen acciones rápidas y genómicas de los glucocorticoides en la hipófisis y en otras zonas del cerebro, incluyendo el hipocampo y una zona de la corteza (la corteza prefrontal). Los glucocorticoides tienen un papel destacado en distintos mecanismos implicados en los efectos del estrés sobre el cerebro y el comportamiento. Debido a su naturaleza, estas hormonas pueden entrar fácilmente en el cerebro y en las células; pasan libremente a través de las membranas celulares y pueden unirse a dos tipos de receptores de corticosteroides intracelulares: el receptor de mineralocorticoides (MR) y el receptor de glucocorticoides (GR).

La reactividad del eje HPA en el estrés queda determinada en parte por la capacidad de estos glucocorticoides para regular la liberación de CRH y de ACTH al unirse a los receptores MR y GR. Los bucles de retroalimentación que inactiven el eje y lo vuelven a un punto homeostático se controlan a varios niveles: desde la glándula suprarrenal hasta el hipotálamo y otras regiones cerebrales como el hipo-

campo y la corteza prefrontal. Al contrario, la amígdala (una estructura situada en el interior del lóbulo temporal) activa el eje HPA para potenciar la respuesta endocrina al estrés. Las neuronas del hipocampo presentan una densidad muy alta de receptores de corticosteroides (tanto MR como GR), y en algunos núcleos de la amígdala y de la corteza prefrontal también aparecen niveles de GR que van de moderados a altos.

En respuesta al estrés, los glucocorticoides refuerzan las acciones del sistema nervioso simpático sobre el sistema circulatorio y contribuyen a mantener los niveles de glucosa a la sangre. También facilitan la disponibilidad de grasas como fuente de energía. Por ejemplo, estas hormonas generan una inhibición del almacenamiento de glucosa en los tejidos periféricos (por medio de la inhibición de la secreción de insulina e incrementando la secreción de glucagón), estimulan la formación de glucosa a partir del hígado y provocan un aumento de aminoácidos en la sangre para generar nueva glucosa y reparar los tejidos dañados.

Entre otras acciones, una secreción prolongada de glucocorticoides inhibe los procesos inflamatorios que ayudan al organismo a reducir el daño en los tejidos en caso de lesiones; reduce la respuesta del sistema inmunitario y, por lo tanto, disminuye la resistencia a la infección; retrasa el crecimiento de nuevo tejido en torno a una herida, y suprime la se-

creción de hormonas sexuales y altera el crecimiento corporal.

Además de estos dos sistemas fundamentales (el sistema nervioso autónomo y el sistema neuroendocrino), en la respuesta al estrés también participan algunos componentes de los sistemas metabólico e inmunitario, por ejemplo las citocinas inflamatorias y otras hormonas metabólicas. Tanto el sistema nervioso simpático como algunos componentes de los sistemas metabólico e inmunitario afectan a la actividad del eje HPA y pueden modificar su papel funcional. Por este motivo, los cuatro sistemas estarían implicados en los cambios patofisiológicos que se dan en respuesta al estrés crónico.

Si hablamos de tiempo, la adrenalina actúa en cuestión de segundos, mientras que los glucocorticoides pueden prolongar su actividad durante minutos y horas. Por este motivo, los glucocorticoides pueden participar tanto en la respuesta de estrés como en los procesos de recuperación que tienen lugar cuando desaparece el agente estresante. Hoy sabemos que no todos los agentes estresantes producen los mismos patrones fisiológicos de respuesta de estrés: la velocidad, la magnitud y el patrón en la liberación de una hormona puede variar en relación con el agente estresante.

ESTRÉS Y ENFERMEDAD

«No solo de pan vive el hombre. El amor es una emoción que no hay que alimentar con biberón o cuchara». Harry Harlow.

Podemos decir que el estrés es una respuesta adaptativa de nuestro organismo destinada a movilizar recursos energéticos, a corto o a largo plazo, para dar una respuesta a una demanda del medio. Sin embargo, los recursos energéticos son limitados. De este modo, si es necesaria una respuesta sostenida en el tiempo, lo que hace el estrés a largo plazo es «apagar» sistemas que requieren mucho gasto energético y no son necesarios para esta demanda del entorno: nuestro sistema de defensa contra la infección, la respuesta sexual, el crecimiento, etcétera. Imaginemos la siguiente situación: en nuestro trabajo hacemos muchas más horas de las que nos toca por contrato y, por si fuera poco, este mes debemos poner en marcha un proyecto que consumirá toda nuestra atención y nuestras energías. Nos angustiamos y nos preocupa-

mos por que el proyecto se desarrolle adecuadamente.

Este tipo de situación nos demanda mucha energía durante un tiempo considerable, de modo que nuestro sistema de estrés a largo plazo se activa y empieza a responder con la liberación de cortisol. Esta hormona moviliza los recursos energéticos y los destina a los sistemas que utilizamos para llevar a cabo el proyecto (es decir, aquellos que se encuentran activos de manera continua), en detrimento de otros sistemas que, a pesar de ser también necesarios para nuestra supervivencia, no son fundamentales para la tarea. Una situación de esta índole puede disminuir nuestra respuesta sexual, deprimir nuestro sistema inmunitario y facilitar que caigamos enfermos.

El estrés depende no solo de los parámetros físicos de la estimulación ambiental, sino sobre todo de cómo el organismo percibe estos estímulos y cómo reacciona ante ellos. Por ejemplo, muchas personas sienten ansiedad al hablar en público, pero otros pueden disfrutar haciéndolo. Debemos tener en cuenta que no hay un único estado fisiológico que sea específico del estrés. Está ampliamente aceptado que niveles elevados de glucocorticoides (en especial el cortisol) es un indicador del estado de estrés, pero aun así muchas actividades agradables como comer, hacer ejercicio o el sexo aumentan los niveles de estas hormonas.

Por otro lado, la percepción de control que tenemos del agente que produce el estrés parece tener una

profunda influencia en el impacto de una experiencia aversiva sobre la conducta y la fisiología de un organismo. Dos animales expuestos a los mismos niveles de una descarga eléctrica pueden intentar evitar el estímulo estresante, pero la experiencia puede tener efectos muy diferentes sobre su respuesta fisiológica y conductual. Esta respuesta dependerá de si el animal tiene o no algún tipo de control sobre la descarga. El elemento de control (y de predictibilidad, muy relacionada con el control) modula la magnitud de la respuesta de estrés y la posibilidad de que este estrés genere secuelas conductuales y fisiológicas.

Para que el estrés tenga consecuencias sobre la salud, la experiencia deberá ser percibida como aversiva. Dicho de otro modo: si el sujeto pudiera, evitaría lo que lo estresa, o intentaría atenuar la intensidad. Además, el estrés requiere una alta excitabilidad cerebral. Esta excitabilidad aumenta tanto en actividades aversivas como en actividades agradables. Por ejemplo, hablar en público suele producir este tipo de respuesta en el cerebro y, sin embargo, solo para algunas personas resulta aversivo y estresante.

Desde los estudios de Seyle, numerosas evidencias experimentales han relacionado el estrés con varios procesos patológicos. Por ejemplo, en 1953 Cohen y sus colaboradores mostraron que personas sometidas a estrés crónico (como, por ejemplo, los supervivientes de campos de concentración) presentaban más problemas de salud durante su vida que otras personas de la misma edad y situación socio-

económica que no habían pasado por circunstancias crónicas estresantes.

La medicina ha avanzado a pasos de gigante y el concepto de enfermedad ha cambiado en los últimos años. Actualmente podemos decir que las patologías más frecuentes en nuestra sociedad son aquellas que generan un daño acumulativo e interrumpido, como las enfermedades neurodegenerativas y cerebrovasculares, la obesidad, la diabetes, las patologías cardíacas y el cáncer. El efecto que este tipo de enfermedades puede tener sobre la persona depende de diferentes factores, como la genética, la bioquímica y la fisiología de la persona, e incluso de los patrones de personalidad que muestre y de cómo es capaz de afrontar el estrés emocional y social.

En los siguientes apartados analizaremos el papel del estrés en el grado de vulnerabilidad a la enfermedad. Primero analizaremos dos ejemplos del reino animal en los que parece que las hormonas del estrés están vinculadas a un programa de muerte programada, y después describiremos algunas de las secuelas que el estrés puede provocar en el estado general de salud del ser humano.

El salmón del Pacífico y los ratones australianos

Tanto en modelos animales como en el ser humano se han encontrado importantes diferencias en la liberación de glucocorticoides en estado de reposo. En la vejez hay tendencia a presentar un nivel elevado de glucocorticoides en la sangre. Con la edad, una de las estructuras cerebrales que queda peor parada es el hipocampo. Cuantas menos neuronas en el hipocampo, menos receptores a los cuales se pueda unir el cortisol para inhibir la liberación de ACTH por parte de la hipófisis, lo que deriva en un aumento en sangre de glucocorticoides. Además, estas sustancias pueden destruir las neuronas del hipocampo, con lo que se deteriora todavía más el sistema de control del eje endocrino y se acelera el proceso de envejecimiento. Es el pez que se muerde la cola.

Hablando de peces, examinemos un caso curioso: el caso del salmón del Pacífico. Los salmones nacen al principio de un río y nadan hacia su desembocadura para vivir en agua salada. Cuando maduran sexualmente, remontan el río que los vio nacer para desovar en su parte alta y después morir. Numerosas evidencias sugieren que la mortalidad posterior al hecho de desovar constituye una «muerte programada» debida a los mortíferos efectos de un nivel excesivo de glucocorticoides.

En los años sesenta, Robertson y Wexler relacionaron los altos niveles de cortisol en los salmones

maduros con la importante degeneración en diferentes órganos y glándulas del animal. Se demostró que este efecto también aparecía cuando se administraba de forma exógena cortisol a salmones inmaduros. Extrapolando los resultados, estas observaciones indican que los niveles excesivos de glucocorticoides pueden inducir a una degeneración sistémica general, lo que implica, en última instancia, una muerte programada. Además, en el año 2000 se descubrió que los cerebros de los salmones mostraban importantes acumulaciones de una proteína característica de la enfermedad de Alzheimer: la proteína beta-amiloide.

A principios de los años ochenta, Bradley, McDonald y Lee establecieron una relación entre el estrés y la mortalidad de los pequeños ratones marsupiales de Australia. Demostraron que el aumento en la concentración de glucocorticoides en sangre provocaba inmunosupresión y la muerte de los machos después de la cópula. En 1986, estos mismos autores pusieron de manifiesto que este efecto se debía a un deterioro en el control de la retroalimentación negativa de la secreción de la ACTH, lo que provocaba un incremento desmesurado de la concentración de plasma de glucocorticoides, que tenía unos efectos inmunosupresores muy fuertes, responsables de la muerte de los animales.

Azucar, *castrati*, enanos y mucha dosis de amor

La afección y el amor de una madre hacia las crías pueden resultar factores esenciales para el bienestar biológico y psicológico, y pueden anteponerse incluso a los alimentos. Vamos, en primer lugar, a examinar qué es lo que sucede cuando ingerimos los alimentos y movilizamos la energía ante un agente estresante, y después continuaremos con el amor.

Cuando ingerimos los alimentos, los nutrientes son almacenados y movilizados (cuando la energía es necesaria) de manera diferencial. Las proteínas se almacenan como tales; sin embargo, ante una situación estresante son movilizadas como aminoácidos; el almidón, los azúcares y otros carbohidratos son almacenados como glucógeno en los músculos y el hígado, pero se movilizan en forma de glucosa ante una situación de emergencia; las grasas se almacenan como triglicéridos, pero ante la respuesta de estrés se movilizan como ácidos grasos y otros compuestos. La mayor parte de las reservas energéticas del cuerpo se almacena como grasas (triglicéridos), y una pequeña cantidad lo hará como glucógeno o proteínas. Es conveniente considerar que un gramo de grasa es capaz de almacenar el doble de energía que un gramo de glucógeno.

En una situación de estrés, los glucocorticoides, el glucógeno y la adrenalina estimulan la conversión de los triglicéridos en ácidos grasos libres. Así, los glucocorticoides ayudan a convertir las proteínas de los

músculos inactivos en aminoácidos. De este modo, tanto los aminoácidos como los ácidos grasos llegan al hígado, lugar donde finalmente serán transformados en glucosa por medio del proceso de gluconeogénesis. La glucosa almacenada al hígado en forma de glucógeno también se convierte en glucosa.

Durante el estrés se inhibe la secreción de insulina, dado que esta hormona estimula el almacenamiento de los ácidos grasos como triglicéridos y de los aminoácidos como proteínas. Sin embargo, siempre puede quedar insulina en circulación, y por ello los glucocorticoides inhiben el transporte de los nutrientes a las células adiposas, contrarrestando el posible efecto de la insulina. Todo este sistema metabólico de respuesta también bloquea la absorción de nutrientes por parte de los músculos, al menos de aquellos que están en reposo y no son requeridos para la respuesta a la situación de estrés.

Todos estos mecanismos funcionan maravillosamente bien cuando debemos movilizar cantidades ingentes de energía para dar una respuesta puntual. Pero ¿qué sucedería si constantemente operáramos de esta manera? Sencillamente facilitaríamos una resistencia a la insulina. Esta dejaría de funcionar correctamente y el riesgo de sufrir diabetes aumentaría. Nuestro estilo de vida nos ha llevado a una situación en la que la diabetes se ha convertido en una enfermedad crítica.

Y otra cuestión: ¿qué es lo que sucede durante el crecimiento? En primer lugar, es necesario tener pre-

sente que el proceso de crecimiento requiere energía. En este sentido, varias hormonas tienen la función de movilizar la energía y los materiales necesarios para la expansión del cuerpo. El hipotálamo libera, por medio de la hipófisis anterior (también denominada adenohipófisis), dos hormonas que regulan la secreción de la hormona del crecimiento (GH): la hormona liberadora de la GH (GHRH) y la somatostatina, o también hormona denominada inhibidora de la GH. La fluctuación normal del nivel de GH depende de la integración de las señales cerebrales de estimulación por parte de la GHRH con las señales de inhibición por parte de la somatostatina.

La GH controla el proceso de crecimiento, actuando directamente sobre las células del cuerpo y activando la secreción de somatomedinas para que fomenten la división celular. Las hormonas tiroideas (T3 y T4) activan la secreción de GH y hacen más sensibles los huesos ante la acción de las somatomedinas. Los estrógenos contribuyen al crecimiento de los huesos largos y aumentan la secreción de GH. La testosterona, del mismo modo que el estradiolo, facilita el crecimiento de los huesos largos y potencia el crecimiento muscular. A partir de la adolescencia es cuando dejamos de crecer, dado que los extremos de los huesos largos se acoplan y se empiezan a unir. No obstante, se ha podido comprobar que la administración de testosterona durante la adolescencia reduce la estatura y su ausencia la aumenta.

Los *castrati* eran niños que habían demostrado sus dotes especiales para el canto y que en la Italia de los siglos XVII y XVIII eran sometidos a una extirpación del tejido testicular para preservar su voz (de soprano, mezzosoprano o contralto). Los *castrati* se ganaron una gran reputación y fama, y llegaban a cobrar cantidades ingentes de dinero por sus obras. Estos cantantes de ópera castrados, además de por su voz, eran conocidos por su forma corporal: tenían el tronco prolongado y largo y los miembros muy desarrollados.

¿El estrés puede afectar al crecimiento? Para contestar a esta pregunta, debemos intentar entender qué sucede con la GH en una situación de estrés. Al principio de la respuesta de estrés se elevan los niveles de la GH, dado que esta hormona puede contribuir a la movilización de energía, y esto, en un escenario de emergencia, es adaptativo. Aun así, el organismo solo puede utilizar la GH durante cierto periodo para movilizar la energía sin potenciar el crecimiento y la división celular; por este motivo, los niveles de la GH se reducen cuando la respuesta de estrés perdura, dado que lo que se quiere es minimizar el gasto energético y movilizar y utilizar la energía para los órganos implicados en la reacción al agente estresante.

En definitiva, al principio de la respuesta de estrés, tener los niveles adecuados de GH es adaptativo: ayuda a movilizar la energía sin potenciar el crecimiento y los procesos de recuperación tisular a largo plazo. Sin embargo, cuando el agente estresante

perdura en el tiempo, los niveles de la GH se reducen de manera contundente y el crecimiento se puede ver afectado. Un ejemplo de esto es un estudio llevado a cabo en dos orfanatos estatales alemanes después de la Segunda Guerra Mundial, que demostró que los niños cuidados con afecto tenían un índice de crecimiento muy superior que el de los niños que no lo recibieron.

Este estudio nos muestra que la atención que un niño recibe es importante para su desarrollo normal. Varios trabajos con ratas y otros animales han demostrado que la privación maternal provoca modificaciones a largo plazo en los animales: ante la presencia de un agente estresante liberan más cantidad de glucocorticoides que otros animales y presentan una peor recuperación cuando el agente estresante ha desaparecido. Además, un estudio de 2003 demostró que el aislamiento social llevado a cabo en crías de rata disminuía el nacimiento de nuevas neuronas.

El panorama no parece muy alentador: una respuesta más intensa al estrés cuando se es adulto y un número menor de neuronas. ¿La situación podría ser más grave? Una historia llevada al extremo es la que sucedió en la corte del rey Federico II de Sicilia. Este rey era un investigador pertinaz y, dado que era el rey, sus intereses científicos no debían ser aprobados por ningún comité de ética antes de ser sometidos a comprobación empírica. Intrigado por la lengua originaria del hombre, el rey pensó que el contacto con otros seres humanos es lo que hace que un neona-

to aprenda una lengua; entonces encerró a un grupo de niños y solo se encargó de satisfacer sus necesidades nutricionales y físicas elementales. No sabremos si estos niños llegaron a hablar algo, dado que todos murieron. ¿Si privamos de las caricias a un neonato, este puede llegar a morir? ¿Tan importantes son?

Un trabajo de Tiffany Field publicado en los años ochenta intentó analizar los efectos del contacto físico en bebés prematuros. El estudio mostró que los neonatos sometidos a sesiones de estimulación táctil de cuerpo crecían significativamente más y mostraban un desarrollo más rápido y una conducta más activa. Las investigaciones llevadas a cabo en animales han obtenido conclusiones muy parecidas. La estimulación táctil hace que las crías presenten unos niveles de GH adecuados.

En los años cincuenta, Harry Harlow, un investigador de la Universidad de Wisconsin, llevó a cabo una serie de investigaciones en primates no humanos que hoy en día no podrían hacerse por cuestiones éticas. Harlow quería estudiar qué era más importante para una cría de mono: que le proporcionaran alimentación o que le facilitaran contacto físico. Para hacerlo, crió monos rhesus en un contexto de aislamiento social y comprobó las preferencias que los animales mostraban ante dos «madres» artificiales: las dos presentaban una cabeza parecida, a imitación de la de una hembra, pero una de las «madres» de pega tenía el tronco de rejilla metálica y la otra de felpa. La «madre» metálica tenía un dispositivo a modo de

biberón mediante el cual podía proporcionar leche a la cría, mientras que la de felpa no tenía dispositivo para suministrar alimento. ¿Cuál fue la «madre» preferida por las crías de mono? Las crías eligieron a la «madre» de felpa.

Trabajos posteriores han mostrado que una separación prolongada de las madres aumenta el riesgo de sufrir depresión en la edad adulta. Numerosos datos señalan la influencia que tienen las relaciones sociales en la esperanza de vida. Cuando hablamos de la esperanza de vida de alguien, inmediatamente pensamos en la cantidad de deporte que realiza este individuo, si es obeso o si sufre hipertensión, si fuma o si tiene problemas de azúcar. No nos pasa por la cabeza que sus relaciones sociales puedan aumentar su esperanza de vida.

Sin embargo, los datos de diferentes estudios van en esta dirección: personas con un número menor de relaciones sociales tienen más probabilidades de morir que aquellas que disfrutaban de numerosas relaciones. En este sentido, se ha podido comprobar que mujeres con cáncer de mama y con pocas relaciones sociales presentan una menor reactividad en uno de los componentes del sistema inmunitario encargado del control tumoral. Del mismo modo, enfermos de sida aislados socialmente desarrollan una reducción importante de un tipo específico de linfocitos. Todos estos datos ponen de manifiesto el gran valor de las relaciones sociales en la edad adulta y la importancia

del contacto y del afecto en las primeras etapas del desarrollo, por encima, incluso, de la alimentación.

No obstante, la nutrición también tiene su importancia. Supongamos que estamos en 1938, en plena Guerra Civil española. Una mujer embarazada ha quedado aislada en un pequeño pueblo con su madre anciana y sus dos hijos, de tres y seis años. Su marido ha muerto en combate y ella debe hacerse cargo de todo en un contexto terriblemente estresante. Hay hambre y el acceso a los alimentos es difícil. La mujer no puede ingerir las calorías necesarias y, por lo tanto, el feto en formación dentro de su vientre tampoco. ¿Qué sucede entonces? Si finalmente la mujer puede tenerlo, el neonato habrá desarrollado un sistema metabólico ahorrativo. El cerebro controla prácticamente la mayoría de las funciones del organismo y lo hace de una manera flexible y plástica para adaptarse tanto como pueda a las demandas cambiantes del medio en el que se encuentra. Mediante complejos mecanismos, el cerebro ayuda a configurar un sistema metabólico que no derroche: si los recursos son exiguos, entonces es adaptativo vivir con menos y evitar procesos «caros».

Hasta aquí todo parece muy adaptativo, pero ¿qué le pasará a este niño nacido en plena guerra civil cuando tenga acceso ilimitado a la comida? Supongamos que estamos a comienzos de los años noventa y que nuestro niño tiene 56 años. Sin restricciones alimentarias, es probable que sufra obesidad, riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes.

Las hormonas del crecimiento también participan en la reparación del tejido óseo. La GH, las somatomedinas, la hormona paratiroidea y la vitamina D hacen que las partes viejas de los huesos se desintegren y se vayan renovando constantemente. Las hormonas del estrés alteran el tránsito de calcio e impiden la renovación ósea. Los glucocorticoides inhiben el crecimiento de huesos nuevos, dado que interrumpen la división de las células precursoras del hueso en sus extremos. Tal como hemos visto, durante el estrés a corto plazo se estimula la secreción de GH, dado que esta hormona facilita la descomposición de los nutrientes almacenados y contribuye a la movilización de energía. A largo plazo la secreción de GH se inhibe, dado que su función principal consiste en estimular el crecimiento, proceso que requiere mucho gasto energético. El estrés a largo plazo aumenta el riesgo de osteoporosis y puede causar atrofia esquelética.

Una patata en movimiento

Como respuesta al estrés, en el organismo se produce un aumento del gasto cardíaco y una redistribución del flujo sanguíneo, con objeto de preservar las funciones cerebrales y cardíacas y aumentar el riego sanguíneo a los músculos y al cerebro.

Volvamos a nuestro gladiador. Si en la contienda ha sufrido una herida, la hemorragia ha hecho que perdiera mucha sangre. Cuando perdemos mucha sangre, ¿qué puede hacer nuestro organismo para aumentar la presión sanguínea y poder así transportar el oxígeno y los nutrientes con rapidez a los músculos activos y al tejido nervioso? Para mantener constante el volumen de sangre se necesita agua. Gran parte del agua corporal se elimina por medio de la orina; entonces, el cerebro enviará la orden a los riñones de que detengan la formación de orina y el agua pueda ser reabsorbida por la sangre. La sustancia implicada en esta vía de señalización es una hormona liberada por la hipófisis posterior (neurohipófisis) en respuesta a la estimulación de las neuronas del hipotálamo. La sustancia en cuestión se denomina vasopresina, y además de aumentar la presión sanguínea bloquea el proceso de diuresis.

Supongamos que en una tienda de animales, un cliente toca un conejo enano de los que hay expuestos. El conejo, estresado por la manipulación, es probable que se orine encima. ¿Por qué debe perder esta cantidad de líquido si hemos visto que en una respuesta de estrés es adaptativo parar la eliminación? Resulta que la orina que ha perdido el conejo es orina que ya estaba en la vejiga, imposible de ser reabsorbida por la sangre. En este caso es un peso muerto que el conejo lleva encima. Deshacerse de este hace que se pueda mover más ligero. En definitiva, orinarse encima es una reacción adaptativa dado que nos

libera de un peso muerto, y esto, en situaciones de emergencia, puede facilitar nuestra huida. En el caso del ser humano, un hombre adulto tiene una capacidad vesical de unos 500 a 600 mililitros. Imaginad la de un antílope, y el problema que supone si es perseguido por una leona en pleno desierto de Serengeti.

¿Qué pasa cuando dejamos el conejo en su jaula, o cuando el antílope ha podido escapar de la leona? Cuando desaparece el agente estresante en cuestión, el sistema nervioso parasimpático se activa y hace disminuir el ritmo cardíaco, y poco a poco la respuesta va disminuyendo.

La respuesta de estrés hace que tanto el corazón como los vasos sanguíneos trabajen durante más tiempo, lo que aumenta el desgaste fisiológico. De hecho, con el estrés se produce un incremento en la fuerza motriz del flujo sanguíneo, y esto aumenta la probabilidad de aparición de pequeñas lesiones en los vasos si se mantiene esta respuesta a largo plazo. Las grasas, la glucosa y las células sanguíneas de coagulación (plaquetas) que circulan por la sangre se adhieren a la capa dañada del revestimiento interno de los vasos y los hacen más gruesos. De este modo, los vasos sanguíneos empiezan a obstruirse y, en consecuencia, disminuye el flujo de la sangre. Tanto la adrenalina como los glucocorticoides agravan la formación de estas obturaciones, denominadas placas arterioscleróticas. Ante una situación de estrés, el corazón consume más glucosa y oxígeno y, por lo tan-

to, necesita una vasodilatación; la presencia de placas arterioscleróticas provocará vasoconstricción.

Cada vez hay más evidencias de que el estrés crónico puede aumentar la probabilidad de sufrir enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, tanto la personalidad como la capacidad de enfrentarse al estrés pueden explicar la gran variabilidad de alteraciones sobre nuestra salud cardiovascular.

¿Problemas de estómago?

Como hemos visto anteriormente, durante la respuesta de estrés, el sistema nervioso simpático se activa y el parasimpático se inhibe —este último sería la rama del sistema nervioso autónomo mediador de la digestión—. Antes hemos hablado del rey Federico II de Sicilia y de su afán por someter a juicio algunos postulados y por comprobar empíricamente otros (con métodos que hoy en día serían motivo de encarcelamiento). Otro de los intereses de Federico II fueron los procesos digestivos. El rey quería comprobar si el estrés alteraba la digestión. Por eso proporcionó a dos presos, que tenían una constitución física similar, un suculento festín. A uno de ellos le permitió echar la siesta, mientras que al otro lo sometió a una persecución por los alrededores de la corte. Después hizo que abrieran a los presos para po-

der examinar su sistema digestivo: el preso que había echado la siesta había realizado mejor la digestión.

La respuesta de estrés disminuye el flujo sanguíneo que llega al estómago para poder suministrar oxígeno y glucosa a otras partes del cuerpo. Hay que tener presente que una úlcera es una lesión en la pared de un órgano; cuando esta lesión se produce en el estómago o en los órganos adyacentes, podemos hablar de úlceras pépticas. La respuesta de estrés afecta a la sobreproducción de ácido clorhídrico en el interior del sistema gastrointestinal y disminuye las defensas del estómago ante el efecto de este ácido sobre las células que constituyen sus paredes. Esto facilita que determinadas bacterias infecten y echen a perder las paredes del aparato digestivo.

En 1943 se publicó un trabajo que recogía las observaciones de Wolf y Wolff sobre un sujeto neoyorquino (Tom) que a los 9 años se quemó el esófago cuando comía sopa. Este sujeto se alimentaba introduciendo directamente la comida en el estómago mediante una fístula. Este accidente sirvió a Wolf y a Wolff para observar los cambios generados en la mucosa estomacal mientras Tom experimentaba diferentes estados emocionales. Con este estudio mostraron que las reacciones emocionales pueden repercutir sobre los cambios en los sistemas fisiológicos corporales. Partiendo de todos estos datos, inicialmente se pensó que el estrés era el principal factor para explicar la aparición de las úlceras gástricas. Sin embargo, hoy en día sabemos que detrás de estas en-

fermedades del sistema digestivo hay una bacteria, la *Helicobacter pylori*, a pesar de que la presencia de la bacteria no es suficiente para explicar la enfermedad. Algunos autores creen que el estrés podría ser un factor facilitador de la enfermedad.

Una visión general del sistema de defensa

El sistema inmunitario está formado por células y moléculas cuya reacción coordinada y agregada se pone en marcha ante estímulos intrusos. El sistema inmunitario tiene como función la protección del cuerpo contra las infecciones causadas por patógenos y, a la vez, tiene que mantener la tolerancia hacia los componentes del propio organismo. Por este motivo, este sistema ha desarrollado reacciones muy variadas para combatir los diferentes agentes agresores sin echar a perder las propias células. Estas reacciones conforman un mecanismo que denominamos respuesta inmunitaria. Es necesario tener presente que a pesar de que fisiológicamente el sistema inmunitario se encuentra orientado a responder contra microorganismos infecciosos, a veces diferentes moléculas de carácter patógeno pueden poner en marcha su respuesta, produciendo lo que hoy en día denominamos alergias.

En la respuesta inmunitaria podemos destacar dos mecanismos de defensa claramente diferenciados: la

inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. La primera se basa en una respuesta inespecífica a la lesión del tejido por parte de un organismo invasor, mediante la cual se incrementa la circulación sanguínea, se produce una respuesta inflamatoria y se intenta destruir el patógeno. Esta respuesta es muy rápida, tiene lugar de la misma forma cada vez que se repite una infección y se caracteriza por desarrollar un mecanismo inespecífico de reconocimiento del patógeno.

En la inmunidad adaptativa, por otro lado, se producen dos tipos de reacciones específicas: una generada por células y la otra dirigida químicamente. Se trata de una respuesta de acción lenta y cuenta con mecanismos muy específicos de reconocimiento del patógeno, con una extraordinaria capacidad de memoria inmunológica, de modo que la magnitud y la capacidad de respuesta aumenta con cada exposición al patógeno. Los responsables principales de este mecanismo de defensa son los linfocitos B y T.

La psiconeuroinmunología

La psiconeuroinmunología es la disciplina que estudia las interacciones entre el sistema nervioso, el sistema inmunitario y el sistema endocrino. Para hacerlo, uno de los aspectos que analiza es cómo los factores psicológicos pueden influir sobre el estado

general de salud de una persona. La psiconeuroinmunología se gestó gracias a tres factores desencadenantes: 1) Riley y colaboradores demostraron que el estrés psicológico en animales aumentaba la morbilidad y la mortalidad producidas por tumores inducidos experimentalmente; 2) varios estudios demostraron que el estrés y la ansiedad eran capaces de disminuir la respuesta del sistema inmunitario y de aumentar la probabilidad de sufrir enfermedades infecciosas, y 3) en los años ochenta, Robert Ader y Nicholas Cohen demostraron que la inmunodepresión puede convertirse en una respuesta condicionada.

Ader (1981) estaba investigando la aversión al gusto aplicando una droga que producía dolor de estómago a ratas que ingerían agua con sacarina. Las ratas desarrollaron aversión al sabor del agua edulcorada. Ader extinguió este acondicionamiento exponiendo a las ratas al agua con sacarina sin la droga, durante varios ensayos. Aproximadamente un mes después, algunos animales murieron, dado que la droga, además de producir dolor de estómago, generaba inmunosupresión. No obstante, una sola exposición a la droga en cuestión no podía producir tanta inmunosupresión para explicar la muerte de los animales. Lo que sucedió es que Ader consiguió condicionar la respuesta inmunitaria: la sola presencia de agua edulcorada era capaz de suprimir la respuesta inmune. ¿Cómo es posible?

El tejido inmunitario es sensible a muchas hormonas segregadas por la hipófisis bajo control neural.

Probablemente, uno de los ejemplos más claros de la influencia del sistema nervioso sobre el sistema inmunitario sea el paradigma de inmunosupresión condicionada. En 1982, Ader y Cohen estudiaron una especie de ratones que desarrollaban enfermedades espontáneas por medio de un mecanismo de hiperactividad inmune. Estos investigadores demostraron que mediante técnicas de condicionamiento clásico podían sustituir una droga inmunosupresora (para controlar este exceso de actividad inmunitaria) por un estímulo condicionado y modificar, de este modo, el sistema inmunitario de los animales.

Puede ser que prevalezca la idea de que el sistema inmunitario trabaja de manera autónoma e independiente. A pesar de esto, es una idea que debemos obviar, dado que este sistema establece relaciones funcionales con el sistema endocrino y el sistema nervioso, constituyéndose como una unidad general e integrada de defensa que hace posible, en último término, la adaptación del organismo a un entorno fundamentalmente cambiante. Hoy sabemos que el sistema inmunitario puede alterar la actividad de los sistemas nervioso y endocrino y que estos, a su vez, son capaces de modificar la actividad del sistema inmunitario. Hace cincuenta años no se conocía la existencia de ninguna vía de comunicación procedente del sistema inmunitario que fuera capaz de enviar algún tipo de señal al sistema neuroendocrino para modificar su funcionamiento. Trabajos de aquella época hacían pensar que debía existir alguna ruta de acceso,

dado que la activación del sistema inmunitario podía modificar la actividad del hipotálamo y del tronco del encéfalo.

Supongamos que un patógeno invade nuestro organismo. Para luchar contra él y eliminarlo es necesario activar de una manera coordinada diferentes componentes endocrinos, metabólicos y conductuales en conjunción con el sistema propio de defensa inmunitaria. Por lo tanto, nuestro sistema neuroendocrino debería contar con la información procedente del sistema inmunitario. De esto se encarga el hipotálamo, una parte de nuestro cerebro muy bien comunicada con diferentes sistemas neurales centrales y periféricos.

El sistema inmunitario utiliza unos agentes para la comunicación entre sus componentes: las citocinas. Hoy sabemos que estas sustancias no son exclusivas del sistema inmunitario, sino que pueden ser secretadas por otros sistemas y tejidos, entre ellos el sistema neuroendocrino. Las citocinas pueden modificar el funcionamiento del sistema neuroendocrino, alterando los niveles hormonales y de sustancias neurotransmisoras. Por eso, tanto el sistema nervioso (neuronas y células gliales) como las células del sistema endocrino cuentan con receptores para citocinas. Además, algunas células del sistema inmunitario también pueden liberar sustancias neurotransmisoras como la serotonina, la noradrenalina y la acetilcolina, además de algunos péptidos y hormonas como los opioides endógenos, la sustancia P y la ACTH. Mediante la li-

beración de estas sustancias, el sistema inmunitario tiene otra forma de comunicarse con el sistema neuroendocrino.

Por otro lado, el sistema neuroendocrino puede modificar la actividad del sistema inmunitario mediante la liberación de diferentes sustancias neurotransmisoras y de hormonas, sobre todo mediante los componentes autonómicos y endocrinos. La rama simpática del sistema nervioso autónomo envía proyecciones noradrenérgicas tanto a los órganos linfoides primarios como a los secundarios. Además, diferentes células del sistema inmunitario tienen receptores para la noradrenalina. Aparte de las proyecciones simpáticas, algunas células del sistema inmunitario tienen receptores para otros neurotransmisores: la acetilcolina, la dopamina, la serotonina y algunos neuropéptidos (péptidos opioides, endorfinas, encefalinas, etc.). También se ha comprobado que en diferentes células del sistema inmunitario hay receptores para hormonas, como la hormona de crecimiento, las hormonas esteroides, las hormonas tiroideas, la ACTH, la prolactina, las catecolamines y varias hormonas hipotalámicas.

Teniendo en cuenta todo lo que hemos comentado hasta aquí, podríamos pensar que los factores psicológicos y sociales también pueden modular el funcionamiento del sistema inmunitario. Hemos visto, por ejemplo, que la respuesta inmunitaria se puede condicionar. Trabajos recientes han mostrado que diferentes patrones cognitivos y emocionales, y algu-

nos rasgos de personalidad, modifican el estado funcional del sistema inmunitario, potenciándolo o deprimiéndolo. En el siguiente apartado analizaremos el efecto que puede tener el estrés sobre el sistema inmunitario.

Estrés, cáncer y Actimel

Se ha podido comprobar que el estrés altera la formación de nuevos linfocitos y también su secreción al torrente sanguíneo. Varios estudios han confirmado que la respuesta de estrés disminuye la creación de anticuerpos como respuesta a un agente infeccioso. Así, la comunicación entre los linfocitos por medio de la liberación de mensajeros permanece muy disminuida ante estímulos estresantes.

Como hemos visto hasta ahora, la respuesta de estrés aumenta el nivel de secreción de glucocorticoides, hormonas que deprimen la actividad del sistema inmunitario. Los glucocorticoides provocan una reducción de la glándula del timo, detienen la formación de nuevos linfocitos T e inhiben la secreción de interleucinas y de interferones. También reducen la sensibilidad de los linfocitos a la alarma de infección. Estas hormonas tienen la capacidad de introducirse en los linfocitos para que segreguen una proteína que rompa su ADN. Aunque muchos aspectos de la inmunosupresión ante la respuesta de estrés pueden

explicarse por la acción de los glucocorticoides, no todos los efectos dependen de las mencionadas hormonas.

Uno de los efectos de las citocinas sobre el sistema neuroendocrino es la estimulación del eje HPA, hecho que incrementa los niveles de CRH, ACTH y glucocorticoides. Dado que estas hormonas presentan un efecto inmunosupresor, algunos autores sugieren que la activación del eje HPA por parte de las citocinas podría ser una manera de control de la función inmune por parte del sistema nervioso, que reduciría la funcionalidad del sistema inmunitario si esta llegara a ser perniciosa y pusiera al organismo en peligro.

Hoy sabemos que las neuronas de una parte de la amígdala (el núcleo central) se proyectan hacia las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo que segregan CRH; y teniendo presente la gran importancia de la amígdala en el procesamiento de la información emocional, es lógico pensar que la respuesta emocional negativa esté muy relacionada con la respuesta de estrés y la inmunosupresión. Varios estudios sugieren que la inmunosupresión que no se debe a la secreción de glucocorticoides podría estar sometida a control neural directo, dado que tanto la glándula del timo como la médula ósea y los nodulos linfáticos reciben *inputs* neurales. El sistema inmune es sensible a muchas sustancias segregadas por el sistema nervioso. Shavit observó que una descarga eléctrica intermitente que fuera inevitable reducía la

sensibilidad al dolor y suprimía la producción de células NK del sistema inmunitario en los animales experimentales, mediante la liberación de opiáceos endógenos.

Pero ¿por qué hay que suprimir el sistema inmunitario? Después de leer detenidamente los primeros capítulos del libro, se ve muy clara la respuesta: mantener el sistema inmunitario implica mucho gasto energético, y en una situación de estrés es adaptativo minimizar este gasto para movilizar la energía que tenemos disponible y dirigirla a los órganos que deben responder ante la situación de emergencia.

Sin embargo, volvamos a nuestro gladiador en el Coliseo. Dado que ha sobrevivido a la contienda, la herida que le ha infringido su adversario puede haberse infectado, y si su sistema inmunitario no funcionara correctamente no moriría por la espada, pero probablemente sí que lo haría a causa de una infección. En estas circunstancias no sería adaptativo disminuir nuestras defensas contra la infección. Resulta que en los primeros momentos de la respuesta de estrés muchos de los componentes del sistema inmunitario se ven reforzados, en especial aquellos que participan en la inmunidad innata. Parece tener mucho sentido que en situaciones agudas de estrés reforcemos inicialmente la inmunidad innata. Se trata de una respuesta muy rápida e inespecífica a la lesión del tejido, mediante la cual se incrementa la circulación sanguínea, se produce una respuesta inflamatoria y se intentan destruir los posibles patógenos.

Con esta respuesta podemos frenar el acceso de un patógeno al organismo y erradicarlo o impedir que se desarrolle en los tejidos invadidos. En una situación de emergencia aumentan las probabilidades de que suframos una lesión y que los microorganismos penetren en el cuerpo. En el caso del gladiador es obvio, pero no lo es en el caso de Óscar y de su preocupación por la hipoteca.

Si el estrés se prolonga durante más tiempo, el sistema inmunitario se suprime y vuelve a unos niveles normales de respuesta, y de este modo se evita que haya un exceso de reactividad de este sistema que pueda llevarnos a una enfermedad autoinmune, es decir, que el sistema sea tan reactivo que pueda llegar a atacar nuestras propias células. Supongamos que unos manifestantes inician una protesta pacífica y se concentran en un determinado lugar. Para evitar problemas, las autoridades envían varias unidades de policía a la concentración. La marcha transcurre sin problemas y los efectivos de la policía únicamente controlan que no haya ningún tipo de alteración del orden público. Pero si en lugar de enviar algunas unidades las autoridades deciden enviar un fuerte dispositivo policial que rodee a la multitud, es probable que los ánimos se crispen, que se produzca un enfrentamiento y que incluso se llegue a hacer uso de las armas. Con el sistema inmunitario puede suceder algo parecido. Si potenciamos la función inmune muy por encima de la línea basal de respuesta, puede suceder que células y sustancias que en condiciones normales

protegerían a las células del organismo de posibles invasores en esta situación pongan en marcha un ataque contra algunos de los componentes del propio cuerpo. Algunos datos recientes apuntan a la idea de que si se pone en marcha la respuesta de estrés de manera temporal pero frecuente, aumenta el riesgo de que la carga policial irrumpe contra la multitud, es decir, el riesgo de sufrir una autoinmunidad. Subidas y bajadas de la función inmune llevadas a cabo de manera reiterada hacen que el sistema reaccione por encima del nivel basal normal, y esto provoca que haya mucha policía armada hasta los dientes.

Dejando de lado las manifestaciones y las cargas policiales, ahora supongamos que el agente estresante se cronifica. En este caso, mantener «despierto» el sistema inmunitario tiene un coste energético que no podemos asumir si queremos asegurar la movilización de los recursos de manera correcta en relación con la respuesta de estrés sostenido, y por ello tiene lugar una inmunosupresión que deja nuestro sistema de defensa por debajo de sus niveles basales.

Resumiendo, la aparición aguda de un agente estresante favorece la función inmunitaria. Si este agente perdura en el tiempo, se ponen en marcha mecanismos que deprimen el sistema inmunitario para dejar su funcionalidad a niveles basales y, de este modo, evitar la autoinmunidad. Por otro lado, si la aparición del agente estresante se cronifica, entonces nuestro sistema inmunitario se deprime y funciona por deba-

jo de lo que sería su respuesta normal, lo que aumenta el riesgo de enfermar.

Varios trabajos han demostrado que muchos estímulos estresantes pueden aumentar la susceptibilidad de sufrir ciertos procesos patológicos, como por ejemplo enfermedades infecciosas (por ejemplo, el resfriado común). Si analizamos la incidencia de casos de gripe en los estudiantes en época de exámenes, veremos que se dispara en comparación con la de otros intervalos de tiempos (como, por ejemplo, las vacaciones). Diferentes investigaciones han mostrado que algunos virus latentes en nuestro organismo tienen más probabilidad de «despertarse» en situaciones de estrés. Es el caso del virus del herpes. Este virus tiene la capacidad de migrar a los ganglios de las raíces dorsales de la médula espinal y quedar latente durante tiempo. El virus del herpes es sensible a los niveles de glucocorticoides, de manera que cuando estos aumentan hasta un determinado valor, *besan a la bella durmiente para que despierte de su largo letargo*. Se trata de una estrategia muy astuta: permanecer dormido y callado en un rincón hasta que el sistema inmunitario esté muy debilitado, y entonces aflorar y actuar, por ejemplo, contra nuestro tejido nervioso.

En el caso del sida, diferentes trabajos han probado que el estrés puede alterar el curso de esta enfermedad. En este proceso infeccioso, parece que la actividad del sistema nervioso simpático es más importante que la del eje HPA. Recientemente, Burchell (2010) ha mostrado que el estrés de tipo psicosocial

aumenta el riesgo de sufrir una infección del virus de inmunodeficiencia humana. De hecho, el estilo de vida parece que es uno de los medios importantes en la relación entre el estrés y la función inmunitaria (tal como sucede en el caso del cáncer). Por ejemplo, Nakimuli-Mpungu mostró en 2009 que el estrés psicosocial constituye un factor de riesgo importante para disminuir la obediencia a la prescripción médica de la terapia retroviral.

¿Qué sucede en el caso del cáncer? Los procesos tumorales requieren mucha energía para su desarrollo. Podríamos pensar, de entrada, que la respuesta de estrés en cuanto que facilita la disponibilidad de glucosa en sangre podría influir en el ritmo de crecimiento de un tumor. Otro aspecto que se debe tener en cuenta es que el estrés puede afectar a la efectividad de los linfocitos citolíticos naturales. Teniendo presente que este tipo de células ayudan a evitar que los tumores se desarrollen, podríamos pensar que el estrés tiene un papel importante en el desarrollo de un proceso tumoral. En modelos animales se ha visto que el estrés puede acelerar el crecimiento tumoral. Sin embargo, hasta hoy no hay evidencias sólidas en seres humanos que aseguren una relación directa entre cáncer y estrés, ni en relación con la incidencia, ni en la recaída o en el curso de la enfermedad. Autores como Robert M. Sapolsky creen que existen múltiples razones para creer que el estilo de vida ejerce un papel clave en la conexión entre estrés y el curso del cáncer.

Llegados a este punto, podemos preguntarnos cómo podemos mejorar nuestro sistema de defensa y evitar, por ejemplo, que el estrés que tiende a cronificarse haga que enfermemos. Los medios nos bombardean con publicidad de diferentes productos probióticos que supuestamente «ayudan a nuestras defensas». Las bacterias productoras de ácido lácteo pertenecen a una comunidad microbiana presente en el intestino de muchos animales. Estas bacterias ejercen un papel importante en el ser humano y en otras especies de animales como moduladores del sistema inmunitario. Algunas de estas bacterias (por ejemplo, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, etc.) son muy conocidas por el público, dado que la industria láctea las ha utilizado ampliamente en la elaboración de alimentos probióticos. Son bacterias que, en cantidades adecuadas, han mostrado eficacia en el tratamiento y la prevención de algunos trastornos y en la mejora de la digestión y la absorción de nutrientes. En los últimos años, se han utilizado para conseguir una respuesta inmunitaria o para transportar componentes como vacunas orales.

Recientemente, Dong y colaboradores (2010) han demostrado que el *Lactobacillus casei* es capaz de promover la actividad de los linfocitos citotóxicos y de inducir la producción de algunas citocinas, lo que potencia tanto la respuesta inmunitaria innata como la adaptativa para facilitar la destrucción de las células

del organismo infectadas. Esta bacteria también es capaz de modular los procesos inflamatorios.

En 2010, Baldwin y colaboradores evaluaron el efecto del *Lactobacillus acidophilus* y del *Lactobacillus casei* sobre el cáncer colon-rectal. Estos autores demostraron que estas bacterias podían provocar un aumento de muerte programada en las células tumorales, lo que hizo pensar que se podían utilizar como tratamiento de refuerzo en la quimioterapia. Parece, por lo tanto, que beber estos preparados lácteos en proporciones adecuadas puede ayudar a nuestro sistema inmunitario. Sin embargo, por ahora faltan evidencias sólidas sobre su eficacia para minimizar los efectos del estrés crónico en nuestro sistema inmunitario. Quizá de aquí a pocos años las casas comerciales podrán afirmar que su producto nos ayuda no solo a aumentar nuestras defensas, sino también a minimizar los efectos del estrés sobre la salud.

SEXO, PLACER Y ESTRÉS

«El pene no obedece la orden de su amo... Podemos decir que piensa por sí mismo». Leonardo da Vinci.

Hablar de sexo no resulta fácil (a pesar de que puede ser atractivo y, quizá, provocador), y todavía lo es menos hablar del efecto del estrés sobre la conducta sexual.

En los seres humanos, el control de la respuesta sexual proviene en parte de la corteza cerebral, pero es la médula espinal la encargada de coordinar esta actividad cerebral con la información sensorial que proviene de los genitales. De este modo, los receptores sensoriales del pene y del clítoris (también denominados mecanorreceptores) envían sus proyecciones hacia la médula espinal para que, finalmente, lleguen al cerebro.

Hoy sabemos que la erección (tanto del clítoris como del pene) está controlada principalmente por los terminales del sistema nervioso parasimpático.

En la región sacra de la médula espinal, las neuronas parasimpáticas se pueden activar directamente gracias a los axones de los mecanorreceptores de los genitales y a los axones descendentes del cerebro. El incremento de volumen y la erección del pene y del clítoris dependen del flujo sanguíneo. El sistema parasimpático estimula la liberación de acetilcolina, un polipéptido intestinal vasoactivo y óxido nítrico directamente a los tejidos eréctiles. Durante la cópula, el sistema parasimpático también estimula la liberación de sustancias lubricantes de las paredes vaginales (glándulas de Bartholin en la mujer) y de la glándula bulbouretral (en el hombre). Cuando la estimulación sexual es bastante intensa, las neuronas descendentes del cerebro y los terminales procedentes del pene y del clítoris activan las neuronas simpáticas ubicadas en los segmentos lumbar y torácico de la médula espinal. En el hombre, los terminales eferentes simpáticos desencadenan los procesos de emisión y eyaculación del semen, y en las mujeres, la activación simpática genera fuertes contracciones musculares durante el orgasmo, dilatación del conducto cervical y un aumento de la motilidad del útero y de las trompas de Falopio, lo que facilita el transporte de los espermatozoides hacia el óvulo.

En definitiva, para poder iniciar la conducta sexual necesitamos una activación del sistema nervioso parasimpático. Tal como se ha explicado anteriormente, las dos ramas del sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático) son antagónicas, es

decir, no se pueden activar a la vez. O se activa una o se activa la otra. En una situación de estrés agudo se activa el sistema nervioso simpático; ya podemos pensar lo que esto supone.

Imaginemos la siguiente situación. Israel y Neus llevan saliendo unas semanas. Han ido a cenar y después de una romántica velada deciden ir a la casa de Israel. Allí, el desenfreno sexual los conduce en un abrir y cerrar de ojos al dormitorio, y se acuestan con la mitad de la ropa puesta y la otra mitad perdida por el pasillo. El frenesí del momento hace que la estantería que queda cerca de la cama se caiga al suelo y produzca un ruido repentino y ensorcededor. Ambos pierden repentinamente su excitación sexual: el sistema simpático se activa y el parasimpático se inhibe por la caída de la estantería.

En algunos animales, en lugar de inhibirla, el estrés estimula la erección. Esto pasa, por ejemplo, en el caso de la hiena manchada (*Crocuta crocuta*). Las hembras de esta especie tienen un clítoris muy desarrollado, de tal manera que cuando experimentan una erección clitoriana parece que se trate del pene erecto de un macho. Estas hembras tienen una erección para mostrar subordinación social a otro animal que está por encima en la jerarquía establecida (en una emoción existen diferentes componentes, algunos de ellos sirven como vehículo de comunicación entre los individuos de una misma especie o, incluso, de especies diferentes, en este caso la erección sirve para comunicar subordinación al orden social).

¿Qué pasa con las hormonas? En condiciones normales, las células hipotalámicas liberan en el sistema porta-hipotálamo-hipofisiario la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), que estimula la secreción al torrente circulatorio de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona folículo-estimulante (FSH). La LH y la FSH hacen que las gónadas sexuales (testículos y ovarios) segreguen las hormonas sexuales propiamente mencionadas (fundamentalmente estradiol en hembras y testosterona en machos). Además, la corteza de la glándula suprarrenal también produce hormonas sexuales. Otras hormonas son la oxitocina y vasopresina (ambas liberadas por la hipófisis). La oxitocina tiene un papel regulador sobre la conducta sexual y parental de los mamíferos, actuando en el cerebro (fundamentalmente sobre ciertas regiones del hipotálamo) para potenciar la inducción de deseo sexual. Esta hormona también interviene en los mecanismos de erección peneana y eyaculación. Por su parte, la vasopresina (además de participar en la regulación de la producción de orina y en la presión sanguínea) interviene en las conductas sexuales relacionadas con el establecimiento de jerarquías de dominancia social.

En definitiva, las hormonas sexuales (fundamentalmente los esteroides gonadales, como por ejemplo la testosterona y el estradiol) activan la conducta sexual humana. ¿Qué pasaría si redujéramos su presencia en el organismo? Cuando aparece un agente estresante disminuye la concentración de GnRH, y por

lo tanto se reducen los niveles de FSH y de LH; esto implica una menor liberación de testosterona y estradiol por parte de las gónadas.

Supongamos que estamos trabajando en una empresa donde las revisiones médicas son obligatorias. Una de las pruebas consiste en un análisis de orina. Si tuviéramos que orinar en un bote de muestra delante de todo el cuadro médico que realiza la exploración, seguro que los niveles de hormonas sexuales que encontrarían al analizar la orina serían bien bajos.

En una situación de estrés, se liberan unas sustancias denominadas opioides endógenos. Estas sustancias pueden inhibir la producción de GnRH y, por ello, afectar a los niveles de hormonas sexuales circundantes. ¿Cuáles son exactamente los opioides endógenos? Volvamos al gladiador y a la descripción de su combate en el Coliseo, cuando a pesar de haber sido herido no sentía dolor y estaba concentrado solo en las reacciones de su oponente y en sus propias acciones. La causa de esta aparente analgesia son los opioides endógenos, que tienen una estructura química muy parecida a la de opiáceos como la morfina.

Podemos distinguir tres grupos de opioides endógenos: péptidos derivados de la proencefalina (encefalinas), péptidos derivados de la proopiomelanocortina (endorfinas) y péptidos derivados de la prodinorfina (dinorfinas). En el cerebro, las neuronas que sintetizan endorfinas se localizan en el hipotálamo y envían sus largas proyecciones a una región denominada sustancia gris periacueductal. Esta región es crí-

tica para modular la información nociceptiva y para producir analgesia. En los años setenta y principios de los ochenta se comprobaron los efectos del estrés sobre la percepción del dolor. Ante la exposición a descargas eléctricas que el sujeto no podía controlar, se elevaba el umbral del dolor (era necesario aumentar la intensidad de la descarga para experimentar dolor), y este efecto podía ser bloqueado parcialmente por naloxona (una sustancia que bloquea los receptores para opiáceos en el sistema nervioso).

Posteriormente, otros trabajos han intentado profundizar en esta relación mostrando que el control que el sujeto tiene sobre el agente estresante puede ser uno de los factores principales para que se produzca la analgesia inducida por estrés (si no hay control de la situación, se produce analgesia). También se ha podido comprobar que el efecto de la analgesia puede disminuir al aparecer el agente estresante de manera repetida. Algunos trabajos recientes ponen de manifiesto la existencia de otros mecanismos paralelos no opiáceos que podrían participar en la analgesia inducida por estrés. Por ejemplo, hoy en día sabemos que la oxitocina bloquea la sensibilidad al dolor en las vías neurales que transmiten la información nociceptiva en el cerebro.

Los opioides endógenos se liberan en otras situaciones. Por ejemplo, se ha podido comprobar que la acupuntura puede estimular la liberación de estas sustancias. También se liberan cuando hacemos deporte. Es muy adaptativo liberar opioides endógenos cuan-

do hacemos deporte, dado que producimos un desgaste de ciertos tejidos que nos producirían dolor. Para evitarlo se liberan estas sustancias que nos «enganchan» a la actividad física. ¿No habíamos dicho que se asemejaban a la morfina?

Si los opioides endógenos ayudan a bloquear la secreción de GnRH en el hipotálamo, ¿qué les pasa a las personas que hacen mucho deporte? Resulta que las personas que hacen mucho ejercicio presentan niveles más bajos de hormonas sexuales y esto, a largo plazo, puede afectar a algunos aspectos de la función reproductora (movilidad del esperma, alteraciones del ciclo menstrual, etc.).

Supongamos que trabajamos para una empresa en el distrito 22@ de Barcelona. A mediodía, antes de comer, nos calzamos las zapatillas deportivas y nos ponemos a correr por la rambla de Poble Nou, bajamos hasta la playa y realizamos varios recorridos en paralelo al mar Mediterráneo. Volvemos al trabajo habiendo corrido unos diez kilómetros. Si hiciéramos esto cada día, aumentaría notablemente nuestro riesgo de descalcificación de los huesos, de disminución de la masa ósea y de problemas estructurales en la columna vertebral. Recordemos lo que hemos explicado en el capítulo anterior sobre el papel que tienen las hormonas sexuales en el crecimiento y la recuperación ósea. Si disminuimos constantemente sus niveles, podemos ver comprometida no solo nuestra respuesta sexual, sino también nuestra capacidad pa-

ra mantener en buenas condiciones nuestro aparato esquelético.

Además de los opioides endógenos, en la respuesta de estrés también se puede liberar prolactina, lo que disminuye la sensibilidad de la hipófisis en la GnRH. Además, se ha podido comprobar que los glucocorticoides bloquean la sensibilidad de la hipófisis en la GnRH y reducen la respuesta de las gónadas a la LH y que la secreción de CRH fomenta la inhibición de la GnRH. El resultado final es una disminución de la liberación de hormonas sexuales en la sangre.

En el sistema endocrino de las hembras hay una pequeña cantidad de hormonas masculinas, procedentes de las glándulas suprarrenales. En las células adiposas femeninas hay una enzima, la aromatasa, que convierte estas hormonas masculinas en estrógenos (hormonas femeninas). El estrés reduce el número de células adiposas y, por lo tanto, disminuyen las cantidades de aromatasa; de este modo se inhiben algunos aspectos del sistema reproductor femenino. El estrés inhibe los niveles de progesterona, con lo que se interrumpe la maduración de las paredes uterinas. También puede aumentar el riesgo de errores en la implantación del óvulo cuando es fecundado e, incluso, dado que la irrigación sanguínea fetal se altera, disminuir la probabilidad de que el embarazo se lleve a cabo.

En términos generales podemos decir que el estrés puede alterar los ciclos reproductivos e influir negativamente sobre el deseo sexual.

El dormilón

En la comedia futurista de Woody Allen *Slepper* (*El dormilón*, 1973), el protagonista queda congelado por un error iatrogénico cuando acude al hospital para una sencilla cirugía de extracción de las amígdalas. Nuestro protagonista despierta 200 años después en un mundo que no tiene nada que ver con el suyo. En este mundo, se da cuenta de que las mujeres son incapaces de sentir placer por sí mismas y que para poder llegar a un orgasmo necesitan que su pareja entre en una máquina denominada *orgasmatrón*. Woody Allen nos muestra una sociedad incapaz de sentir placer a través de los métodos tradicionales, y que debe conseguirlo mediante el uso de la ingeniería, por medio de lo artificial.

Otros artefactos parecidos se pueden ver en películas como *Barbarella* (1968), *Flash Gordon* (1974), *Demolition Man* (1993), *Coneheads* (1993), *Orgazmo* (1997), etcétera. Por ejemplo, en *Barbarella* se muestra cómo la manipulación de un aparato puede utilizarse para torturar a las personas mediante el placer: provoca tanto placer sexual en la víctima que esta puede morir por orgasmo. En *Demolition Man*, Marco Brambilla

nos describe una sociedad futura que huye de las antiguas costumbres. En el mencionado contexto, llevar a cabo el acto sexual mediante los métodos tradicionales es tildado de anticuado y repulsivo. Para poder llegar a un orgasmo, una pareja debe estar conectada únicamente por un dispositivo electrónico, sin llegar a tocarse físicamente. En la película de Trey Parker *Orgazmo*, el orgazmator era un dispositivo con forma de pistola de agua diseñado para generar orgasmos múltiples y sucesivos en el hombre. Estos son algunos ejemplos de cómo el placer, íntimamente ligado al sexo y a la tecnología, ha preocupado a la industria del cine.

Nuestra sociedad vive inmersa en un continuo bombardeo de estímulos que buscan el placer de las personas. Placer mediante la comida, el sexo e incluso el bienestar físico y la relajación del cuerpo. Imaginemos que tenemos en nuestras manos un mando parecido al de la famosa consola de videojuegos Wii. Cada vez que pulsamos el botón principal del mando, una oleada de inmenso placer recorre nuestro cuerpo. Es como si tuviéramos un orgasmo pero multiplicado con creces. ¿Qué es lo que sucedería? Seguramente se convertiría en un problema social a gran escala que llevaría a las autoridades a prohibir taxativamente el uso del voluptuoso mando. El ser humano con un artefacto de esta índole bajo su poder podría dejar de lado otras conductas necesarias para la supervivencia y la perpetuación de la especie. Nos

engancháramos inevitablemente a esta puerta directa a la máxima expresión de placer.

¿Esto puede llegar a suceder algún día? Es cierto que estamos más cerca de ello de lo que pensamos. En los años cincuenta, James Olds y su alumno Peter Milner investigaban los procesos de aprendizaje y memoria en ratas. Estos investigadores partían de la hipótesis de que la estimulación eléctrica de ciertas regiones del cerebro podía llegar a facilitar la memoria de sus animales experimentales. Para comprobar esta hipótesis, implantaban electrodos en diferentes zonas del cerebro y las estimulaban eléctricamente después del aprendizaje de una determinada tarea. Observaron que uno de los animales cada vez que recibía una descarga de estimulación eléctrica se quedaba muy quieto. Cuando no se le estimulaba, volvía a la parte del habitáculo experimental donde lo había recibido previamente. Era como si la descarga eléctrica que recibía su cerebro le gustara y volviera a buscar más.

Olds y Milner idearon un dispositivo para comprobar si la descarga producía placer al animal. En el habitáculo experimental, dispusieron una pequeña palanca conectada al dispensador de corriente eléctrica del electrodo que llevaba implantado el animal, de manera que cada vez que la rata accionara la palanca se autoadministraría la descarga estimulante. El resultado fue que la rata enloqueció a causa de la palanca. La accionaba una y otra vez sin que nada de lo que sucedía a su alrededor le interesara lo más míni-

mo. Estos investigadores demostraron azarosamente que la estimulación eléctrica del cerebro podía producir placer.

La estimulación eléctrica de algunas zonas del cerebro puede resultar agradable y placentera para diferentes especies de animales, y también para el ser humano. En los años sesenta, un grupo de investigación de la escuela de medicina de Tulane University mostró que la estimulación eléctrica de diferentes áreas del cerebro humano tenía propiedades reforzadoras. Este fenómeno ha sido muy útil para entender los mecanismos cerebrales del refuerzo, es decir, aquellos que se activan en relación con el placer que sentimos cuando tenemos un orgasmo, comemos un alimento que nos gusta o, incluso, recibimos un masaje.

El descubrimiento de que las ratas podían aprender a estimularse eléctricamente algunas de las regiones cerebrales, obtenido por J. Olds y P. M. Milner en 1954, se convirtió en el punto de partida de muchos estudios experimentales sobre la fisiología del sustrato nervioso del refuerzo, de los circuitos de nuestro cerebro sobre los cuales actúan los efectos reforzadores de las cosas que nos producen placer. En definitiva, en los cincuenta dos investigadores ya habían comprobado empíricamente lo que veinte años después fue un tópico tratado con prodigalidad en la *Slepper* de Woody Allen y en posteriores trabajos de otros directores de cine.

Las drogas también actúan sobre los mecanismos cerebrales del refuerzo, sobre todo aumentando los niveles de un neurotransmisor: la dopamina. No todos los sujetos presentan un riesgo equivalente para ingerir drogas, ni de acabar dependiendo de ellas. Muchos sujetos que experimentan con drogas durante largos periodos de tiempo (de manera esporádica o continuada) no se vuelven adictos a estas. Del mismo modo, hay múltiples evidencias clínicas que ponen de manifiesto que no todos los adictos responden igual a los tratamientos implementados en el ámbito de la terapéutica de la adicción. Cada una de estas diferencias interindividuales parece que es un reflejo de la interacción entre múltiples factores genéticos y ambientales. Es aquí donde el estrés podría ejercer un papel esencial. Por ejemplo, se ha podido comprobar que las ratas que muestran más probabilidad de autoadministrarse una droga cuando se les da la oportunidad de hacerlo son aquellas más reactivas a la respuesta de estrés, es decir, aquellas que liberan durante más tiempo glucocorticoides en respuesta al agente estresante. Además, durante la primera exposición a la droga, parece que esta liberación de glucocorticoides también está relacionada con un mayor aumento de la liberación de dopamina en el circuito nervioso del refuerzo.

Existe una relación muy fuerte entre estrés y adicción. En diferentes modelos animales y en seres humanos, se ha podido comprobar que el estrés aumenta el riesgo de caer en una adicción y es capaz de

provocar el restablecimiento del uso de la droga. Por ejemplo, si se induce estrés de manera impredecible a una rata antes de intentar establecer un programa de autoadministración de una droga, es más probable que la rata se vuelva adicta a la sustancia en cuestión. Del mismo modo, diferentes trabajos han comprobado que la presencia de agentes estresantes durante la fecundación y en edades tempranas del desarrollo aumenta la probabilidad de que el sujeto se autoadministre drogas cuando sea adulto. Esto se ha observado en ratas, en monos y en seres humanos. Para que el estrés afecte años después sobre la conducta de un individuo en este sentido, debe haber podido generar modificaciones estructurales en el circuito nervioso del refuerzo.

Hoy en día, sabemos que el estrés puede activar (e incluso modificar) el sustrato nervioso del refuerzo actuando mediante la liberación de glucocorticoides, adrenalina, CRH, opiáceos endógenos y otras sustancias. Parece que los circuitos de la corteza prefrontal tienen un papel clave en los efectos del estrés sobre la adicción. Diferentes autores han sugerido que la respuesta de estrés podría estar relacionada con la adicción actuando por medio de dos sistemas claramente diferenciados: la activación del eje HPA y los cambios que ocasiona en la corteza prefrontal. Tal como hemos visto anteriormente, los glucocorticoides tienen un papel fundamental en el control de la actividad del eje HPA mediante un efecto de retroalimentación negativa en la hipófisis, el hipotálamo, el

hipocampo y en la corteza prefrontal. ¿Qué sucedería si los sistemas funcionales de la corteza prefrontal no funcionaran correctamente?

Se ha podido comprobar que la aparición transitoria de determinados agentes estresantes puede elevar los niveles de dopamina, lo que aumenta el poder gratificante de una droga. Sin embargo, cuando se retira una droga después de un consumo reiterado, aumentan los niveles de glucocorticoides. El estrés aumenta las recaídas de un adicto. Algunos autores sugieren que los mecanismos subyacentes a las recaídas inducidas por el estrés podrían implicar la activación del circuito nervioso del refuerzo y podrían asemejarse más a una reexposición a la droga que a los síntomas asociados a la retirada de esta.

ESTRÉS Y MEMORIA

«Siempre recordaré el momento en el que se derrumbó la torre sur. El estruendo, los gritos de la gente, el humo y aquel peculiar olor, lo tengo clavado en el fondo de mi alma. Puedo oler y sentir vívidamente lo que experimenté en aquel instante». Relato de un testigo del atentado del 11 de septiembre de 2001 en el World Trade Center de Nueva York.

La mayoría de las personas tenemos memoria selectiva, es decir, almacenamos únicamente una parte de toda la información que recibimos del entorno. La modulación emocional de la memoria proporciona a los sujetos una importante herramienta adaptativa, dado que las emociones nos informan de cuál es la información con contenido relevante y que, por lo tanto, es importante conservar. Desde los primeros teóricos del estudio de la emoción, se sabe que las situaciones con mucha carga emocional se recuerdan mejor que las situaciones neutras. Seguro que recordáis qué estabais haciendo cuando os enterasteis del

atentado de las torres gemelas del 11 de septiembre de 2001.

Autores como Larry Cahill y James L. McGaugh sugieren que los acontecimientos emocionalmente activadores y estresantes aumentan la memoria porque ponen en marcha sistemas que regulan el almacenamiento de la información que se está adquiriendo. La hipótesis de estos autores se conoce como *hipótesis de la modulación emocional de la memoria*, que enfatiza el papel de la amígdala en la facilitación del proceso de consolidación de la memoria en otras regiones del cerebro después de que la situación emocional haya tenido lugar. Según esta hipótesis, las principales sustancias implicadas en los efectos de la amígdala (fundamentalmente, la amígdala basolateral) sobre diferentes sistemas de memoria serían tres: adrenalina, noradrenalina y glucocorticoides. La influencia de estas tres sustancias sobre la amígdala parece resultar primordial para la modulación del almacenamiento de la información en la corteza, afectando a los procesos de consolidación de la memoria en curso. Esto explicaría por qué el estrés agudo y de intensidad moderada puede llegar a facilitar los procesos de aprendizaje.

Los efectos del estrés dependen de su magnitud y de su duración. Ciertos niveles de estrés en momentos puntuales (tal como acabamos de ver) pueden facilitar los procesos de aprendizaje y memoria. Sin embargo, si aumentamos la duración y la magnitud del estrés, este puede ocasionar modificaciones

en los mecanismos de plasticidad sináptica, cambios morfológicos en el cerebro e incluso la muerte celular y la supresión del nacimiento de nuevas neuronas.

Más sabe el diablo por viejo que diablo

Imaginemos a un anciano que no recuerda si ha tomado la pastilla para el colesterol pero, sin embargo, es capaz de explicarnos con todo de detalle sus aventuras durante la Guerra Civil. ¿Cómo es posible? Cuando envejecemos, perdemos capacidad para recordar cosas nuevas; sin embargo, recordamos con detalle episodios pasados. Se cree que los recuerdos los guardamos en nuestro almacén cerebral: la corteza, mientras que para poder formarlos, consolidarlos y archivarlos en el almacén necesitamos una estructura: el hipocampo. A medida que envejecemos, el hipocampo experimenta una degeneración importante. Los datos que tenemos hasta el momento parecen sugerir que la pérdida de memoria asociada al envejecimiento se debe a la pérdida de neuronas en la mencionada estructura. Por eso se va perdiendo la capacidad de consolidar y almacenar los nuevos recuerdos en la corteza, pero se mantiene la capacidad de acceder a los recuerdos que tenemos consolidados en nuestro almacén.

Varios trabajos con animales han mostrado que la exposición prolongada a glucocorticoides lesiona las

neuronas del hipocampo. Al parecer, estas hormonas del estrés dañan las neuronas al disminuir la entrada de glucosa y la obtención de una sustancia transmisora llamada glutamato. Esto deja a las neuronas en un estado de máxima vulnerabilidad, de modo que si se produce algún cambio que afecta al medio en que se encuentran, es probable que estas neuronas acaben muriendo.

Durante el envejecimiento, es bastante habitual que haya cambios en la cantidad de flujo sanguíneo que llega al cerebro, dado que el sistema vascular también envejece. En condiciones neuronales normales, estos cambios podrían pasar desapercibidos. Sin embargo, si nos topamos con neuronas vulnerables, los cambios pueden resultar letales. Durante la vejez, se dan niveles elevados de glucocorticoides, debido a un error en la retroalimentación inhibitoria de los glucocorticoides presentes en sangre sobre la liberación de CRH y ACTH. Este déficit de retroalimentación se debe al hecho de que, cuando se es viejo, el hipocampo, una estructura muy rica en receptores para glucocorticoides, degenera; y tal como hemos visto parece que lo hace por la exposición a los mismos glucocorticoides durante toda la vida. Estamos ante un pez que se muerde la cola.

Desde que Bruce McEwen describió que el hipocampo era muy sensible a las hormonas del estrés, dado que disponía de grandes cantidades de receptores para estas hormonas, numerosas investigaciones han señalado que la sobreexposición a estas sustancias

presenta un claro efecto tóxico sobre las neuronas del hipocampo. Puede ser muy angustiante el hecho de pensar que todos los episodios estresantes que han tenido lugar a lo largo de nuestras vidas puedan haber aumentado la probabilidad de que suframos problemas de memoria durante el envejecimiento. En esta línea, un estudio llevado a cabo en 1996 con ancianos sanos demostró que aquellos que presentaban niveles más altos de cortisol en sangre tenían más problemas para resolver una determinada tarea de aprendizaje. En los años ochenta, un grupo de investigadores mostró que personas jóvenes que habían sido sometidas a torturas presentaban una atrofia cerebral acusada. Además, estudios de neuroimagen han mostrado la presencia de atrofia hipocampal asociada al estrés y con las alteraciones cognitivas y psiquiátricas relacionadas con los glucocorticoides.

En ratas, parece que una parte del hipocampo (la región CA1) es particularmente vulnerable a los efectos del estrés crónico. Otras investigaciones en primates han puesto de manifiesto que la exposición aguda a un estímulo estresante puede afectar al funcionamiento normal del hipocampo. Así, en 1989, Uno y colaboradores estudiaron una colonia de cercopitecos verdes en Kenia (*Cercopithecus aethiops*). Estos monos catarrinos se encuentran en amplias zonas del África subsahariana, tanto en zonas de sabana como de bosque, y disponen de una sociedad muy jerarquizada, de modo que los sujetos que ocupan las posiciones más bajas de esta estratificación son per-

seguidos por los miembros que se encuentran por encima de ellos. Los investigadores observaron que algunos de estos primates morían aparentemente debido al estrés; de hecho, los análisis *post mortem* describieron la presencia de úlceras gástricas, hipertrofia de la glándula suprarrenal y destrucción de neuronas de CA1 en el hipocampo.

En el caso de la amígdala, la exposición a un estrés repetido en ratas potencia la sensibilidad de las neuronas en una región de la amígdala, la amígdala basolateral. Este efecto parece que depende del tipo de estímulo estresante utilizado. Todavía no está claro si esta sensibilización o activación de la amígdala como consecuencia del estrés sostenido podría ser un componente importante en relación con la modulación de la memoria por el estrés. Lo que sí queda claro, tal como hemos visto al principio del capítulo, es que la amígdala basolateral es la estructura subcortical crítica que nos permitirá consolidar una información de una manera muy fuerte. Esto explicaría por qué recordáis qué estabais haciendo cuando os enterasteis del atentado del 11 de septiembre en Nueva York.

El estrés repetido que causa la remodelación de las neuronas y las conexiones a la amígdala también produce una remodelación neuronal simultánea en el córtex prefrontal y en el hipocampo, dos estructuras que regulan la actividad del eje HPA. La exposición a estrés crónico o a niveles altos de glucocorticoides puede suprimir el nacimiento de nuevas neuronas en una parte de la formación hipocampal (el

giro dentado). El estrés, además, puede comprometer la supervivencia celular exacerbando la neurotoxicidad de otros estímulos que puedan afectar al hipocampo. Estudios con ratas han puesto de manifiesto que la exposición a estrés crónico genera remodelaciones neuronales, atrofia y pérdida neuronal en la región medial de la corteza prefrontal. Mayoritariamente, estos cambios inducidos por el estrés en el hipocampo y en el córtex prefrontal medial son reversibles, al menos en los modelos con animales que hasta ahora se han investigado. Dado que las regiones del cerebro están conectadas entre sí, es probable que la remodelación estructural de una región influya en las funciones de otras regiones del cerebro.

Diferentes trabajos de electrofisiología han mostrado de manera consistente que el estrés crónico deteriora los mecanismos de plasticidad sináptica, posiblemente como consecuencia funcional de las alteraciones estructurales comentadas anteriormente.

Por otro lado, investigaciones recientes han intentado relacionar unas sustancias concretas, las moléculas de adhesión neural (NCAM), con el déficit de memoria generado por la exposición al estrés. Las NCAM ejercen un papel muy importante en el reconocimiento de célula con célula y en la estabilización de las sinapsis (contactos entre las neuronas). Además, estas moléculas también participan en la expansión del cuerpo de una neurona, en la activación de las cascadas de transducción de señales, en la formación y eliminación de sinapsis, etcétera. Por otro la-

do, las NCAM se han relacionado con la inducción de potenciación a largo plazo (PLP) en el hipocampo, que se trata de un modelo experimental de plasticidad relacionado con la formación de la memoria.

Hoy sabemos que las NCAM son sensibles al estrés. De este modo, se ha podido comprobar que, en ratas, el estrés crónico genera drásticas reducciones de los niveles de NCAM en el hipocampo. Dado que estas moléculas en el hipocampo son importantes para la consolidación de la memoria, autores como Carmen Sandi sugieren que la reducción de los niveles de NCAM hipocampal encontrada después de la aparición de agentes estresantes podría contribuir al deterioro de la consolidación y de los procesos de recuperación de la información almacenada.

Hasta aquí, hemos visto cómo el estrés puede afectar a nuestra capacidad para almacenar la información. Múltiples evidencias científicas relacionan el sueño con la consolidación de la memoria. Además, se ha podido comprobar que la privación de sueño puede resultar un importante agente estresante. Todos somos conscientes de que cuando algo nos preocupa mucho nos cuesta conciliar el sueño. ¿Existe alguna relación entre memoria, sueño y estrés? Antes de contestar esta cuestión analizaremos algunos aspectos fundamentales del sueño y su relación con la memoria.

¿Por qué dormimos?

Dormir no es el resultado de una simple disminución de la actividad del cerebro y del resto de cuerpo. Se trata, al contrario, de un estado fisiológico que se encuentra bajo un control muy preciso de diferentes mecanismos y sistemas. Ni siquiera hoy sabemos por qué dormimos. Sin embargo, existen diferentes hipótesis que intentan dar una respuesta a ello. Inicialmente se plantearon tres grupos de teorías. Por un lado, las teorías circadianas, que partían de la argumentación de que el sueño ha seguido unas pautas evolutivas y se ha constituido como un mecanismo para mantener al animal en un estado de inactividad cuando no es adaptativo llevar a cabo algún tipo de conducta o interacción con el medio que promueva su supervivencia (búsqueda de alimento, reproducción, etcétera). De este modo, dormir permite conservar los recursos energéticos cuando no son necesarios para llevar a cabo actividades indispensables para la supervivencia y disminuir la susceptibilidad a sufrir algún tipo de daño. En la línea de estas teorías, hay que destacar que los seres humanos y otros animales que duermen por la noche son altamente dependientes de la información visual del entorno para encontrar alimento y evitar a los depredadores. Esto ayudaría a explicar por qué duermen durante las horas de oscuridad. El segundo grupo, las teorías de la recuperación, se centraba fundamentalmente en el hecho de que la vigilia produce una

serie de modificaciones en la homeostasis corporal que se deben corregir de alguna forma para restaurar el cuerpo y volver a los niveles basales. De esta manera, dormir permite recuperar el equilibrio interno. El tercer grupo de teorías se centra en la conservación energética, independientemente de si tiene implicaciones reparadoras o evolutivas en relación con los ritmos circadianos (ciclos rítmicos de aproximadamente veinticuatro horas). De este modo, la función del sueño podría orientarse a recuperar los niveles de glucógeno perdidos durante las horas de vigilia. Además, durante los periodos de oscuridad normalmente se da un descenso de las temperaturas. En este contexto, si quisiéramos estar activos durante la noche, necesitaríamos más cantidad de energía para mantener nuestro equilibrio interno en relación con la temperatura corporal. Hoy sabemos que la temperatura corporal sigue un ciclo de aproximadamente veinticuatro horas: durante la noche, esta es más baja, y así la pérdida de calor corporal disminuye. Tal como podría esperarse según esta teoría, el metabolismo medido por el consumo de oxígeno disminuye durante la noche. Sin embargo, esta teoría no podría explicar, por ejemplo, por qué algunos mamíferos como las ratas muestran actividad nocturna y duermen durante las horas de sol. Un mamífero como el león tiene muy pocos peligros en su hábitat natural. Solo algunas veces su tranquilidad puede verse afectada por el hombre o por animales como el elefante. Esta disposición hace que pueda dormir con tranquilidad

después de una comilona sin poner en peligro su supervivencia.

Las serpientes son animales ectotermos, es decir, animales que toman su temperatura del medio. La regulación corporal no se da por proceso metabólico, como en el caso de los mamíferos, sino por una actividad específica: la búsqueda de calor de fuentes externas. Además, una serpiente puede estar semanas sin probar bocado. Son animales poco activos y que pasan muchas horas durmiendo. Según las teorías de la recuperación, estos animales duermen para recuperar el equilibrio homeostático interno. Sin embargo, las teorías circadianas argumentarían que dormir es una estrategia para mantenerse inactivo mientras no haya que llevar a cabo actividades necesarias para la propia supervivencia y, de este modo, conservar los recursos energéticos de una manera más eficiente.

El delfín del río Indo de Pakistán (*Platanista indi*) es una especie que no tiene cristalinus, y como en aquellas aguas la visión no le sirve de mucho es ciego. Aunque está capacitado para diferenciar la intensidad y la dirección de la luz, navega y caza por ecolocalización. Este mamífero marino no puede dejar de nadar. Por eso el hecho de dormir representa un grave peligro para el animal. No obstante, y aunque evolutivamente no sea la mejor estrategia adaptativa, en esta especie el sueño se ha conservado. Estos animales duermen unas siete horas diarias, pero a intervalos que duran entre cinco y cincuenta segundos. Otros

mamíferos marinos presentan un sueño unihemisférico, y alternan los hemisferios.

Dormir se ha conservado evolutivamente en animales que van desde la mosca de la fruta hasta el propio ser humano. Además, el sueño es necesario para la supervivencia. La privación del sueño en mamíferos produce pérdidas de peso, errores en la regulación de la temperatura, alteraciones de la respuesta inmunitaria, reducción de las capacidades cognitivas, alteración del estado de ánimo, alucinaciones e incluso la muerte.

Según las características observadas en diferentes parámetros electrofisiológicos, el sueño de los mamíferos y las aves puede subdividirse en sueño REM (REM son las siglas de la expresión inglesa *rapid eye movement*, movimientos oculares rápidos) y sueño NREM (sin movimientos oculares rápidos). El sueño REM también ha recibido el nombre de sueño paradójico por el hecho de que muchas de las características que lo definen se asemejan más al estado de vigilia que al de sueño. En este sentido, por ejemplo, el registro de la actividad eléctrica del cerebro muestra un patrón de actividad rápido y desincronizado que recuerda al patrón de actividad cerebral de la persona cuando está despierta. Por otro lado, y como indican las siglas REM, el registro de la actividad ocular se caracteriza por la presencia de movimientos oculares rápidos durante buena parte del estadio. Otra característica esencial del sueño REM es la parálisis temporal de la musculatura estriada de todo el cuerpo

(excepto para los músculos controlados por los pares craneales del tronco encefálico, que permiten, entre otras cosas, que se muevan los ojos). Se trata de un mecanismo que protege al organismo de posibles lesiones, dado que impide que se representen los sonidos vívidos característicos del sueño REM. Imaginad que estáis soñando que os encontráis en medio de un partido de baloncesto. Sin este mecanismo, podríais despertaros con la lámpara de la mesilla de noche en vuestras manos intentando hacer una cesta sobre la cómoda de la habitación.

El sueño NREM tiene como principal característica la subdivisión en cuatro estadios (I, II, III y IV), a lo largo de los cuales el sueño se muestra progresivamente más profundo. El sueño del estadio III y del estadio IV se denomina sueño de ondas lentas (SOL) porque, en él, el patrón de actividad cerebral sigue un ritmo de ondas de baja frecuencia y de alta intensidad resultado de la actividad conjunta de muchas poblaciones de neuronas. Es como si las neuronas del cerebro se hubieran puesto de acuerdo para responder de una forma muy sincrónica. Autores como Siegel (2003) sugieren que el SOL podría servir para poner en marcha mecanismos de recuperación celular para eliminar los radicales libres asociados a la alta actividad metabólica del periodo de vigilia. Esta hipótesis se apoya en datos que sugieren que la privación de sueño genera un aumento de radicales libres en el tejido nervioso, lo que causa estrés oxidativo a las células. Por otro lado, hay que tener presente que la mayor

proporción de sueño REM en el ser humano tiene lugar durante el desarrollo cerebral. A pesar de esto, las personas adultas también tienen sueño REM, así que su función no solo se centra en los procesos de desarrollo del tejido nervioso.

Sueño y memoria

Imaginad la situación siguiente. Un estudiante de medicina conecta su reproductor de MP3 al ordenador y se descarga un archivo multimedia con los apuntes de la asignatura de fisiología humana. Se pone los auriculares, selecciona en el reproductor el capítulo referido a la fisiología del sistema nervioso y se acuesta a dormir. ¿Gracias al uso de las nuevas tecnologías se ahorrará pasarse la noche estudiando?

El estudiante cree que si mientras duerme oye la lección sobre la fisiología del sistema nervioso, podrá retener y consolidar la información sin la necesidad de sentarse ante el libro, dado que ha leído que el sueño ayuda a consolidar la memoria. Desgraciadamente para el estudiante esto no funciona así. Es cierto que el sueño ayuda a consolidar la memoria, pero antes de poder consolidar algo se debe haber adquirido, y aquí sí, no hay más remedio que enfrentarse durante la vigilia al tratado de fisiología.

Diferentes trabajos experimentales en modelos animales y en seres humanos han puesto de mani-

fiesto que el sueño podría tener especial importancia para el aprendizaje y la memoria. Una hipótesis muy reciente intenta conjugar las teorías que dan al sueño la función de conservar la energía con las teorías que veíamos antes de que lo relacionan con el aprendizaje y la memoria. Según la hipótesis de homeostasis sináptica, el sueño disminuye los contactos entre las neuronas (sinapsis). Dado que las sinapsis más fuertes requieren más energía y más espacio, esta atenuación sináptica ayudaría al cerebro a conservar tanto energía como espacio.

Con relación a esta hipótesis, Gilestro, Tononi y Cirelli (2009) mostraron que los niveles de diferentes proteínas propias de los contactos entre las neuronas aumentaban durante la vigilia y disminuían durante el sueño. Muchas formas de aprendizaje tienen lugar por un fortalecimiento de las conexiones entre las neuronas. Esto hace que el aprendizaje y la memoria sean mecanismos que implican un gran gasto energético. Las sinapsis más fuertes consumen más energía y espacio y requieren una cantidad mayor de alimento por parte de la célula (aumento en la superficie de contacto, de la frecuencia de mensajeros químicos, etcétera). Se calcula que las neuronas utilizan más de un 80% de su energía en la remisión y la recepción de las señales eléctricas, proceso que comporta el fortalecimiento de las conexiones sinápticas. Este proceso no se puede dar de forma indefinida. Tononi y Cirelli sugieren que es necesaria una reducción global del número y de la intensidad de las conexiones

entre neuronas. El sueño podría ejercer un papel importante en la normalización de los cambios sinápticos causados por el aprendizaje acontecido durante la vigilia.

Hoy sabemos que el sueño es importante para la consolidación de la memoria y que la formación de la memoria a largo plazo se encuentra modulada por mecanismos circadianos. De hecho, en 2007, Ji y Wilson mostraron que el patrón de activación neuronal durante la vigilia se repetía en el hipocampo y en la corteza de una forma coordinada durante el SOL, el cual podría acontecer un mecanismo importante para la consolidación de los recuerdos formados recientemente durante la vigilia. Múltiples estudios han mostrado que las experiencias recientes se reactivan durante el sueño.

Una teoría de la consolidación de la memoria que disfruta de apoyo empírico es aquella que asume que la interacción entre diferentes regiones cerebrales transforma lo que es memoria reciente en el hipocampo en una memoria a largo plazo en la corteza cerebral. Este resultado podría indicar que las trazas de memoria cortical tenderían a reflejar los recuerdos antiguos, mientras que las trazas hipocampales tenderían a reflejar los recuerdos recientes. Las ondas lentas observadas en las mismas regiones del cerebro que se utilizan en una tarea de aprendizaje podrían indicar que los circuitos cerebrales implicados se están reactivando durante el sueño. La mencionada reactivación explicaría por qué los participantes

de los estudios realizan las tareas con más precisión después de una noche de sueño.

Después del aprendizaje aumenta la necesidad de dormir. Así, se ha podido comprobar que el aprendizaje que implica regiones cerebrales específicas induce cambios locales en la intensidad del sueño. En definitiva, la actividad neural durante el sueño puede reactivar circuitos neurales implicados en el aprendizaje y este puede modificar los patrones del sueño.

No puedo dormir

Hasta ahora hemos intentado responder a la pregunta de por qué dormimos y hemos analizado la importante relación que hay entre sueño y memoria. Pero ¿qué sucede con el estrés? Diferentes trabajos de privación de sueño en seres humanos han mostrado que la falta de sueño no deteriora las capacidades motoras de los individuos. Sin embargo, sus capacidades cognitivas y perceptivas sí que se han visto afectadas.

Hoy en día sabemos que la privación de sueño puede considerarse un agente estresante. También sabemos que los agentes estresantes (sobre todo si son de tipo psicológico y social) pueden deteriorar la cantidad y la calidad de nuestro sueño. Pensemos en Óscar, ¿cuántas noches se ha debido de quedar sin dormir, preocupado pensando en cómo lo hará para llegar a final de mes? Este efecto parece depender de

la CRH, puesto que en diferentes estudios con animales se ha podido comprobar que la administración cerebral de esta hormona suprime el sueño. Además, parece que se decanta por el SOL, puesto que cuando las personas están estresadas durante la vigilia o se les administra glucocorticoides mientras duermen presentan un SOL menos efectivo.

¿Qué sucede con las hormonas del estrés durante el sueño? Durante el SOL disminuyen los niveles de glucocorticoides y la actividad del sistema nervioso simpático. Durante el sueño REM, al contrario, se da un patrón opuesto. En muchos estudios se ha podido comprobar que la falta de sueño provoca un aumento de los niveles tanto de glucocorticoides como de actividad simpática. Sapolsky sugiere que los niveles altos de glucocorticoides generados por la privación de sueño podrían relacionarse con el debilitamiento de algunas formas de energía almacenadas en el cerebro, de modo que esto, junto a muchos de los efectos que tienen los glucocorticoides sobre la memoria, podría ayudar a explicar por qué la memoria se ve tan menguada cuando estamos faltos de sueño.

Las hormonas del estrés en condiciones normales aumentan aproximadamente una hora antes de despertarnos. Parece que esta liberación hormonal es necesaria para finalizar el sueño. Seguro que alguna vez os ha pasado algo similar. Imaginad que estáis acostumbrados a levantaros siempre a las siete de la mañana. Llega el sábado y decidimos poner el despertador a las diez, pero cuando se dan las siete nos des-

pertamos. Del mismo modo, hay personas que no necesitan despertador para levantarse, parece que puedan controlar en qué momento se despiertan. Supongamos que nos vamos de viaje y debemos levantarnos a las cinco. Ponemos el despertador para no dormirnos, pero resulta que a las cinco menos diez nos despertamos. ¿Cómo es posible que estemos acostumbrados a despertarnos cada día a las siete y hoy nos despertemos antes de que la alarma suene a las cinco? Jan Borne y colaboradores publicaron en 1999 un trabajo en la revista *Nature*. Estos investigadores demostraron que la expectación de que el sueño finalizará a una hora determinada hace que la concentración de la ACTH en sangre aumente una hora antes de despertar. Estos investigadores dijeron a un grupo de sujetos que los despertarían a las seis de la mañana. Resulta que a las cinco los niveles de ACTH aumentaron intensamente. Con este trabajo se ha demostrado que la regulación de la liberación de ACTH durante el sueño refleja un proceso preparatorio en la anticipación del final del sueño.

En invierno, cuando empieza la temporada de esquí, intento buscar tiempo para dejar que mis esquís se deslicen por la nieve andorrana. Para aprovechar el día al máximo y poder estar en las pistas a primera hora tengo que levantarme a las cuatro y media de la mañana. A pesar de que mi despertador funciona perfectamente, la noche de antes compruebo varias veces que la alarma esté bien puesta. Cuando me voy a dormir noto como si el sueño fuera mu-

cho más ligero y de peor calidad. Tengo sueños de contenido bastante inconexo que me dejan un poco ansioso y me levanto varias veces para ir al baño. A veces, incluso, me despierto justo antes de que suene el despertador. Cuando llego a las pistas me noto muy cansado. Este cansancio podría atribuirse al hecho de que he dormido menos horas. Sin embargo, aunque me vaya a dormir antes y duerma las mismas horas que suelo dormir entre semana, el cansancio sigue ahí. ¿Por qué sucede esto? Probablemente, mi sueño durante la noche antes de disfrutar de la nieve no es tan reparador como debería serlo. Es posible que el mero hecho de pensar que no podré dormir y que el despertador sonará a las cuatro y media provoque que los niveles de las hormonas del estrés se incrementen durante la noche.

¿Qué les ocurre a las personas que por guardias en el trabajo son víctimas de constantes privaciones de sueño, sufren cambios de turno o experimentan desfases horarios importantes? En 2001 Kwangwook Cho publicó en la prestigiosa revista *Nature Neuroscience* un estudio en el que comparaba a los auxiliares de vuelo de dos compañías aéreas que realizaban trayectos transcontinentales. En una de las compañías, los trabajadores disponían de dos semanas de descanso después de un vuelo transcontinental con gran desfase horario. En la otra compañía solo disponían de cinco días. Los trabajadores que contaban con menos tiempo para recuperarse presentaron unos niveles más altos de cortisol. El estudio demos-

tró que mantener niveles elevados de cortisol durante demasiado tiempo tenía como consecuencias un lóbulo temporal (que es donde se encuentra el hipocampo) más pequeño y alteraciones de memoria y de aprendizaje espacial. Además, estos déficits cognitivos resultaban más evidentes después de cinco años de exposición a niveles altos de este glucocorticoide.

LIQUIDACIÓN POR CIERRE: ¿REALMENTE NOS AFECTA EL ESTRÉS?

«Nuestras convicciones más arraigadas, más indudables, son las más sospechosas. Ellas constituyen nuestro límite, nuestros confines, nuestra presión». José Ortega y Gasset.

A lo largo del libro hemos visto que la respuesta de estrés es el intento del organismo de restablecer el equilibrio alostático y de adaptarse a una determinada situación biológica, psicológica o social, que consiste en un conjunto de cambios en el ámbito fisiológico (alteraciones de diferentes sistemas del organismo) y psicológico (alteraciones perceptivas y cognitivas), en que interactúan el sistema nervioso, el endocrino y el inmunitario. La respuesta de estrés puede ponerse en marcha no solamente ante una lesión física o ante una amenaza de tipo psicológico o social, sino también ante su expectativa.

La respuesta de estrés puede modularse por todo un conjunto de variables cognitivas y personales del sujeto, y también por una serie de factores de ámbito social. Desde un punto de vista adaptativo, el estrés permite la movilización inmediata de las reservas energéticas del organismo; además, a más largo plazo, posibilita un ahorro de energía, inhibiendo los sistemas fisiológicos que no tienen la finalidad inmediata de la supervivencia del sujeto. Ante un agente estresante, se genera todo un conjunto de cambios orgánicos con un patrón muy general de respuesta. Dependiendo del tipo de estrés y de la duración, la frecuencia y la naturaleza del estímulo, se producirán respuestas a corto o a largo plazo, con objeto de adecuar el medio interno del individuo a las demandas del medio externo.

La respuesta de estrés, por lo tanto, tiene un alto valor adaptativo, puesto que genera cambios en el organismo para facilitar el afrontamiento de una situación de amenaza, pero también puede repercutir sobre el rendimiento de la persona y su estado general de salud. Un exceso de estrés aumenta el riesgo de sufrir hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares, diabetes, osteoporosis, descenso del deseo sexual y alteraciones reproductivas, supresión del sistema inmunitario, alteraciones hipocampales, alteraciones amnésicas y de los patrones de sueño, etcétera.

El estrés depende no solo de los parámetros físicos de la estimulación ambiental, sino sobre todo

de cómo el organismo percibe y reacciona ante estos estímulos. La percepción de control que tenemos del agente que produce el estrés es fundamental en el impacto del estrés sobre nuestra conducta y nuestra fisiología. El elemento de control y de predictibilidad determina la magnitud de la respuesta de estrés y la susceptibilidad que este estrés pueda generar secuelas conductuales, cognitivas y fisiológicas sobre el individuo. Para que el estrés tenga consecuencias negativas sobre la salud, la experiencia tendrá que ser percibida como aversiva. Dicho de otro modo: si el sujeto pudiera, evitaría la situación, o la atenuaría. Hay que tener presente que la falta de previsión y de control es lo primero que normalmente se quiere evitar.

Recordemos que, a pesar de que no existe un único estado fisiológico específico del estrés, está ampliamente aceptado que niveles altos de glucocorticoides (en especial el cortisol) y otras hormonas como la adrenalina son indicadores del estado de estrés. Además, el estrés requiere una alta excitabilidad cerebral. Ahora bien, debemos tener presente que la excitabilidad cerebral aumenta tanto en actividades aversivas como en actividades agradables. Por ejemplo, hablar en público provoca este tipo de respuesta cerebral en casi todas las personas y, sin embargo, para unas se trata de una situación desagradable, y para otras, no. Después de que Hans Selye introdujera los aspectos vertebrales de su síndrome general de adaptación, numerosos estudios se centraron en la respuesta fisiológica del estrés. Poco a po-

co se fue gestando una idea en la comunidad científica: pueden existir factores de origen psicológico y social capaces de modular la respuesta fisiológica de estrés. Numerosas evidencias experimentales indicaban que ante agentes estresantes de magnitud y naturaleza idéntica, la respuesta de estrés podía ser mayor o menor. ¿Podía ser que estos agentes estresantes se percibieran de manera diferencial? Hoy sabemos que la respuesta de estrés puede ser modulada por diferentes factores. Los principales factores psicosociales que pueden modular la respuesta de estrés son los siguientes: la percepción de control, la capacidad de predicción, los recursos para hacer frente a la frustración, el apoyo social, la percepción del desarrollo de la situación, la novedad de la situación y la voluntad o la determinación de hacer algo.

Control y capacidad de predecir

Cuando un individuo es capaz de controlar un estímulo o agente estresante (por ejemplo, puede prever su aparición o puede evitarlo cuando ya se ha presentado), las consecuencias conductuales y fisiológicas de la exposición a la situación no son las mismas que cuando el individuo es expuesto al mismo estímulo estresante pero sin tener la capacidad de controlarlo. Múltiples trabajos experimentales han mostrado que la exposición a un agente estresante que no

es controlable genera respuestas de estrés más pronunciadas que la exposición al mismo agente pero con la posibilidad de controlarlo.

Jay Weiss, de la Universidad Rockefeller, mostró en 1968 que las ratas que tenían la posibilidad de escapar o de evitar las descargas eléctricas presentaron una menor pérdida de peso, desarrollaron menos úlceras de estómago y mostraron menos miedo en una situación estresante que las ratas que, habiendo recibido exactamente la misma cantidad de descargas eléctricas, no tenían la posibilidad de evitarlas o de escaparse de ellas. Un trabajo previo publicado diez años antes había obtenido resultados opuestos a los de Weiss. En este estudio, conocido como el experimento del mono ejecutivo, Joseph Brady, Robert Porter, Donald Conrad y John Manson encontraron en cuatro parejas de monos que los animales que podían evitar las descargas eléctricas desarrollaban patología gastrointestinal severa y finalmente morían, mientras que los animales que recibían la misma cantidad de descargas pero no podían realizar ninguna respuesta para evitarlas no desarrollaban ningún trastorno.

¿Cómo es posible que experimentos tan similares puedan llegar a conclusiones contrarias? En primer lugar, es necesario tener presente que los estudios se llevaron a cabo en especies diferentes. En segundo lugar, en el caso del trabajo de Brady y colaboradores, los monos que podían evitar la descarga (monos ejecutivos) no fueron seleccionados al azar, sino que

después de una sesión de entrenamiento previa, de cada pareja de monos fue seleccionado como animal experimental el que respondió con una tasa más alta, mientras que el que mostró una tasa menor siempre fue el animal control. Una tercera posibilidad sería la presencia de señales de aviso y señalización de la descarga eléctrica. En los estudios iniciales de Weiss, donde los animales que podían ejercer una respuesta de afrontamiento para evitar la descarga eléctrica desarrollaron menos sintomatología que sus controles (sin capacidad de respuesta), la descarga siempre era precedida por una señal de aviso (un tono). El tono, de este modo, anunciaba la descarga eléctrica y era utilizado por el animal como una señal para poder responder en el momento oportuno. En el experimento de Brady y colaboradores, la descarga eléctrica no venía precedida de ninguna señal. En esta situación, el mono podía posponer la descarga eléctrica con cada respuesta, pero no tenía ninguna señal externa que le informara de la inminencia de la descarga. De esta manera, los monos ejecutivos debían llevar a cabo una discriminación temporal para prever la descarga eléctrica y responder adecuadamente. Tener que mantener una respuesta de afrontamiento sin poder prever lo que sucedería podría ser más estresante que el hecho de no poder evitar la descarga eléctrica.

¿Tan importante es la capacidad de predicción? Supongamos que estamos volando de Toronto a Barcelona. Hace un par de horas que hemos salido del

aeropuerto de Pearson y los miembros de la tripulación están a punto de servirnos la cena. De repente, el avión empieza a agitarse de un manera estrepitosa. Las perturbaciones y el movimiento son muy fuertes. Por la ventana podemos observar bajo el avión una estampa bastante descorazonadora: nubes negras y relámpagos que surgen de forma intermitente y que parecen fragmentar el cielo. Los miembros de la tripulación dejan los carros de la comida fijados en los pasillos y toman rápidamente sus asientos. No recibimos ningún comunicado del comandante y las turbulencias empeoran. Ahora imaginemos la siguiente situación: estamos haciendo el mismo trayecto en avión pero, cinco minutos antes de que aparezcan las perturbaciones, el comandante informa a los pasajeros de que en unos minutos el avión pasará por una zona de fuertes turbulencias. A la mayoría de las personas nos disgusta e incluso nos puede llegar a asustar el hecho de experimentar fuertes zarandeos cuando nos encontramos a 30.000 pies de altura. Sin embargo, si nos avisan, la situación se hace más soportable. Esto es lo que denominamos tener capacidad de predecir una situación. Ahora bien, ¿esta capacidad de predecir puede hacer que los agentes estresantes tengan un menor impacto?

En 1970, Jay Weiss analizó en cuatro experimentos diferentes efectos de la predictibilidad de un agente estresante en un conjunto de aspectos: presencia de úlceras de estómago, concentraciones de glucocorticoides en sangre y modificaciones del peso

corporal. Este autor mostró que los animales (en este caso, ratas) que recibían el agente estresante (una descarga eléctrica) sin poder predecirlo mostraban más secuelas en comparación con los animales que recibían el mismo número de descargas eléctricas pero que podían predecirlas mediante una señal. El análisis posterior de estos animales mostró que las ratas que recibieron la descarga eléctrica sin ningún tipo de señal predictiva desarrollaron considerablemente más lesiones gástricas que los animales que recibieron el mismo número de descargas eléctricas pero acompañadas de una señal de aviso o que los animales que no recibieron descargas eléctricas. Con relación a los niveles de glucocorticoides, al cabo de cinco horas de manipulación experimental, estos eran más elevados en las ratas que recibieron la descarga eléctrica en comparación con los sujetos que no recibieron descargas. Sin embargo, cuando se comparan a los sujetos que tenían capacidad predictiva con los que no la tenían, los últimos mostraron unos niveles superiores. Pasadas veinticuatro horas, no había diferencias entre el grupo de control y el grupo de animales que recibió las descargas previsibles, a pesar de que los niveles de estas hormonas todavía eran elevados en el caso de los sujetos que recibieron las descargas no previsibles; esto sugiere dificultad para la recuperación de la respuesta de estrés. Por otro lado, durante las sesiones de estrés, las ratas que recibieron las descargas eléctricas no previsibles mostraron una pérdida significativamente mayor de peso

corporal, en comparación con los sujetos que recibieron las descargas previsibles y de los sujetos control que no recibieron descargas. En sus experimentos, Weiss también mostró que la administración de las descargas no previsibles también provocaba una disminución de la ingesta de alimento y bebida de los animales. En definitiva, Weiss demostró que un mismo agente estresante produce diferentes efectos dependiendo de si el sujeto tiene o no la capacidad para predecir su ocurrencia.

¿Por qué es importante la capacidad de predicción? Podríamos pensar que la respuesta de estrés se reduce cuando un animal recibe una señal de aviso y sabe que el agente estresante se presentará. Martin Seligman sugirió en 1968 que la respuesta de estrés se reduce ante señales predictivas porque el animal puede determinar cuándo tendrá lugar el agente estresante en cuestión, y que el animal está menos asustado (o menos estresado) cuando el agente estresante está señalizado, dado que la ausencia de señal queda asociada a la ausencia del agente estresante y, por lo tanto, a un periodo de seguridad. Según esta hipótesis de Seligman, lo más importante para reducir el estrés sería la seguridad que proporciona la capacidad de predicción.

En 1971, Weiss analizó los efectos que tenía en los animales el control en diferentes condiciones de señalización. Weiss separó a los sujetos experimentales en grupos de tres. En cada uno, una rata podía escapar o evitar la descarga eléctrica (tenía capacidad

de control del agente estresante), una segunda rata recibía las mismas descargas eléctricas que la primera pero no tenía control de la situación (no podía evitar las descargas) y una tercera rata no recibía descargas eléctricas. Las ratas que recibían las descargas eléctricas también tenían capacidad de predicción, dado que recibían las mismas señales de aviso de la administración de la descarga. En la primera condición de señalización, un tono anunciaba la descarga eléctrica. En la segunda condición no había ningún tono.

Poder prever la llegada de un agente estresante ayuda a reducir los efectos que este puede tener sobre nuestro organismo. Además, la pérdida de la capacidad de predicción ante otro tipo de estímulos que pueden ser importantes para el sujeto puede llegar a ser estresante en sí misma. Imaginemos la situación siguiente. Suponed que a finales de cada mes la empresa para la que trabajáis ingresa en vuestra cuenta corriente el salario correspondiente a ese mes. No resulta difícil imaginar, dado que es lo que suele pasar. Ahora suponed que en lugar de esto vuestra empresa ingresa el dinero en pequeños pagos, de manera que no sabéis cuándo tendréis disponible el dinero en vuestra cuenta. Al final, la cantidad de dinero ingresada es la misma en ambas situaciones. Sin embargo, la incertidumbre que nos genera la segunda situación hace que preferamos cobrar puntualmente la cantidad total a final de mes. Con ratas, se ha podido comprobar que si le aplicamos a un animal un programa de refuerzo en el que siempre le proporcionamos

comida a intervalos temporales regulares (de manera que el animal pueda llegar a predecir cuándo recibirá su refuerzo), al cambiarle el patrón de alimentación y proporcionarle la misma cantidad de comida pero en momentos elegidos al azar (de modo que el animal pierde la capacidad de predecir cuando llegará la comida), se incrementa el nivel en plasma de glucocorticoides. Por lo tanto, perder la capacidad de predicción de algo importante puede llegar a ser estresante en sí mismo.

En definitiva, tanto el control como la capacidad de predicción son dos factores importantes para modular la respuesta de estrés. Glass y Singer mostraron la importancia que tiene la percepción de control aunque no haya control. En este sentido, se sometió a un grupo de personas a un agente estresante (ruidos estridentes e intensos). A pesar de que ninguna conducta que llevaran a cabo los participantes en el experimento podía disminuir la probabilidad de la presencia del ruido, las personas que disponían de un botón, tanto si lo pulsaban como si no lo hacían, se mostraban menos hipertensas que los participantes que no tenían el botón en cuestión. Entonces, la percepción que uno tiene de control (tanto si esta posibilidad de control es real como si no lo es) resulta un factor importante para modular la respuesta de estrés.

Ratas frustradas

En la película *The Proposal* (*La proposición*), de 2009, hay una escena que nos ayudará a introducir uno de los conceptos cardinales de este apartado. En esta película, dirigida por Anne Fletcher y protagonizada por Sandra Bullock y Ryan Reynolds, se nos presenta de manera convencional a pesar de que bastante ágil la historia de una poderosa editora de éxito canadiense, Margaret (Sandra Bullock), que será deportada a su país por problemas con su visado norteamericano. Para evitar la deportación decide presionar a su ayudante, Andrew (Ryan Reynolds), para que se case con ella. La escena en cuestión es la de la discusión de Andrew con su padre. Después de discutir acaloradamente, Andrew, para desahogarse, coge un hacha y se pone a destrozar una canoa de madera que lleva años haciendo. El modo enérgico en que corta la madera denota que la situación vivida ha sido experimentada como aversiva y que lo hace para canalizar la rabia que siente en su interior después de haber discutido con su padre. Su madre, cuando lo ve con el hacha en la mano sabe que algo no va bien y que seguramente tiene que ver con alguna discusión entre el padre y el hijo. Todos tenemos nuestras maneras de hacer frente a la frustración y buscamos evasiones que nos ayuden a desahogarnos de algo que nos ha hecho sentir mal. En el caso de Andrew, esta evasión era cortar con fuerza y derroche de energía la madera.

El grupo de Weiss mostró que las ratas a las que se les daba la posibilidad de mordisquear una barra de madera después de administrarles una serie de descargas eléctricas presentaban una menor pérdida de peso, desarrollaron menos úlceras de estómago y mostraron menos miedo a una situación estresante que las ratas que, habiendo recibido exactamente la misma cantidad de descargas eléctricas, no tenían la posibilidad de morder el trozo de madera. Lo mismo sucedía cuando después de las descargas se les permitía correr en una rueda giratoria. Sobre la base de estos resultados, entendemos la importancia que podía tener para Andrew cortar la madera con el hacha. Los seres humanos buscamos continuamente evasiones y salidas a la frustración. Algunas de estas evasiones pueden ser imaginarias. Supongamos que una persona hace huelga de hambre. Al cabo de unos días de no comer empezará a imaginarse y a soñar despierto con la comida. Imaginará que cocina suculentos platos, que se encuentra en un restaurante degustando menús que deleitan su paladar. Lo mismo puede ocurrir con una persona que vive en una gran ciudad en un apartamento de 40 metros cuadrados: soñar despierto con la decoración de una casa e imaginarse cómo adorna y cultiva un jardín puede convertirse en su evasión o fuga de la frustración de vivir en un espacio minúsculo.

Apoyo social

En el caso de muchas especies de primates no humanos se da una jerarquía y un orden social muy férreo, de manera que hay animales que se encuentran en la cima de esta jerarquía y otros que están supeditados al nivel más bajo y experimentan una continua y elevada respuesta de estrés. ¿Qué sucede con los animales que están en una posición intermedia? Supongamos que uno de estos animales se pelea con un animal más fuerte y es estrepitosamente derrotado. Lo que puede suceder a continuación es que el animal vencido y frustrado busque una salida a su frustración desplazando la agresión inducida por estrés y atacando a otro animal que se encuentre por debajo de él en la jerarquía social. Esta temática ha sido presentada en numerosas ocasiones en la gran pantalla: por ejemplo, el caso de un hombre que frustrado por su trabajo y sus relaciones sociales e insatisfecho con su propia vida llega a casa y pega a su mujer.

Todos somos conscientes de la importancia que tiene el apoyo social de nuestra familia, nuestro cónyuge o nuestros amigos. En primates, se ha podido comprobar que si se expone a una cría a un agente estresante y esta se encuentra con otros animales conocidos, la respuesta de estrés se minimiza. Sin embargo, si los animales son extraños para la cría la respuesta se amplifica.

En 1992, Ray y Sapolsky analizaron la relación entre la dominancia y la fisiología de los machos de

papión oliva (*Papio anubis*) que vivían en libertad en un parque nacional de África. Observaron que, en jerarquías estables, estos primates muestran perfiles distintivos de secreción de glucocorticoides y de testosterona. Según estos autores, estos rasgos endocrinos no se constituyen como un marcador específico de dominio social, sino que solo se encuentran entre los machos dominantes con determinados estilos de conducta social. De este modo, vieron que los machos que estaban implicados con mayor frecuencia en conductas de cortejo mostraban niveles basales más bajos de cortisol y una menor respuesta de esta hormona al estrés. También vieron que el grado de afiliación social (desparasitar e interactuar con hembras no receptivas sexualmente y con sus crías) era un aspecto fundamental. De modo que los machos que se encontraban altamente afiliados presentaron concentraciones basales más bajas de cortisol y una respuesta de esta hormona atenuada en situaciones de estrés.

Maslova, Bulygina y Amstislavskaya (2010) han mostrado que un aislamiento social prolongado y la exposición a un contexto social inestable en ratas adolescentes tiene importantes secuelas fisiológicas y conductuales, inmediatas y a largo plazo.

En seres humanos, diferentes trabajos han descrito que la respuesta de estrés puede verse reducida por el apoyo social. Por ejemplo, en esta línea Lepore, Allen y Evans (1993) mostraron que el apoyo social podía minimizar la reactividad cardiovascular

ante un agente estresante agudo. Recientemente, un grupo de la Universidad de Iowa ha puesto de manifiesto que el aislamiento social parece estar relacionado con los niveles de noradrenalina intratumorales en el carcinoma ovárico. La noradrenalina se ha relacionado con el crecimiento y la progresión del cáncer de ovario. En modelos animales de cáncer, se ha podido comprobar que la noradrenalina intratumoral aumenta con el estrés. Lutgendorf y colaboradores (2010) han demostrado que los niveles más altos de noradrenalina se encuentran en los estadios más avanzados y en los tumores más grandes, y que los sujetos con falta de apoyo social muestran una concentración de noradrenalina intratumoral mayor. Teniendo presente la importancia que posee esta sustancia en el crecimiento de este tipo de tumor, este trabajo ha puesto de manifiesto la relevancia de la relación entre un factor psicosocial de modulación de la respuesta de estrés y la progresión de una enfermedad.

Novedad

Ahora imaginemos la situación siguiente: Lucía ha trabajado durante cuatro años para una empresa de publicidad. Hace tiempo que acabó la carrera y tiene una gran experiencia en el ámbito del marketing. Después de consultarlo durante largas noches con la

almohada, ella y su marido, Daniel, deciden mudarse a una población más pequeña, dado que creen que ha llegado el momento de tener hijos y prefieren vivir en un lugar más tranquilo, con más zonas verdes y menos agitación. Mañana Lucía empezará en su nueva empresa. Se trata de una pequeña empresa de publicidad orientada a un mercado más reducido. Su tarea será prácticamente la misma que llevaba a cabo para su antigua empresa. A pesar de ello, está muy nerviosa. Se trata de un entorno nuevo para ella, de nuevos compañeros de trabajo, de un nuevo jefe.

Seguramente el lector es consciente, por su propia experiencia, de que la novedad puede resultar un agente estresante. Diferentes trabajos han puesto de manifiesto que la respuesta del eje HPA también es sensible a la novedad de la situación. Por ejemplo, en ratas se ha podido comprobar que la exposición de los animales a una situación no familiar provoca un aumento de corticosterona en sangre tan importante como el provocado por una descarga eléctrica. De hecho, parece que el eje HPA en estos animales muestra una remarcable sensibilidad a pequeños cambios en la novedad del entorno. Esta sensibilidad es más acusada que en el caso de otro tipo de agentes estresantes.

En primates también se ha encontrado una respuesta de este eje endocrino a la novedad del entorno. Sin embargo, esta respuesta depende de las características específicas del animal para relacionarse con el ambiente.

¿Qué sucede en el ser humano? Igual que en los modelos animales, diferentes trabajos han mostrado que las primeras exposiciones a situaciones nuevas y emocionalmente cambiantes provocan aumentos del cortisol en sangre. Esto no sucede en bebés: los bebés que tienen su primera experiencia de baño en una piscina (situación muy nueva para el niño) no muestran aumentos del cortisol en sangre. No sabemos por qué el eje HPA de los bebés no responde ante primeras experiencias o experiencias notablemente nuevas. Algunos autores sugieren que esto se podría deber al hecho de que la situación en la que se suele dar la novedad está altamente controlada y que los progenitores del niño intentan que sea segura para el bebé y reconfortante. Hoy sabemos que el apoyo que los adultos demuestran a un niño constituye uno de los factores cardinales para minimizar la respuesta de estrés infantil.

Determinación de hacer algo

Es probable que alguna vez hayáis dicho a algún conocido que vais al gimnasio a *desestresaros*. Hoy en día sabemos que en un cerebro adulto se pueden formar nuevas neuronas. Estas neuronas nacidas en la edad adulta pueden integrarse en circuitos existentes, presumiblemente para preservar, reemplazar o potenciar una determinada función cerebral. Sin embar-

go, después de una lesión el reemplazo neuronal es más bien gradual y no una reconstrucción del tejido a gran escala. Se ha podido comprobar que ratas adultas que se encontraban acostumbradas a ambientes con gran cantidad de estímulos (ruedas de ejercicio, toboganes, tubos de plástico, etcétera, todo un Walt Disney World Resort para ratas) generaban un 65% más de nuevas neuronas en el hipocampo que las ratas adultas que habitaban en jaulas de tipología estándar. Este efecto opuesto en los ambientes enriquecidos parecía depender de la actividad física y del ejercicio. Dicho de otro modo, no es la profusión de estímulos lo que induce al nacimiento de nuevas neuronas en nuestro hipocampo, sino el ejercicio que se lleva a cabo en este tipo de ambientes. Si comparamos una jaula de una rata con un ambiente enriquecido con una jaula estándar, lo primero que nos llama la atención es que en un ambiente lleno de estímulos la rata está mucho más activa, dado que interactúa con los diferentes objetos emplazados en la jaula, corre por la rueda de ejercicio, baja por los toboganes, etc. Recordemos que el hipocampo es fundamental para la formación de nuevos recuerdos, con lo que estos datos pueden aportar nuevas perspectivas terapéuticas en personas con problemas mnésicos. El ejercicio no solo es beneficioso para fomentar el nacimiento de nuevas neuronas, sino que también ayuda a mantener un equilibrio y un entorno óptimo en nuestro cerebro. Cuando vamos a correr o cuando descendemos por una pista de alta montaña, nuestro corazón

bombea la sangre más deprisa, hecho que, a la larga, fortalece la circulación que proporciona el oxígeno y los nutrientes al cerebro. El cerebro es un órgano que consume grandes cantidades de energía. Además, está formado por un tipo de tejido muy susceptible a la falta de oxígeno: impedir durante unos instantes que el oxígeno llegue a las neuronas puede tener consecuencias nefastas. El ejercicio también estimula la liberación de una molécula que es importante para hacer efectivas las reorganizaciones que se dan en el cerebro con relación a la experiencia.

También hemos ido viendo a lo largo del libro que la dopamina ejerce un papel crucial en la atención, la novedad, el refuerzo, y que ayuda a mantener los mecanismos plásticos a través de diferentes sistemas. Mantenernos estables en una ubicación, quietos y sin llevar a cabo ejercicio físico reduce significativamente los niveles de este neurotransmisor. El ejercicio es muy beneficioso para nuestra salud, y hoy sabemos que también puede ayudarnos a reducir el estrés.

Partiendo de todo esto, no vamos desencaminados cuando decimos que vamos al gimnasio para reducir el estrés. Podemos estar una hora en la elíptica haciendo ejercicio y sentirnos como en una nube después de ducharnos. Aun así, ¿qué pasaría si nos obligaran a correr en una cinta?, ¿este ejercicio sería igualmente desestresante? En ratas, se ha podido comprobar que si le dejamos a un animal hacer ejercicio de manera voluntaria aumenta su tasa de generación de nuevas neuronas en la formación hipocam-

pal, y los niveles de estrés se reducen. Sin embargo, en el año 2000 Moraska y colaboradores mostraron que si obligamos a la rata a realizar la misma cantidad de ejercicio, se produce una intensiva respuesta de estrés.

En definitiva, un factor que también puede modular la respuesta de estrés es la voluntad o la determinación de hacer algo.

Bases neurales subyacentes a la modulación psicosocial de la respuesta de estrés

A lo largo del capítulo hemos ido viendo que cuando un individuo es capaz de controlar un estímulo o agente estresante (por ejemplo, puede prevenir su aparición o puede evitarlo cuando ya se ha presentado), las consecuencias conductuales y fisiológicas de la exposición a la situación no son las mismas que cuando el individuo es expuesto al mismo estímulo estresante pero sin tener la capacidad de controlarlo. En general, a pesar de que hay excepciones, podemos decir que la exposición a un agente estresante que no es controlable genera respuestas de estrés más pronunciadas que la exposición al mismo agente pero con la capacidad de poder controlarlo. En este punto surge una cuestión: ¿el hecho de que un agente estresante sea controlable o no provoca

patrones de actividad neuronal diferentes en sujetos sometidos a estrés?

Diferentes trabajos de los años setenta, ochenta y principios de los noventa analizaron la actividad neuroquímica en el cerebro de los animales que eran capaces de controlar un agente estresante (animales con control) para compararla con la que mostraban los animales expuestos al mismo agente estresante sin poderlo controlar (animales sin control). La mayoría de los trabajos encontraron que los animales sin control presentaban más actividad neuronal en dos de los sistemas de neurotransmisión: el serotoninérgico (sobre todo en el núcleo dorsal del rafe) y el noradrenérgico (fundamentalmente en el locus coeruleus). El núcleo dorsal del rafe proporciona la mayor parte de la inervación serotoninérgica de la corteza y del sistema límbico, y sucede lo mismo con la inervación noradrenérgica con relación al locus coeruleus.

¿Esta actividad serotoninérgica y noradrenérgica se debe a la falta de control, o es una actividad inducida directamente por el estrés? Para contestar a esta pregunta, Amat y colaboradores (2005) evaluaron el papel de la corteza prefrontal sobre el control de un agente estresante. Estos autores mostraron que las regiones infralímbicas y prelímbicas de la corteza prefrontal medial ventral en ratas eran capaces de detectar si un agente estresante estaba bajo control del organismo. Así, cuando un agente estresante es controlable, la activación del núcleo dorsal del rafe inducida por el estrés es inhibida por la corteza prefrontal

medial ventral, y esto bloquea las secuelas conductuales que supone estar sometido a estrés sin tener control de la situación. Este trabajo sugiere que la presencia de control en una situación estresante inhibe la actividad neural en el tronco del encéfalo (rafe dorsal) que es inducida por el estrés, en contraposición con la hipótesis de que esta actividad es inducida por la falta de control. El núcleo dorsal del rafe (igual que el locus coeruleus) es una pequeña estructura del tronco del encéfalo que no recibe información directa de ninguna región sensorial primaria ni motora. Es difícil creer que este núcleo, por sus implicaciones funcionales y sus características anatómicas, sea capaz de llevar a cabo un procesamiento complejo de la información para detectar si existe una contingencia entre la conducta de un organismo y el resultado de esta, ni para saber si un agente estresante es o no controlable. La corteza prefrontal se encuentra implicada en las funciones ejecutivas, en la flexibilidad de la conducta y en el procesamiento de la información emocional.

En 2006, estos mismos autores llevaron a cabo un experimento para analizar el papel de la corteza prefrontal medial ventral en los efectos que tiene la experiencia previa de control de los sujetos. La experiencia previa que tiene un sujeto con agentes estresantes controlables bloquea las consecuencias conductuales de la exposición posterior a agentes estresantes no controlables. Es lo que diferentes autores denominan una inmunización conductual. Parece que

la experiencia inicial con un agente estresante controlable bloquea la intensa activación de las neuronas serotoninérgicas del núcleo dorsal del rafe. Amat y colaboradores demostraron que la inactivación de la corteza prefrontal medial ventral en el momento de la experiencia inicial con el agente estresante controlable, y también durante la exposición posterior al agente estresante incontrolable, bloqueaba, en ambos casos, la inmunización conductual. Así, la inhibición de la síntesis de proteínas (administrando el antibiótico anisomicina) en esta región de la corteza en el momento de la experiencia inicial con el agente controlable también bloqueaba la inmunización conductual. Sin embargo, no tenía efecto si el antibiótico se administraba durante la exposición posterior al agente estresante incontrolable. Según estos resultados, los autores concluyeron que esta región de la corteza debe de estar implicada tanto en el proceso de información sobre la controlabilidad de un agente estresante como en el uso de esta información para regular las respuestas de estrés posteriores. Así, la corteza prefrontal podría ser el lugar donde se pusieran en marcha diferentes mecanismos de plasticidad cerebral para consolidar la información relacionada con la controlabilidad de la situación.

En 2005, Michael Coco y Jay Weiss encontraron, en los animales que tenían control del agente estresante, once regiones cerebrales con un nivel alto de actividad. De estas regiones, seis formaban parte de los sistemas dopaminérgicos mesocortical y meso-

límbico. Según los autores, este trabajo sugiere que estos sistemas que utilizan la dopamina como neurotransmisor podrían ser importantes para la organización y la ejecución de la conducta de control y/o porque estén relacionados con las consecuencias que el control tiene en la reducción del impacto del estrés.

Cuestiones finales

Llegados a este punto del libro es el momento de que nos planteemos la siguiente cuestión: ¿podemos hacer algo para reducir el impacto del estrés? A lo largo del libro, hemos visto que el estrés puede tener efectos negativos sobre nuestro estado de salud. El eje HPA es un modulador decisivo de las respuestas conductuales y fisiológicas de un organismo hacia un medio continuamente cambiante. Este eje endocrino es un mediador importante entre estrés y salud. Además, es reactivo a estímulos emocionales y de tipo cognitivo, y también a diferentes aspectos del contexto social en el que se encuentra la persona. Poder llegar a entender cómo los estímulos emocionales, cognitivos y sociales modulan la actividad del eje HPA podría facilitar el desarrollo de intervenciones capaces de aumentar la capacidad de recuperación y la resistencia al estrés y reducir el impacto negativo que este pueda tener sobre la salud.

La falta de control, de predictibilidad, de apoyo social y la novedad, así como otros factores emocionales, cognitivos y sociales, aumentan la reactividad del eje HPA tanto en modelos animales como en el ser humano. Por ejemplo: en seres humanos, diferentes trabajos han mostrado que la activación del eje HPA puede verse reducida con la familiaridad, el apoyo social y el control de la situación. La mayoría de estos factores moduladores del eje HPA requiere un procesamiento cognitivo: identificar una ayuda como disponible, ver un desafío como familiar o sentirse capaz de manejar una situación implica un procesamiento de la información y, por lo tanto, pone en marcha diferentes procesos cognitivos.

La importancia de los factores psicológicos y sociales en la modulación de la actividad del eje HPA queda manifestada por las evidencias experimentales que han mostrado los efectos del control y de la familiaridad.

En 2005, James Abelson y colaboradores evaluaron diferentes moduladores psicosociales del eje HPA en seres humanos utilizando paradigmas de activación farmacológica. Dentro de estos paradigmas destaca una sustancia: la pentagastrina. La pentagastrina es un agonista del receptor de la colecistoquina B. Esta sustancia provoca una liberación dosis-dependiente de ACTH y cortisol. Es decir, cuanto más pentagastrina, más liberación de ACTH y de cortisol. Estos autores demostraron que la activación farmacológica del eje HPA mediante la administración de

pentagastrina podía ser modulada con una intervención cognitiva breve en sujetos sanos. Este mismo efecto lo encontraron en personas con trastorno de pánico (un trastorno de ansiedad). La intervención cognitiva que utilizaron estos autores reducía la novedad, aumentaba la sensación de control y proporcionaba estrategias cognitivas de afrontamiento en los participantes del estudio. Abelson y colaboradores pudieron comprobar que esta intervención reducía de manera importante los niveles de cortisol en las personas que la recibían.

En 2008, este mismo grupo de investigación intentó analizar cuál era el factor determinante en la reducción de la actividad del eje endocrino. Estos autores encontraron que la intervención psicológica reducía la actividad del eje HPA, y que las estrategias cognitivas de afrontamiento eran el factor que se mostraba más eficaz, dado que su impacto para reducir la actividad del eje HPA era el mismo que el que se obtenía combinando diferentes factores.

En definitiva, podemos decir que las manipulaciones psicológicas pueden alterar la respuesta del eje HPA. La familiaridad, el acceso al control y las respuestas de afrontamiento modifican de manera importante la actividad del eje HPA. Dentro de estos factores, parece ser que las estrategias cognitivas de afrontamiento resultan críticas. Sin embargo, se requieren más trabajos de investigación que ayuden a aclarar cómo los estímulos emocionales, cognitivos y sociales interactúan en la modulación de la respuesta

de estrés, para poder desarrollar técnicas y estrategias que nos ayuden a tratarlo.

Podemos concluir el libro con una idea clara: el estrés tiene un valor adaptativo como respuesta, pero en determinadas ocasiones puede comprometer nuestra salud, nuestro bienestar psicológico y nuestro rendimiento. Asimismo, existen un conjunto de variables psicológicas y sociales que pueden modular esta respuesta y modificar su impacto sobre la persona.

Bibliografia

- Anagnostis, P.; Athyros, V. G.; Tziomalos, K.; Karagiannis, A.; Mikhailidis, D. P.** «The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: A hypothesis». *J Clin Endocrinol Metab.*, 2009; 94(8):2692-701.
- Conboy, L.; Bisaz, R.; Markram, K.; Sandi. C.** «Role of NCAM in emotion and learning». *Adv Exp Med Biol.*, 2010; 663:271-96.
- De Kloet, E. R.; Joëls, M.; Holsboer, F.** «Stress and the brain: From adaptation to disease». *Nat Rev Neurosci.*, 2005; 6(6):463-75.
- Dedovic, K.; D'Aguiar, C.; Pruessner, J. C.** «What stress does to your brain: A review of neuroimaging studies». *Can J Psychiatry.*, 2009; 54(1): 6-15.
- Fantidis P.** «The role of the stress-related anti-inflammatory hormones ACTH and cortisol in atherosclerosis». *Curr Vasc Pharmacol.*, 2010; 8(4):517-25.
- Hirst, W.; Phelps, E. A.; Buckner, R. L., et al.** «Long-term memory for the terrorist attack of september 11: Flashbulb memories, event memories, and the factors that influence their retention». *J Exp Psychol Gen.*, 2009; 138(2):161-76.

- Kim, J. J.; Song, E. Y.; Kosten, T. A.** «Stress effects in the hippocampus: Synaptic plasticity and memory». *Stress*, 2006; 9:1.
- Kudielka, B. M.; Wüst, S.** «Human models in acute and chronic stress: Assessing determinants of individual hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity and reactivity». *Stress*, 2010; 13(1):1-14.
- Lightman, S. L.** «The neuroendocrinology of stress: A never ending story». *J Neuroendocrinol.*, 2008; 20(6):880-4.
- Lupien, S. J.; McEwen, B. S.; Gunnar, M. R.; Heim, C.** «Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition». *Nat Rev Neurosci.*, 2009; 10(6):434-45.
- McEwen, B. S.** «The brain is the central organ of stress and adaptation». *Neuroimage*, 2009; 47(3):911-13.
- McEwen, B. S.; Gianaros, P. J.** «Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease». *Ann NY Acad Sci.*, 2010; 1186:190-222.
- McIntyre, C. K.; McGaugh, J. L.; Williams, C. L.** «Interacting brain systems modulate memory consolidation». *Neurosci Biobehav Rev*, 2012; 36(7):1750-62.
- Rodrigues, S. M.; LeDoux, J. E.; Sapolsky, R. M.** «The influence of stress hormones on fear circuitry». *Annu Rev Neurosci.*, 2009; 32:289-313.
- Roosendaal, B.; McEwen, B. S.; Chattarji, S.** «Stress, memory and the amygdala». *Nat Rev Neurosci.*, 2009; 10(6):423-33.
- Sandi, C.; Haller, J.** «Stress and the social brain: behavioural effects and neurobiological mechanisms». *Nat Rev Neurosci.*, 2015; 16(5):290-304.
- Sapolsky, R. M.** «The influence of social hierarchy on primate health». *Science*, 2005; 308(5722):648-52.

- Sorrells, S. F.; Caso, J. R.; Munhoz, C. D.; Sapolsky, R. M.**
«The stressed CNS: when glucocorticoids aggravate inflammation». *Neuron*, 2009; 64(1):33-9.
- Ulrich-Lai, Y. M.; Herman, J. P.** «Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses». *Nat Rev Neurosci.*, 2009; 10(6):397-409.

