

Psico-Neuro-Inmunología clínica: Neuroendocrinología.

Capítulo 3 / PNI 1 / PNI Clínica

Prefacio

Delante de usted se encuentra el texto de referencia de nuestro curso de PNlc. Durante su tiempo de estudio, se trabajará paso a paso hacia una situación en la que usted, como terapeuta de PNlc, posea todos los conocimientos y habilidades que le brindan las herramientas para aplicar plenamente la ciencia de la PNI en su práctica. Además del conocimiento y de las más recientes ideas científicas en los campos de la medicina evolutiva, la neuroendocrinología, la inmunología, la reoleómica, los órganos, el diagnóstico, el movimiento, la nutrición, la neurodegeneración, la psicología, el deporte (de élite) y la medicina del Estilo de Vida, se le proporcionarán las habilidades prácticas para ayudarle a usar el conocimiento en su consultorio médico e integrarlo en su propia vida y sociedad, así como en los negocios, las escuelas y la política.

Este texto de referencia contiene la teoría básica que se discute en el curso, provisto de reseñas y referencias a artículos que proporcionan más información de fondo. En este texto de referencia, los términos y definiciones importantes están impresos en **negrita** y los términos en inglés que no siempre se pueden traducir adecuadamente, están impresos en *cursiva*. El texto de referencia sigue el plan de estudios y, por lo tanto, los módulos y la implementación de los días de enseñanza. Donde sea posible y necesario, encontrará referencias y enlaces cruzados a otros módulos. En las lecciones, se aborda y/o se construye la teoría y hay mucho espacio para el vínculo con el consultorio a través del aprendizaje activo y de la observación de pacientes.

¡Le deseamos un agradable periodo de estudios en PNI Europe !

Capítulo 3 Neuroendocrinología dentro de la PNI

"Vivir dentro de un equilibrio dinámico produce resiliencia frente a la toxicidad". - Fritjof Kapra

El sistema neuroendocrino sirve a un fin básico: mantener la homeostasis, el equilibrio dinámico, en el organismo. Cuando el cuerpo es capaz de regresar una y otra vez a la homeostasis, está sano y flexible. Una alteración (tóxica) se puede resolver bien y no desequilibra el sistema de forma crónica. Los sistemas neurológico y endocrino están muy entrelazados y tienen el mismo origen. Por este motivo se los denomina conjuntamente "el sistema neuroendocrino". La gran diferencia entre los procesos neurológicos y los endocrinos estriba en la manera en la que ambos sistemas ejercen su influencia. Los procesos neurológicos transcurren a través de las fibras nerviosas, y los endocrinos, a través de las reservas de fluidos (sangre y líquido cefalorraquídeo). Pero a nivel funcional hay muy poca diferencia.

El hipotálamo tiene un papel central dentro del sistema neuroendocrino. Está influenciado neurológicamente (a través de los axones) por un gran número de órganos dentro del cerebro. El hipotálamo reacciona a la información axonal con la producción de gran cantidad de hormonas. De este modo se establece el vínculo entre el sistema neurológico y el endocrino. El eje hipotálamo-hipofisario es determinante a nivel del cerebro. De ahí reciben la orden todos los órganos endocrinos periféricos. Desde la periferia existen mecanismos de retroalimentación hacia el cerebro, de forma que es un ciclo cerrado.

En este capítulo se describen a grandes rasgos principalmente el sistema neurológico y el sistema endocrino. Todo el capítulo está enfocado en el sistema de estrés y la influencia que tienen las diferentes formas de estrés sobre el funcionamiento de los demás sistemas: el sistema inmune, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el eje tiroideo y el biorritmo.

3.1 Neurología¹

La neurología como parte de la neuroendocrinología comprende el funcionamiento del sistema nervioso y su influencia sobre los órganos endocrinos. El sistema nervioso está compuesto por el cerebro y la médula espinal (**sistema nervioso central**) y todas las vías nerviosas que conectan el sistema nervioso central con el resto del cuerpo (**sistema nervioso periférico**). Dentro del sistema nervioso se puede distinguir una parte **somática** (voluntaria), que funciona por control voluntario, y una **autónoma** (vegetativa), que actúa de forma involuntaria. El sistema nervioso procesa **percepciones sensoriales** (sensibles) (oído, vista, olfato, gusto, equilibrio y tacto) y dirige el movimiento y los órganos mediante **estímulos motores** (voluntarios e involuntarios). Se ocupa de la estabilización adaptativa del medio ambiente interno del cuerpo cuando cambian las circunstancias en el medio externo (el mundo exterior), regula la reproducción y organiza el almacenamiento, ordenación y consulta de experiencias (funciones cognitivas). Los sistemas nerviosos central y periférico funcionan juntos como un todo. También los diferentes sistemas anatómicos (los sistemas sensorial, motor, regulador y motivacional) están estrechamente relacionados entre sí.

3.1.1 El sistema nervioso central

En el sistema nervioso central se puede distinguir entre **materia blanca y gris**: grupos de neuronas (gris) y vías nerviosas que conducen los estímulos nerviosos (blanca). En la parte externa del telencéfalo y el cerebelo hay una capa de materia gris: el **córtex** (corteza cerebral). Las acumulaciones de células nerviosas que están situadas profundamente en los **hemisferios** se llaman **núcleos**. Las acumulaciones de células nerviosas en el sistema nervioso periférico se denominan **ganglios**. En la médula espinal y el tronco del encéfalo, la sustancia gris está en el centro, en núcleos o columnas, y la sustancia blanca, en la parte exterior, en forma de fibras axónicas.

Basándose en el desarrollo del sistema nervioso, se puede distinguir una serie de grandes zonas que son abarcadas por él: el **telencéfalo**, el **diencéfalo**, el **tronco del encéfalo** (o tallo cerebral) con el **mesencéfalo** (el cerebro medio), el **metencéfalo**, el **mielencéfalo** y la **médula espinal**.

La estructura del sistema nervioso central es un reflejo del tiempo filogenético evolutivo de las distintas partes. La médula espinal y el tronco del encéfalo llevan existiendo probablemente 500 millones de años, el mesencéfalo, unos 300 millones, y el telencéfalo tal como es ahora, cerca de 80.000 años. El desarrollo del cerebro posee un orden absolutamente lógico. Cuando el tronco del encéfalo ya no pudo seguir cumpliendo sus funciones porque la evolución ponía más requisitos, el mesencéfalo creció por encima. El neocórtex es otro crecimiento y perfeccionamiento con, en principio, las mismas funciones que el tronco del encéfalo: memoria motora y desarrollo de la motricidad fina. La filogenia (la historia evolutiva) del sistema nervioso también dice algo acerca de la dominancia funcional de unas partes sobre otras. Las situaciones fisiológicas permiten un comportamiento racional relativamente lento: reflexionar y tomar decisiones que requieren su tiempo cuando lo hay, porque no exigen una intervención aguda. En estas situaciones, el neocórtex domina el tronco del encéfalo y, en gran medida, también el mesencéfalo emocional/motivacional. Las situaciones de peligro (de muerte) invierten totalmente la dominancia: una reacción rápida de supervivencia inducida desde el "sistema motor" emocional (localizado en el mesencéfalo y el tronco del encéfalo) y ejecutada por motoneuronas al nivel de la médula espinal no deja tiempo para las lentas rutas de decisión neocorticales. Hasta que la amenaza no se reduce o desaparece, el neocórtex no puede volver a pensar y aprender de la experiencia.

El **telencéfalo** está compuesto por dos hemisferios y está cubierto en su exterior por el **córtex** (o corteza) **cerebral**. El córtex constituye la base anatómico-funcional de las percepciones sensoriales y de la planificación y ejecución de acciones motoras complejas. La corteza cerebral desempeña un papel importante en funciones como la comprensión y el uso del lenguaje, las competencias sociales, cognitivas y culturales y diferentes aspectos del aprendizaje y la memoria. Hay una distribución de funciones clara dentro de cada hemisferio y entre ambos: algunas zonas del córtex contribuyen más y otras, menos. La integración de estas funciones se produce a través de extensas conexiones asociativas: las conexiones corticocorticales dentro de la corteza. Se distinguen tres áreas asociativas: el córtex prefrontal (responsable mayormente de la conducta compleja, la cognición y la expresión del lenguaje), el córtex de asociación parieto-occipito-temporal (que se ocupa sobre todo de la percepción del cuerpo y el mundo exterior y de la comprensión del lenguaje) y el córtex límbico (responsable sobre todo de la memoria y la emoción). Los hemisferios no son exactamente iguales ni tampoco equivalentes a nivel funcional. Varias funciones cerebrales están "lateralizadas", lo cual quiere decir que uno de ambos hemisferios es dominante (un claro ejemplo es el ser zurdo o diestro). Globalmente, el hemisferio izquierdo

domina en las funciones intelectuales, racionales, verbales y analíticas, y el derecho, en los procesos no verbales e intuitivos y en determinados aspectos de la experiencia y el comportamiento emocionales. Los hemisferios se subdividen en **lóbulos cerebrales**: el **lóbulo occipital** (con una función principalmente visual), el **lóbulo temporal** (con áreas especializadas en oído, habla y memoria), el **lóbulo parietal** (sobre todo para la percepción de las calidades sensoriales) y el **lóbulo frontal** (motricidad y conducta cognitiva). En el centro de los hemisferios se encuentran los ventrículos laterales (ventrículos primero y segundo). Son cavidades con líquido cefalorraquídeo (o líquido cerebroespinal). El cefalorraquídeo es un líquido acuoso que se encuentra dentro del cerebro y rodeándolo, así como en la médula espinal, y que se encarga de amortiguarlos y protegerlos, del transporte de nutrientes y de la evacuación de productos de desecho. También las sustancias señalizadoras pueden desplazarse por este líquido. Alrededor de los ventrículos laterales hay una serie de grandes sistemas nucleares, como los **ganglios basales** (una estructura de forma anular bajo la corteza y el telencéfalo) y el **sistema límbico**. Ambos sistemas están implicados en la motricidad, el comportamiento, la emoción/motivación y la memoria.

Las **estructuras cerebrales límbicas** se componen de la amígdala, el hipocampo y el giro cingulado (giro cingular, circunvolución del cíngulo o *cingulum*). Estas estructuras tienen funciones claramente diferenciadas.

La **amígdala** (o cuerpo/complejo amigdalino) tiene un papel importante a la hora de evaluar el significado emocional o motivacional de la información sensorial. La amígdala asigna a los estímulos una carga emocional que influye en el procesamiento de los estímulos sensoriales y en la planificación del comportamiento y la motricidad. Estos estímulos son procesados y convertidos en respuestas integradas autónomas, endocrinas, cognitivas y conductuales. La amígdala desempeña un papel en la orientación de la atención hacia estímulos específicos y en el almacenaje de información (aprendizaje y memoria), especialmente en sentido asociativo: la conexión de sensaciones placenteras o desagradables con el proceso de aprendizaje. La amígdala también influye en la programación y planificación de los procesos cognitivos y conductuales, en la vivencia de emociones y en la reacción de cerebro y el cuerpo a las emociones y al comportamiento. Los ataques de ansiedad y pánico tienen su origen en la amígdala. También los trastornos anímicos y la depresión están determinados en parte por el funcionamiento de la amígdala.

El **hipocampo** (en latín, "caballito de mar", bautizado así por su forma) y la **corteza parahipocámpica** (o córtex parahipocámpico) son importantes en los procesos de aprendizaje y memoria, sobre todo en lo tocante a la memoria declarativa (la memoria consciente de hechos y acontecimientos). La información procedente de todas las modalidades sensoriales puede llegar de forma asociada al hipocampo, donde es procesada y reenviada a su lugar de origen. Este proceso provoca la formación de huellas de memoria en la corteza.

El **giro cingulado** es un área cortical de asociación que posee conexiones con estructuras motoras, sensoriales y límbicas. Es una región premotora para el comportamiento complejo y los **procesos visceromotores** asociados a él (procesos relacionados con el control de las vísceras y los músculos lisos: digestión, vasos sanguíneos, etc.) que influye en la percepción del dolor.

Entre ambos hemisferios del telencéfalo se encuentra el **diencefalo**, compuesto por el tálamo y el hipotálamo. El **tálamo** es un importante centro de enlace que transmite al córtex cerebral la información sensorial acerca del mundo exterior, que es transportada por las vías ascendentes largas (que suben) y que devuelve la información motora a través de las vías descendentes (que bajan). El tálamo es la puerta por la que tienen que pasar prácticamente todos los sistemas sensoriales antes de que la información de estos sistemas pueda llegar a la corteza cerebral. Por tanto, las funciones corticales tienen una gran dependencia del tálamo. Este puede modular la información entrante e integrarla antes de que sea enviada al córtex cerebral. Desde el córtex, la información es enviada al cuerpo a través del tálamo. Debido a esta estrecha colaboración, el tálamo y la corteza cerebral forman una unidad funcional. El tálamo también recibe señales directas de los neurotransmisores procedentes de la amígdala, el tallo cerebral y el prosencéfalo. El **hipotálamo** coordina las actividades del sistema nervioso autónomo y, en estrecha colaboración con la **hipófisis**, el sistema endocrino. Entre ambas mitades del diencefalo está el **tercer ventrículo**, que está conectado con los dos ventrículos laterales.

El **tronco del encéfalo** comprende los núcleos motores y sensoriales que pertenecen a los nervios craneales (pares craneales) y todas las fibras axónicas ascendentes y descendentes que conectan el prosencéfalo y el mesencéfalo con la médula espinal.

En el **mesencéfalo** hay centros de control importantes para el sistema visual y auditivo. El **metencéfalo** está formado por el puente troncoencefálico (el puente entre el telencéfalo y el cerebelo) y el cerebelo. El **cerebelo** se compone a su vez de dos hemisferios, y en su parte externa está hecho de corteza cerebral (córtex). Tiene un papel en la motricidad. El **mielencéfalo**, situado en el extremo posterior del cerebro, es un centro de control que constituye el paso del tronco del encéfalo a la médula espinal. El mielencéfalo y el metencéfalo albergan el **cuarto ventrículo** y el acueducto del mesencéfalo (una cavidad llena de líquido cefalorraquídeo). El acueducto del mesencéfalo, o acueducto cerebral, conecta el tercer ventrículo con el cuarto. El cuarto ventrículo conecta el acueducto cerebral con el canal ependimario de la médula espinal. La **médula espinal**, situada en el canal vertebral, se prolonga desde el foramen magno (el orificio de la parte posterior del cráneo) hasta la primera/segunda vértebra lumbar. La sustancia gris de la médula espinal recibe información sensorial proveniente del cuerpo, y envía órdenes motoras a los músculos. La sustancia blanca de la médula espinal contiene las vías sensoriales ascendentes y las vías motoras descendentes.

La barrera hematoencefálica y la barrera sangre-líquido cefalorraquídeo

Para protegerse de patógenos y sustancias tóxicas, el cerebro está cerrado con respecto al resto del cuerpo por medio de la barrera hematoencefálica y de la barrera sangre-líquido cefalorraquídeo. El endotelio de los capilares intracerebrales (capilares dentro del cerebro) y de los plexos coroideos (donde se fabrica el líquido cefalorraquídeo) está compuesto por células conectadas entre sí por uniones estrechas. Gracias a ellas, las sustancias del torrente sanguíneo no pueden entrar así como así en el cerebro o en el espacio subaracnoideo. Una serie de sustancias de bajo peso molecular como la glucosa y ciertos aminoácidos pueden atravesar libremente la barrera hematoencefálica. Para la mayoría del resto de sustancias esto no es posible: para ello les hace falta un mecanismo de transporte activo. Si el epitelio de la barrera sangre-líquido cefalorraquídeo está afectado, las sustancias dañinas pueden llegar al cerebro. Los órganos circunventriculares (órganos que están en el borde del sistema ventricular del cerebro, específicamente, los órganos excretores o centros de actividad de diferentes hormonas, neurotransmisores y citocinas) no están rodeados por la barrera hematoencefálica, y se encuentran en el lado sanguíneo de esta barrera. Gracias a ello, las neuronas de los órganos circunventriculares pueden detectar directamente la concentración de diferentes sustancias en la sangre, en especial de las hormonas peptídicas, y segregar sustancias en la sangre. Esto concierne, entre otros, a la glándula pineal (epífisis cerebral o *conarium*, una glándula endocrina del cerebro que es responsable, por ejemplo, de la producción de melatonina) y a la neurohipófisis.

3.1.2 El sistema nervioso periférico

El sistema nervioso periférico se puede subdividir en un componente somático y otro autónomo. La **parte somática** comprende la **inervación** motora (el suministro de nervios) de los músculos esqueléticos y la innervación sensorial de los receptores de la piel, los músculos y las articulaciones. La **parte autónoma** incluye la innervación motora y sensorial de las glándulas y de los músculos lisos de órganos y vasos sanguíneos. Dentro del sistema autónomo se puede hacer una distinción entre sistemas simpático, parasimpático y entérico. El sistema **simpático** es, dicho en pocas palabras, el sistema activador, mientras que el **parasimpático** es el sistema de puesta en reposo. El sistema **entérico** controla el tracto gastrointestinal.

El **simpático** tiene una función principalmente activadora. Esta se efectúa en gran parte a través de la activación de la médula suprarrenal, lo cual hace que se segregue adrenalina en la sangre que, como hormona, a través de receptores adrenérgicos beta, acelera la frecuencia respiratoria, ensancha los bronquios, acelera la frecuencia cardíaca y aumenta la fuerza de contracción del miocardio. A través de los receptores alfa se produce una vasoconstricción en la piel y las vísceras y una redistribución de la sangre hacia los músculos, el corazón y el cerebro. El bazo se contrae para que la sangre llegue a la circulación general. El metabolismo energético es estimulado mediante la inhibición del páncreas y la activación de la glucólisis y la gluconeogénesis en los hepatocitos y adipocitos para liberar glucosa. La peristalsis intestinal se inhibe y se tensan los esfínteres del ano y la vejiga. Aumenta la fabricación de saliva viscosa. Se incrementa la secreción de sudor y se pone de punta el vello de la piel. Las pupilas se agrandan, se levanta el párpado superior y el globo ocular se mueve ligeramente hacia afuera. En resumen: el simpático se ocupa de las características de la respuesta de lucha o huida como preparación para la acción.

Por el contrario, el efecto del **parasimpático** es calmante. El corazón reduce su frecuencia y disminuye la fuerza de contracción, los bronquios se estrechan, aumenta la secreción de moco, las pupilas encogen y los músculos oculares se relajan. Los esfínteres del ano y la vejiga se relajan y hay una mayor secreción de saliva y lágrimas.

Una serie de efectos de la actividad del simpático no disminuye tanto a consecuencia de la activación del parasimpático, sino por la puesta en reposo del propio simpático. Es el caso, por ejemplo, de la constricción de los vasos sanguíneos.

La actividad del tubo digestivo es regulada de forma parcialmente autónoma por el **sistema nervioso entérico**. Esta parte del sistema nervioso periférico integra señales de dentro y de fuera del intestino, y controla la actividad del sistema digestivo.

3.1.3 Células del sistema nervioso

El sistema nervioso está compuesto por células nerviosas (**neuronas**), especializadas en recibir, procesar y transmitir señales, y células complementarias (**células gliales**), que tienen un papel como tejido de apoyo o una función metabólica o fagocitadora. Las neuronas mantienen un contacto recíproco y con sus órganos diana a través de sus ramificaciones (axones y dendritas), y están conectadas en circuitos neuronales. La comunicación entre las neuronas se produce a través de las sinapsis (puntos de contacto), en las que se transmiten las señales a través de **neurotransmisores** (sustancias señalizadoras) por medio de la **transmisión sináptica**. Las **dendritas** son ramificaciones de las neuronas que reciben mediante sinapsis información procedente de otras neuronas. Las neuronas pueden contener varias dendritas. Los **axones** son ramificaciones de las neuronas que transmiten a otras células la información recibida. Cada neurona tiene un solo axón, pero los axones pueden ramificarse y llegar así a varias células o incluso a otras partes del sistema nervioso. Los axones se organizan en fibras axónicas en el cerebro o conforman los nervios periféricos. Los axones pueden estar rodeados por una **vaina de mielina**. Una función importante de ella es el aislamiento del axón con respecto a su entorno, lo que permite conducir más rápidamente los impulsos eléctricos. Las vainas de mielina están formadas por un tipo especial de célula glial. El grado de mielinización, esto es, la medida en que los axones van provistos de vainas de mielina, determina en buena parte la maduración funcional del sistema nervioso durante su desarrollo. Las vainas de mielina están interrumpidas en el sentido longitudinal del axón por los nodos de Ranvier, lo cual hace que la conducción de impulsos se produzca a saltos: el impulso salta de un nodo a otro. La conducción es varias veces más rápida cuando transcurre por axones mielinizados. Las enfermedades desmielinizantes, como la esclerosis múltiple, acarrearán una conducción de señales reducida o alterada. Una de las consecuencias es el trastorno de la motricidad. El mantenimiento y abastecimiento de las neuronas tiene lugar mediante transportes axonales **anterógrados** (de dentro a los extremos) y **retrógrados** (de los extremos hacia adentro). A través del transporte axonal retrógrado, las sustancias neurotóxicas o los microorganismos procedentes de la periferia pueden llegar al sistema nervioso central.

Células gliales

Las células gliales, células complementarias del sistema nervioso, se clasifican en astrocitos, oligodendrocitos, microglías y células ependimarias. Los **astrocitos** son células con largas ramificaciones que están en contacto con la membrana basal de los vasos sanguíneos o que se encuentran alrededor de las fibras nerviosas u otras ramificaciones de neuronas. Aíslan a las neuronas entre sí y son amortiguadores contra las grandes fluctuaciones de concentraciones iónicas, reparan el tejido nervioso dañado, fagocitan los productos de desecho y conducen la migración de neuronas y/o sus ramificaciones durante el desarrollo del sistema nervioso. Los **oligodendrocitos** (llamados **células de Schwann** o neurolémocitos en el sistema nervioso periférico) forman las vainas de mielina. Las **microglías** tienen una función fagocitadora y desempeñan un papel en la defensa inmunológica dentro del sistema nervioso. En caso de daño tisular, las microglías se dividen y se desplazan al lugar del daño. Están estrechamente emparentadas con los macrófagos (véase el capítulo 4, "Sistema inmune"). Las **células ependimarias** son células epiteliales que revisten la pared de los ventrículos y de la médula espinal. En su lado ventricular tienen cilios que favorecen la circulación del líquido cefalorraquídeo.

3.1.4 Comunicación

La función más importante del cerebro es reunir, integrar e interpretar la información del cuerpo y su entorno y enviar señales al cuerpo para que reaccione a la información obtenida. Ejerce esta función con ayuda del sistema nervioso central. Para hacerlo, la comunicación es de extrema importancia.

Transmisión de señales.

Las neuronas pueden intercambiar sus señales entre sí tanto de forma eléctrica como con la ayuda de mensajeros químicos. La transmisión eléctrica se produce allí donde las membranas celulares de dos neuronas están muy cerca la una de la otra. Las uniones gap conectan entre sí estas neuronas, que pueden así activarse como

población. Sin embargo, la principal forma de comunicación de las neuronas se realiza con ayuda de mensajeros químicos: los **neurotransmisores**. Estos se encuentran en vesículas sinápticas que se encuentran junto a la membrana de la sinapsis de la neurona presináptica. La célula **presináptica** es aquella que emite una señal, mientras que la **postsináptica** es la que la recibe. Bajo la influencia del potencial de acción, la señal eléctrica que se transmite entre las neuronas y que se origina por el cambio en la composición de los iones de la célula y alrededor de esta, se produce una despolarización del extremo del axón de la célula presináptica. Esto provoca la apertura de los canales de Ca_2^+ dependientes de la tensión, lo cual impulsa a las vesículas a moverse hacia la membrana y fundirse con ella (**fusión**). Vierten su contenido (los neurotransmisores) en el espacio sináptico mediante **exocitosis** (secreción). El **espacio sináptico** o hendidura sináptica es el espacio entre la neurona presináptica y la postsináptica. El neurotransmisor secretado comienza una interacción con receptores específicos en la membrana de la neurona postsináptica. Estos receptores determinan si la célula postsináptica se polariza o se despolariza. Esto tiene un efecto **excitador** (activador) o **inhibidor** (represor) sobre la célula. Desde la membrana postsináptica, la señal continúa siendo transmitida a través de la dendrita de la célula postsináptica (véase la figura 1). Los neurotransmisores secretados son, o bien descompuestos por enzimas, o bien reabsorbidos por la neurona presináptica (**reuptake**). Hay indicios de que la comunicación entre neuronas también se puede producir de otras maneras: por difusión o a través del líquido cefalorraquídeo del cerebro o de la médula espinal.

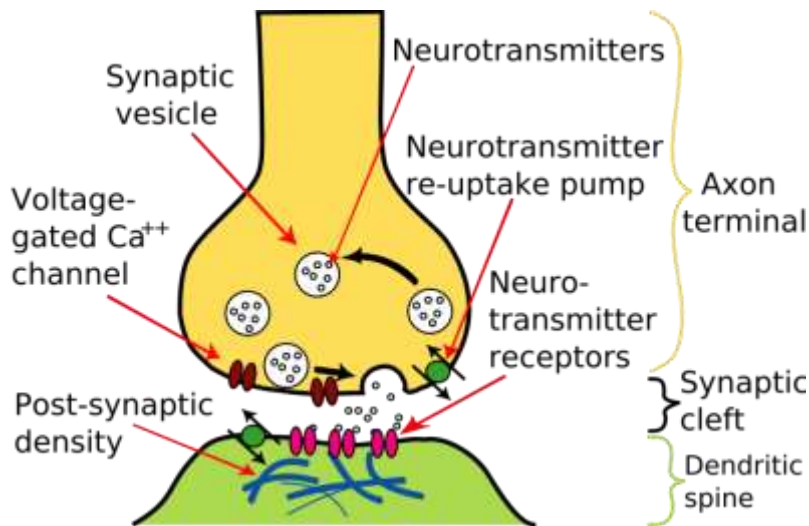


Figura 1 Transmisión de señales entre neuronas

Sustancias señalizadoras

Los neurotransmisores son sustancias señalizadoras químicas. Existen muchos tipos de neurotransmisores, y se pueden clasificar de diferentes formas. En primer lugar, están los **neuropéptidos**: cadenas de péptidos que están compuestas por entre 3 y 36 aminoácidos, como la sustancia P, la vasopresina y la oxitocina. Los neuropéptidos pueden servir como neurotransmisores y/o cumplir un papel hormonal. Además de los neuropéptidos de alto peso molecular, también los hay de bajo peso molecular. Se trata de las **aminas biógenas**, compuestas por un grupo amino y derivadas de un solo aminoácido (por ejemplo, las catecolaminas (dopamina, adrenalina y noradrenalina), la serotonina y la histamina), los **aminoácidos** (como el GABA, el glutamato y la glicina) y los neurotransmisores con una **composición química distinta**, como la acetilcolina (un éster) y el monóxido de nitrógeno (un compuesto inorgánico). Una sola neurona puede sintetizar y secretar varios neurotransmisores. Algunos transmisores están unidos entre sí en cuanto a su funcionamiento, y se llaman **cotransmisores**.

Además de neurotransmisores, hay **neuromoduladores**: sustancias que ejercen una acción clara dentro del sistema nervioso, pero de las cuales no están demostradas del todo las características neurotransmisoras. Entre ellos están los neuropéptidos y las (neuro)hormonas. Los **neuropéptidos** son péptidos bioactivos que las neuronas utilizan para comunicarse entre sí: una célula los secreta, son activados por una enzima y a continuación la otra célula los recibe, transmitiéndose una señal. Una vez emitida la señal, son degradados por una peptidasa (enzima proteolítica). Tienen una estrecha relación con las hormonas peptídicas, por lo que también pueden cumplir funciones hormonales. Las **(neuro)hormonas peptídicas** son secretadas por los órganos

endocrinos. Pueden tener un efecto autocrino (sobre la misma célula) o paracrino (sobre células cercanas), pero también ser transportadas por un líquido (sangre, líquido cefalorraquídeo) hacia otro lugar en el que provocar una reacción.² Los **inmunotransmisores** son neurotransmisores que activan las citocinas, posibilitando así la comunicación entre el sistema nervioso y el inmune. Una misma sustancia puede ser un neurotransmisor, un inmunotransmisor, un neuropéptido y/o una hormona, como, por ejemplo, la dopamina, la adrenalina, la noradrenalina y la sustancia P.³

Receptores

Para cada neurotransmisor existe un receptor que reacciona ante su presencia. Los receptores de neurotransmisores pueden dividirse en ionotrópicos y metabotrópicos. Los **receptores ionotrópicos** son receptores de la membrana celular de las neuronas que pueden unirse a un neurotransmisor y que al mismo tiempo forman un canal iónico por el que los iones pueden entrar y salir de la célula. Estos receptores trabajan muy rápido y por poco tiempo, y son activados acoplado un ligando (por ejemplo, un neurotransmisor), tras lo cual el canal iónico se abre y los iones pueden entrar y salir de la célula. Los **receptores metabotrópicos** (receptores acoplados a proteínas G) no tienen canal iónico, pero poseen en su exterior un punto de unión para los neurotransmisores y en su interior, el llamado complejo proteína G que transmite la actividad receptora a través de un sistema de segundo mensajero (transducción de señal). Influyen en el metabolismo celular y, de este modo, a veces también indirectamente en el funcionamiento de los canales iónicos, pero de una forma más lenta y duradera.

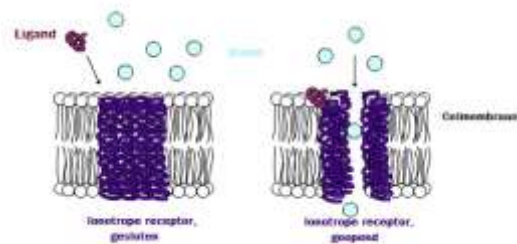


Figura 2A Receptor ionotrópico⁴

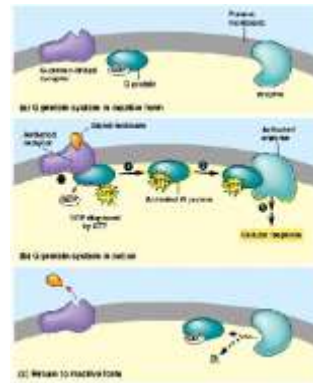


Figura 2B Receptor metabotrópico⁵

Efecto

El efecto de la activación de una neurona sobre una célula postsináptica, es decir, la excitación o inhibición del funcionamiento de esa célula, depende del tipo de neurotransmisor y de la naturaleza de los receptores postsinápticos. El GABA siempre inhibe y el glutamato siempre excita, pero la dopamina puede tener ambos efectos en función del tipo de receptor que haya en la célula postsináptica. El complejo de receptores de la célula postsináptica contiene en su exterior uno o varios puntos de unión para el neurotransmisor y una parte efectora situada en el interior de la célula. Las sustancias que ponen en funcionamiento un receptor se llaman **agonistas**, mientras que las que contrarrestan el efecto de los agonistas sobre el receptor se denominan **antagonistas**. La sensibilidad del receptor puede cambiar si está presente o ausente durante mucho tiempo un neurotransmisor. Los receptores están tanto en la célula presináptica como en la postsináptica. Los receptores presinápticos hacen que el neurotransmisor pueda regular su propia secreción o influir en la secreción de otros transmisores.

3.2 Endocrinología

En el apartado anterior ya se dijo que el sistema endocrino está controlado por el sistema nervioso, con el que está estrechamente relacionado. Hay partes del sistema endocrino (el hipotálamo y la hipófisis) que pertenecen al sistema nervioso, y las mismas sustancias pueden funcionar como neurotransmisores en el sistema nervioso y como hormonas en el endocrino. El sistema endocrino regula la homeostasis. Los sistemas alostáticos se activan cuando se produce una perturbación de una de las homeostasis corporales (por ejemplo, el pH, la temperatura o la presión sanguínea). Solo cuando no se restablece la homeostasis pasado un tiempo, se señala una sensación (calor, frío, hambre, sed, cansancio, picor, sueño y similares). Las sensaciones también se denominan sensación homeostática, sensación interoceptiva, motivación primaria o emoción. La palabra emoción proviene del latín *emovere*, que significa "mover", y quizá sea el nombre que mejor le corresponda a la sensación, porque esta

siempre exige un movimiento o una decisión de realizar una acción. Si se toma la decisión correcta, la sensación desaparece y es sustituida por otra de satisfacción por haberse restablecido la homeostasis.

Comunicación

El sistema endocrino se comunica con ayuda de hormonas. En función de su estructura molecular, las hormonas pueden dividirse en tres clases: monoaminas, compuestas por un grupo amino y derivadas de un solo aminoácido (como la dopamina y la serotonina), hormonas peptídicas, compuestas por cadenas de entre 3 y 36 aminoácidos, como la vasopresina y la oxitocina, y las hormonas esteroideas, que están hechas de colesterol y son liposolubles, como las hormonas sexuales. A nivel funcional hay poca diferencia entre las hormonas peptídicas y las sexuales.

La señalización realizada por hormonas puede clasificarse en tres tipos: **autocrina**, con efecto sobre la misma célula, **paracrina**, con efecto sobre las células cercanas, o **endocrina**, con efecto sobre otros órganos más alejados. Una hormona endocrina suele ser transportada a través de la sangre desde el lugar de secreción hasta el órgano diana. Cuando una hormona llega a una célula u órgano diana, el tejido diana libera factores que reducen la actividad del órgano productor de hormonas. Este es el proceso de **feedback negativo** o retroalimentación negativa.

El sistema endocrino está compuesto por un grupo de órganos muy integrados y extendidos que regulan la homeostasis. Los órganos del sistema endocrino se llaman principalmente glándulas: la hipófisis (glándula pituitaria), la tiroides (glándula tiroides), las glándulas paratiroides, la parte endocrina del páncreas (páncreas endocrino), las glándulas suprarrenales (glándulas adrenales), la glándula pineal (epífisis cerebral, *conarium*) y las gónadas. El control de estos órganos se realiza a través del eje hipotálamo-hipofisario. También los huesos e incluso la grasa tienen funciones endocrinas. En este capítulo se tratan estos órganos en la medida en que influyan en la respuesta de estrés. La acción y el funcionamiento de los órganos que no tengan un papel en ella son tratados en otras partes de este libro.

3.3 El eje hipotálamo-hipófisis-órgano diana

Una de las funciones más importantes del sistema nervioso es mantener constante el medio interior, la homeostasis corporal. El hipotálamo es el centro del sistema nervioso central desde el que se regulan muchas funciones corporales que contribuyen a la homeostasis. Los sistemas que se ven influidos son el sistema (neuro)endocrino, el sistema (neuro)inmunológico, el sistema nervioso autónomo y el comportamiento. A través del hipotálamo y la hipófisis hay una influencia directa del sistema nervioso central sobre el estado hormonal del organismo. Utilizando neuropéptidos y neurohormonas, el hipotálamo, la hipófisis y sus órganos diana (junto con el eje neuroendocrinológico) influyen en toda clase de funciones cerebrales y corporales que tienen que ver con el metabolismo de la energía, el crecimiento del cuerpo, la diferenciación sexual, las funciones reproductivas, el equilibrio hídrico y electrolítico, la regulación de la temperatura corporal, la respiración, la circulación, el ritmo día-noche y otros ritmos biológicos. A través de las estructuras límbicas del prosencéfalo, como la amígdala y el hipocampo, se produce la regulación del comportamiento motivacional/emocional. Existe una estrecha relación e influencia recíproca entre el sistema inmunológico y el autónomo y endocrino, teniendo un gran peso las citocinas en forma de interleucinas.

El hipotálamo

El hipotálamo forma parte del diencefalo, y está conectado con la hipófisis a través del tallo pituitario. El hipotálamo está compuesto por un gran número de núcleos. A nivel global, el hipotálamo se subdivide en una parte lateral y una parte medial. En el hipotálamo lateral se produce la integración de la información procedente del prosencéfalo y el tronco encefálico. El hipotálamo lateral controla en buena parte el comportamiento, así como las funciones autónomas y endocrinas del hipotálamo. El hipotálamo medial contiene el núcleo supraóptico y el núcleo paraventricular, que están en contacto con la neurohipófisis. También incluye el núcleo supraquiasmático, responsable de los ritmos día-noche. Además, aquí se encuentra el núcleo arcuato, que está en contacto con la adenohipófisis y controla los órganos endocrinos. También se encuentran aquí los cuerpos mamilares, un núcleo que forma el punto de conexión entre el hipocampo y los núcleos anteriores del tálamo. Esta zona está implicada en los procesos de memoria. La información de casi cualquier modalidad sensorial puede llegar al hipotálamo, que posee importantes proyecciones en la corteza cerebral, la amígdala y el hipocampo y, a través del tálamo, en el córtex prefrontal. A través de estas proyecciones, el hipotálamo influye en las funciones corticales superiores y en las estructuras límbicas del prosencéfalo. También el comportamiento y los procesos autónomos como la respiración pueden ser controlados por el hipotálamo.

La hipófisis

La hipófisis está formada por células madre mesenquimales del intestino. Por tanto, es un órgano que, desde un punto de vista evolutivo, tiene su origen en la periferia. Es algo que puede percibirse en su funcionamiento: controla el ritmo de los órganos de la periferia y es el punto de conexión entre el cerebro y la periferia. La hipófisis está compuesta por la **adenohipófisis** o lóbulo anterior y la **neurohipófisis**, el lóbulo posterior. El hipotálamo y la adenohipófisis están unidos por medio del tallo pituitario. La comunicación entre el hipotálamo y la adenohipófisis tiene lugar a través de un sistema porta que va del hipotálamo a la hipófisis pasando por el tallo pituitario. La adenohipófisis se ve influenciada por la secreción de hormonas estimulantes (factores liberadores) o inhibitorias (factores inhibidores). La comunicación entre el hipotálamo y la neurohipófisis se efectúa de una forma más directa a través de vías nerviosas entre el núcleo paraventricular y el supraóptico que producen las hormonas oxitocina y vasopresina (también llamada hormona antidiurética (ADH)). La vasopresina es importante para el equilibrio hídrico del organismo mediante la reabsorción de agua en el riñón. La oxitocina es la "hormona del apego", y tiene un papel importante en el apego entre las personas, tanto en el enamoramiento como en el embarazo y la lactancia. Se almacenan en la neurohipófisis y allí mismo son liberadas en el torrente sanguíneo.

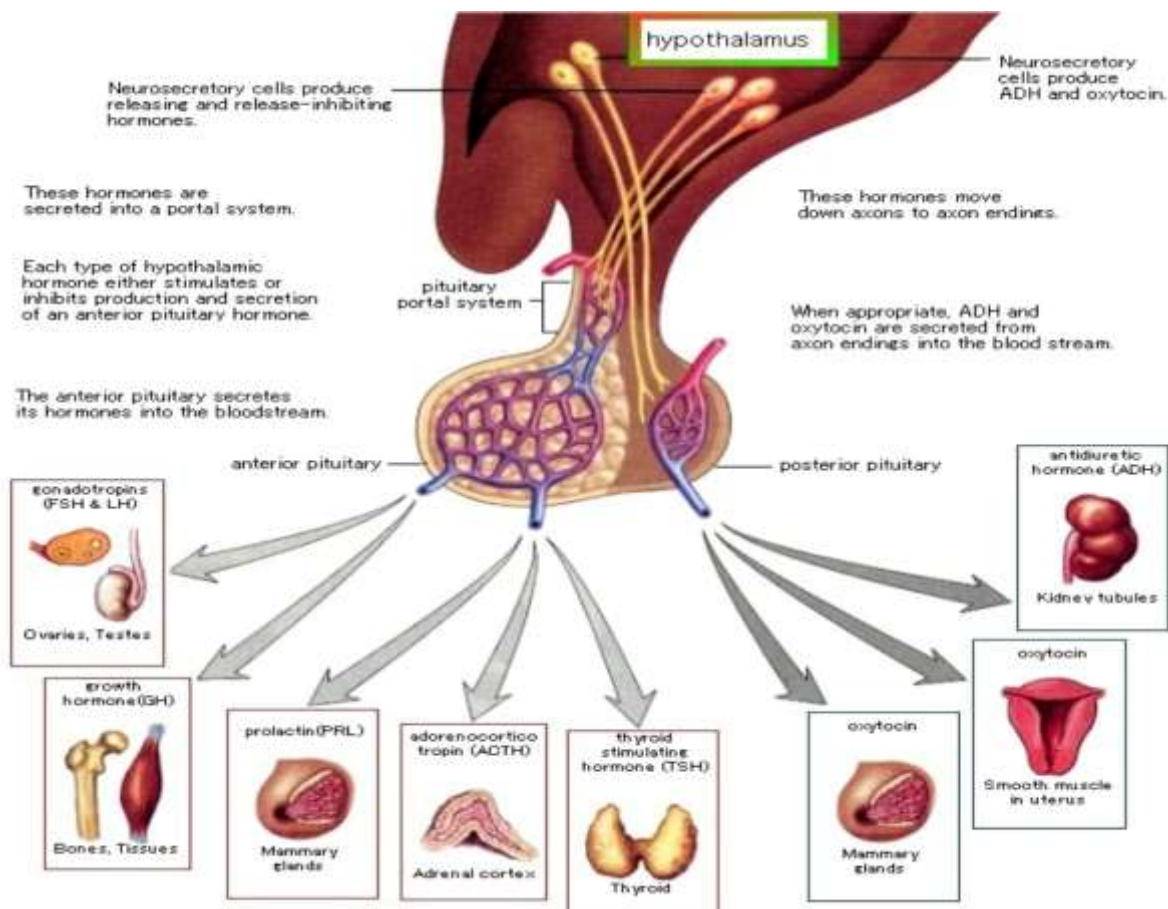


Figura 3 El hipotálamo y la hipófisis

Los **factores liberadores** son pequeños péptidos que en la adenohipófisis ejercen un efecto sobre una población específica de células endocrinas. Estimulan la producción de hormona estimulante de la tiroides (TSH), hormona adrenocorticotropa (ACTH), hormona foliculoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), hormona del crecimiento (GH) y prolactina. Los **factores inhibidores** inhiben la liberación de estas hormonas. El efecto de la secreción de las hormonas hipofisarias depende del hipotálamo, que decide si se secretan a la hipófisis más factores liberadores o inhibidores.

Una clara diferencia entre las hormonas del lóbulo posterior y del anterior es que las primeras tienen un efecto directo: hacen su trabajo tan pronto como se liberan en la sangre. Las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis

tienen un efecto indirecto o trófico: controlan órganos diana que, a su vez, segregan sustancias que influyen en tejidos diana.

3.4 La respuesta de estrés

El eje que es el protagonista de este capítulo es el hipotalámico-hipofisario-adrenal, en adelante eje HHA (HPA en inglés, *hypothalamus-pituitary-adrenal-axis*). Este eje configura la respuesta de estrés. El estrés es un estado en el que la homeostasis del organismo se ve amenazada. La causa pueden ser factores psicológicos, somáticos y/o ambientales. Para proteger al cuerpo contra el estresor, se pone en marcha un proceso en el que se activa el sistema nervioso central a través del simpático (eje simpático-adrenal-medular (SAM) (primera ola)), y a continuación el eje HHA (segunda ola). La activación del eje SAM se encarga de liberar el neurotransmisor noradrenalina desde las fibras nerviosas del sistema nervioso central y de estimular las glándulas suprarrenales (la médula suprarrenal) para que liberen en la circulación sistémica la noradrenalina y adrenalina almacenadas. La respuesta conductual está orientada a la supervivencia, y va acompañada de agitación, aumento de atención, agresión directa (lucha o huida) y detención del comportamiento dirigido a la supervivencia a largo plazo. La respuesta del sistema nervioso simpático acelera la actividad cardíaca, aumenta la presión sanguínea, hace más rápida la respiración y modifica el consumo de oxígeno y glucosa. Mediante la liberación de CRH (hormona liberadora de corticotropina, también llamada CRF, factor liberador de corticotropina) y AVP (arginina vasopresina) por parte del hipotálamo y de ACTH (hormona adrenocorticotropa) por parte de la hipófisis, la respuesta del HHA va aparejada de la secreción de corticosteroides procedentes de las glándulas suprarrenales y, además, por medio de POMC (proopiomelanocortina), con la secreción de péptidos opioides (beta-endorfinas), hormona del crecimiento y prolactina. Esta cascada de reacciones provoca un cambio en el estado del cuerpo que permite que pueda tener lugar una adecuada reacción ante la presencia del estresor. En cuanto desaparece la amenaza que este implica, todos los sistemas vuelven a ser regulados por disminución a la homeostasis normal. Véase la figura 4⁶ para una representación gráfica de la respuesta de estrés.

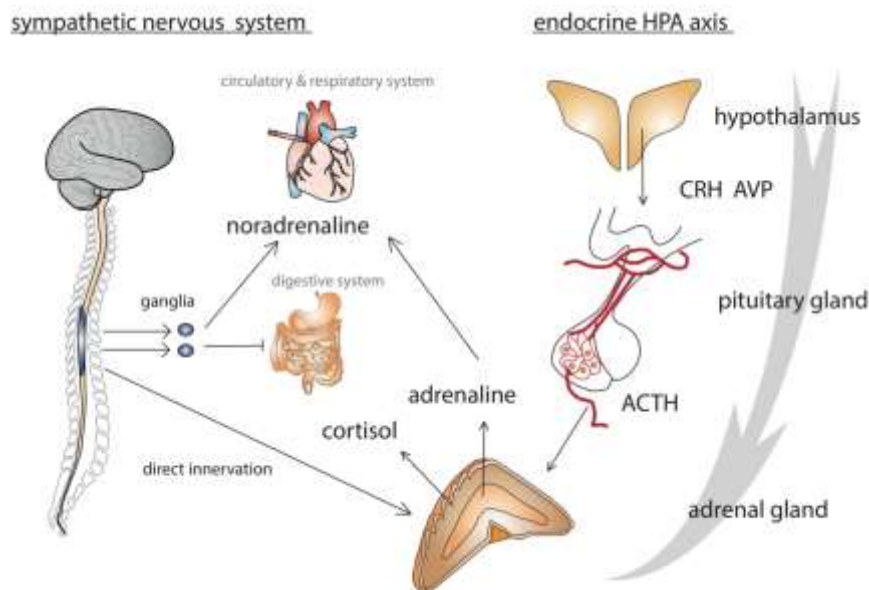


Figura 4

La respuesta de estrés a través del sistema nervioso autónomo (simpático) y el sistema endocrino. Este diagrama ilustra cómo las señales neurales y hormonales se influyen mutuamente y se complementan a través de la actividad reguladora del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (eje HHA).

ACTH: hormona adrenocorticotropa. AVP: arginina vasopresina. CRH: hormona liberadora de corticotropina.

El estrés es la conexión definitiva entre la psique, el sistema neuroendocrinológico y el sistema inmune, por medio de la activación del eje HHA y a través de dos rutas típicas. En la primera, el punto de partida es una causa psíquica típica como el estrés psicosocial, la depresión o el trauma. Estas formas psíquicas de estrés activan el eje HHA, que a su vez activa el sistema inmune (más información a continuación), con la consecuencia de la aparición de la enfermedad si esta activación se prolonga lo suficiente. La segunda ruta es de naturaleza más cíclica, y puede estar originada por cualquier forma de estrés en el sentido de alteración homeostática. En ese caso, la activación del eje HHA acarrea también una reacción inmune, lo cual produce sensaciones patológicas típicas como depresión, fatiga y dolor con el consecuente comportamiento patológico. Sin embargo, el punto de

partida también puede ser una infección, por tanto, un sistema inmune activo, que provoca sensaciones y comportamiento patológicos, motivando la activación del eje HHA dirigida al restablecimiento de la homeostasis. Y también en esta ruta puede ser el estresor psicogénico, ponerse en marcha el eje HHA y dar lugar a la activación del sistema inmune. Lo fundamental es que los sistemas están estrechamente relacionados, y que cuando un estresor altera uno de ellos la consecuencia es siempre una reacción de los otros sistemas, en todos los casos dirigida a restablecer la alteración de la homeostasis del organismo.

3.4.1 Aspectos evolutivos e influencia del entorno social sobre la respuesta de estrés

La reacción a los estresores psicológicos abarca un repertorio complejo, integrado y coordinado de reacciones neuronales centrales y neuroendocrinas periféricas, desarrolladas para preparar al individuo ante un desafío o amenaza. Las explicaciones habituales sobre el papel de dichas respuestas en la patogénesis de las enfermedades humanas sugieren que una reactividad prolongada o desmedida, como la que se aprecia en fenotipos conductuales de alta reactividad al estrés, repercute negativa y perjudicialmente sobre el individuo y es una herencia primitiva y patogénica de un pasado evolutivo en la que las amenazas a la supervivencia eran más frecuentes y graves. Sin embargo, datos recientes indican que la reactividad al estrés no es un proceso unitario, sino que incluye circuitos contrarreguladores que sirven para modificar o atemperar la excitación fisiológica. Los efectos del estrés sobre los fenotipos con una alta reactividad al estrés son de carácter doble, con efectos que tanto aumentan como reducen el riesgo dependiendo del contexto. Por consiguiente, no existe tal cosa como una reacción universal al estrés: aunque el mecanismo subyacente al estrés sea igual en todas las personas, el impacto de la respuesta al mismo depende del desarrollo fenotípico individual. La reactividad al estrés está influida por la medida en que un individuo sea sensible a los estresores de su entorno vital: la sensibilidad biológica al contexto (SBC). Pero una elevada reactividad al estrés refleja una mayor susceptibilidad biológica ante el contexto que una reacción desmedida a los desafíos, con potenciales efectos negativos sobre la salud en circunstancias adversas y efectos positivos en situaciones de apoyo y protección. Los efectos protectores de la alta reactividad al estrés dentro de circunstancias de desarrollo específicas pueden aclarar la conservación de esas variaciones fenotípicas dentro de la historia evolutiva.⁷

La SBC está determinada en parte por factores dependientes del entorno y por experiencias durante el desarrollo del individuo a lo largo de su vida. Estos calibran la dinámica reactiva de la respuesta de estrés junto con la variación hereditaria y poligénica. Es probable que los individuos que experimentan niveles de estrés muy altos temprano en la vida tengan posteriormente una alta reactividad al estrés. Se supone que, debido a la total ausencia de estrés, los individuos cuya primera juventud está caracterizada por niveles de estrés muy bajos, un cuidado intensivo y estable y apoyo familiar también desarrollan perfiles de alta reactividad al estrés y reaccionan excesivamente a los estresores a los que no habían sido expuestos anteriormente. Se considera que los individuos con niveles medios de estrés en su infancia desarrollan una reactividad al estrés moderada como forma de filtrar estresores moderados muy frecuentes. Así surge una relación en forma de U entre la reactividad al estrés y los niveles de apoyo y estrés en los años de la infancia. La exposición a entornos llenos de estrés agudo en la infancia regula por incremento la SBC, aumentando la capacidad y tendencia de los individuos a detectar peligros y amenazas del entorno y reaccionar a ellos. La exposición a entornos infantiles caracterizados por un especial apoyo también desregula la SBC, haciéndose mayor la sensibilidad a las ventajas sociales y de desarrollo de dichos entornos, pero la reacción de estrés también presenta picos cuando hay estrés más adelante. Por el contrario, la exposición a entornos en la infancia que ni son extremadamente estresantes ni extremadamente protectores regula por disminución la SBC, y proporciona una reacción de estrés moderada a los factores estresantes de un entorno que no es ni muy amenazante ni universalmente seguro.⁸

Un factor importante que influye en la respuesta de estrés es la medida en la que un individuo vive la vinculación afectiva. La amenaza a la vinculación social puede tener los mismos efectos neurales y fisiológicos que un sistema de alarma ante amenazas físicas críticas como lesiones. Las experiencias sociales positivas pueden contribuir a mecanismos de recompensa que tengan un efecto inhibitor sobre la reacción ante las amenazas. Desde una perspectiva inmunológica, el entorno social influye en el tipo de amenaza microbiana a la que se enfrenta el ser humano (por ejemplo, más bacteriana o más vírica). El sistema inmune está evolucionado para anticiparse a este patrón cambiante de exposición patógena. La exclusión social hace que los individuos tiendan a sufrir traumas físicos y lesiones (por ejemplo, provocados por depredadores o por enemigos humanos), lo que aumenta la protección frente a las inflamaciones. Por el contrario, la vinculación social aporta una protección relativa frente a las infecciones bacterianas, pero a costa de una mayor exposición a virus que se transmiten en sociedad, por lo que tiene que surgir una mayor protección frente a las infecciones víricas. El sistema inmune como tal puede

haber evolucionado para interpretar las señales neurales y endocrinas que estén relacionadas con el entorno social del individuo y anticiparse a la naturaleza de las amenazas microbianas. Las circunstancias sociales (es decir, la conexión y exclusión social) pueden influir en el desarrollo y progresión de multitud de cuadros clínicos por medio de la mediación de la expresión génica inflamatoria a través del sistema nervioso simpático y el eje HHA. Distintos tipos de amenazas sociales tienen una influencia diferente sobre la activación de estos sistemas y, a la inversa, el sistema nervioso simpático y el eje HHA ejercen diversos efectos sobre la inflamación. De este modo, la señalización aguda del sistema nervioso simpático, por medio de receptores adrenérgicos beta de las células inmunes, refuerza la expresión de las citocinas proinflamatorias como IL-1 β e IL-6, mientras que la activación del eje HHA la reprime (figura 5).⁹

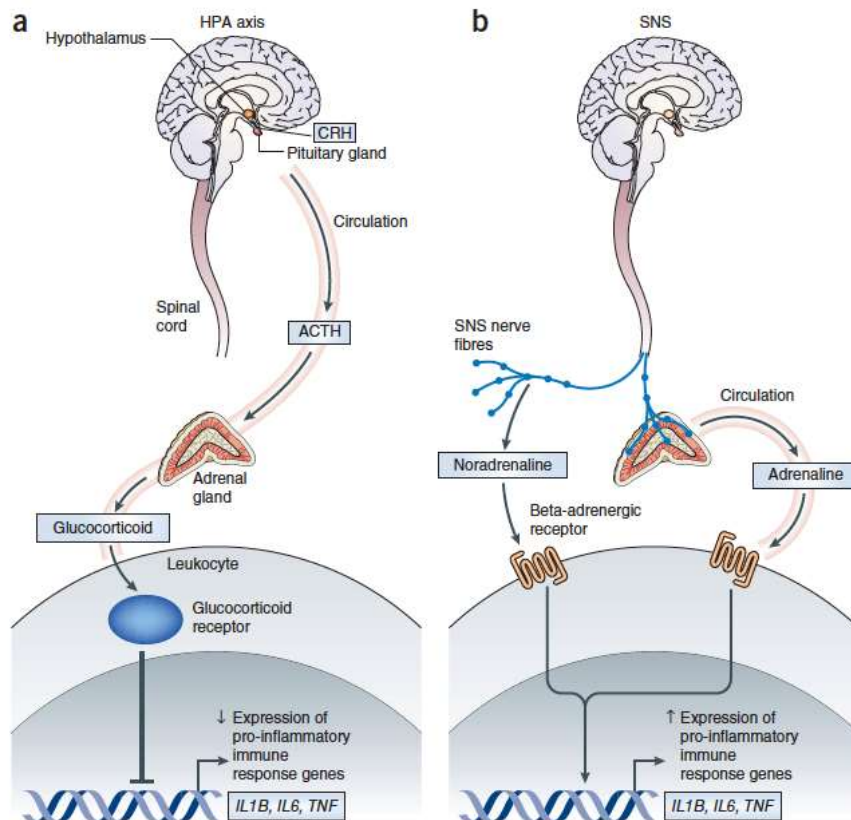


Figura 5

Regulación por parte del sistema nervioso central de la expresión génica inflamatoria en células inmunes.

(a) La activación del eje HHA inhibe las redes génicas antiinflamatorias (por ejemplo, mediante transcripción mediada por NF- κ B de genes de citocinas proinflamatorias, como IL-1 β , IL-6 y TNF).

ACTH= hormona adrenocorticotropa; CRH= hormona liberadora de corticotropina.

(b) La activación del sistema nervioso simpático provoca la secreción del neurotransmisor noradrenalina desde las fibras nerviosas del sistema nervioso central a los órganos linfoides primarios y secundarios, otros sistemas de órganos importantes (vasos sanguíneos, tejidos perivascuales) y tejidos periféricos en los que se producen reacciones proinflamatorias. Las fibras nerviosas procedentes del sistema nervioso central también pueden estimular las glándulas suprarrenales para que liberen la adrenalina almacenada en la circulación sistémica. Ambos neuromediadores (la noradrenalina y la adrenalina) pueden poner en marcha respuestas citocínicas y expresión génica proinflamatorias.

3.4.2 Carga alostática

En el capítulo 1 se ha explicado lo que se entiende por alostasis: el proceso de adaptación de lo que es necesario para vigilar el equilibrio del organismo. Esto sucede con ayuda de sistemas alostáticos que regulan minuciosamente funciones corporales cruciales como la presión sanguínea, el ritmo cardíaco y la glucemia. La carga alostática puede definirse como la presión que se le aplica al proceso de la alostasis: cuanto mayor sea la presión de adaptación, mayor será la carga sobre los sistemas alostáticos. La respuesta de estrés tiene un papel central dentro del proceso de vigilancia de la homeostasis y la alostasis. El grado de estrés es un factor importante para la medida de la carga alostática. La percepción del estrés está influenciada por las experiencias, genética y comportamiento de cada uno, y de la sensibilidad biológica al contexto (SBC) desarrollada a causa a ellos. Cuando el cerebro percibe una experiencia estresante, se inician reacciones fisiológicas y conductuales que acarrear

alostasis y adaptación. Con el paso del tiempo, la carga alostática puede acumularse. Una excesiva exposición a mediadores de estrés neuronal, endocrino e inmune puede tener efectos negativos sobre diferentes sistemas de órganos, lo cual origina enfermedad. Este proceso aparece representado en la figura 6.¹⁰

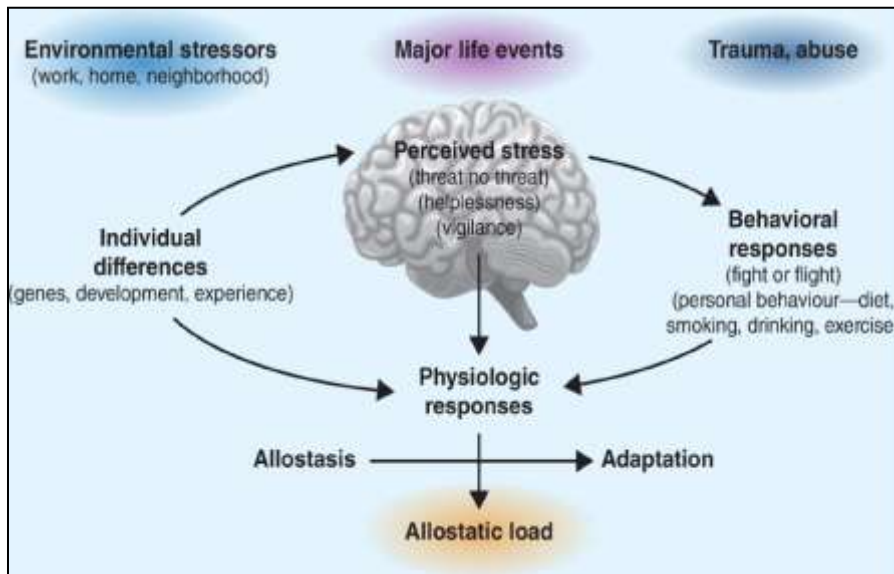


Figura 6
 La aparición de carga alostática (allostatic load)

El objetivo más importante de la respuesta de estrés es proporcionar una reacción adecuada al estresor por medio de la alostasis. Esta reacción incluye el aumento de los niveles de oxígeno, glucosa, agua y sodio en el torrente sanguíneo y su asignación a los órganos que los necesitan para incrementar su actividad. El sistema nervioso central reacciona inmediatamente al estrés físico y psicológico reubicando la energía en los diferentes órganos por medio de la regulación neuronal de la frecuencia cardíaca y la corriente sanguínea, la liberación de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) por parte de las glándulas suprarrenales y la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, implicado en la retención de agua y sodio procedente de los riñones. El agua y el sodio también se pueden recuperar del intestino. La pared intestinal está inervada de fibras nerviosas simpáticas adrenérgicas que, al ser estimuladas, aumentan la absorción de agua y sodio, un proceso que transcurre paralelo al aumento de la permeabilidad intestinal. Esta mayor permeabilidad probablemente esté mediada por receptores adrenérgicos β_2 que se expresan en las células epiteliales. La activación de los receptores adrenérgicos β_2 estimula la absorción de glucosa desde el intestino mediada por la proteína de transporte sodio-glucosa 1 (SGLT1), glucosa que es reasignada a los órganos o tejidos cuya demanda de energía ha aumentado. La activación del eje HHA trae consigo, además de la secreción de glucocorticoides, la liberación de arginina vasopresina (AVP) y oxitocina, ambas implicadas en la regulación de la homeostasis hídrica y la secreción de mineralocorticoides procedentes de las glándulas suprarrenales, que hacen que se retengan el sodio y el agua.¹¹ Todo este proceso sirve para llevar a efecto la (re)distribución de la energía con la que se puede restablecer lo antes posible la homeostasis normal. Si esta situación se alarga en el tiempo y la demanda de agua, sodio, oxígeno y glucosa continúa, la permeabilidad intestinal prolongada puede acarrear endotoxemia e inflamación de bajo grado. Sobre estas consecuencias se hablará más adelante en este capítulo.

3.4.3 Noradrenalina y adrenalina: la conexión entre los sistemas neuroendocrino e inmune

La noradrenalina y la adrenalina, también llamadas norepinefrina y epinefrina, desempeñan un importante papel como neurotransmisores y hormonas en la respuesta de estrés. Tal como se describió anteriormente, la activación del sistema nervioso simpático y el eje HHA se compone de dos etapas, activándose primero el simpático (primera ola) y después, el eje HHA (segunda ola). El núcleo cerebral central en la activación del sistema nervioso simpático es el locus cerúleo. Es un núcleo del puente troncoencefálico del tallo cerebral que está implicado en las reacciones fisiológicas de estrés y pánico. El locus cerúleo es el sitio más importante para la síntesis cerebral de noradrenalina. Tiene proyecciones nerviosas sobre órganos efectores que provocan la segregación directa de noradrenalina en tejidos periféricos, así como proyecciones en las glándulas suprarrenales por medio del eje SAM, que hacen que se libere noradrenalina y adrenalina en el torrente sanguíneo. Anteriormente ya se ha dicho que la noradrenalina y la adrenalina contribuyen al incremento del tono simpático

y de las características físicas de alerta aumentada que lo acompañan. Además, cumplen un papel en la regulación periférica de la inmunidad. El componente neuronal del sistema nervioso parasimpático origina la activación del eje SAM para la liberación del neurotransmisor noradrenalina. La noradrenalina y los ligandos emparentados con ella se unen a dos formas de receptor adrenérgico: α y β . La unión de la noradrenalina con los receptores adrenérgicos $\beta 2$ en las células dendríticas y macrófagos frena la producción de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina 1 (IL-1), la IL-6 y la IL-12, mediante la inhibición del factor nuclear κB . En la figura 4 se representan los mecanismos inhibidores moleculares de la regulación catecolamínica de la producción de citocinas. También se reflejan la regulación glucocorticoidea y la regulación por acetilcolina, el neurotransmisor más importante del sistema nervioso parasimpático.¹² Cabe señalar que la sensibilidad a los glucocorticoides de la producción de citocinas proinflamatorias y, en consecuencia, de la influencia del estrés sobre el sistema inmune, difiere entre hombres y mujeres, lo cual puede ser la causa de diferencias en el grado de susceptibilidad a las infecciones e inflamaciones.¹³

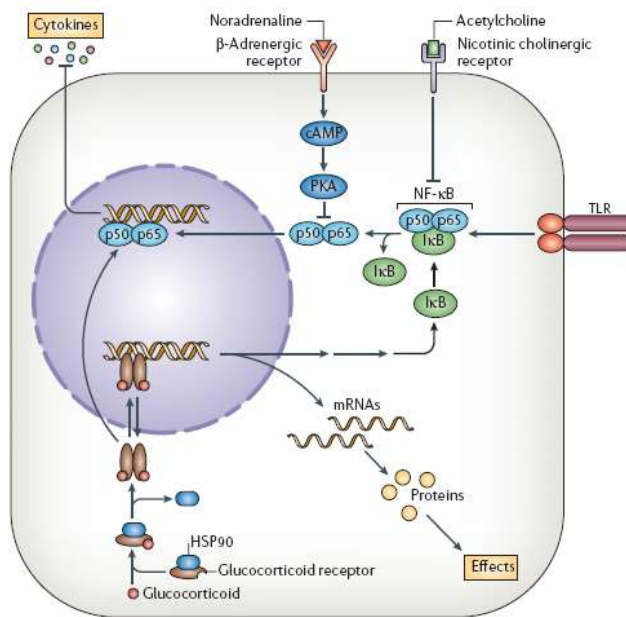


Figura 7 Las catecolaminas y el sistema inmune.

Los glucocorticoides, segregados por las glándulas suprarrenales al ser estimuladas por el eje HHA, se unen a los receptores de glucocorticoides del citosol, que reprimen la proteína de choque térmico 90 (HSP90) y permiten la dimerización de receptores, tras lo cual el complejo glucocorticoide-glucocorticoide-receptor se desplaza hacia el núcleo de la célula y se une al ADN. Esto provoca la transcripción y traducción de proteínas como el inhibidor del factor nuclear κB (I κB). A continuación, el I κB secuestra el NF- κB , con lo que se evita que active la transcripción de citocinas proinflamatorias. La unión de la noradrenalina al receptor adrenérgico β en la superficie de la célula induce la activación del AMP cíclico (AMPc) y la proteína cinasa A (PKA), lo cual frena la producción de citocinas por inhibición del NF- κB . La acetilcolina se une a los receptores nicotínicos colinérgicos y frena asimismo la producción de citocinas mediante la inhibición del NF- κB .

El efecto de los glucocorticoides y las catecolaminas sobre el sistema inmune es de carácter mayormente inhibitorio. La producción y secreción de glucocorticoides y catecolaminas está inducida por la exposición del hospedante a estímulos proinflamatorios físicos o psicológicos, con el resultado de una comunicación bidireccional entre el sistema inmune y el sistema nervioso central. Las citocinas envían señales al cerebro y este reacciona regulando el sistema inmune, entre otros mecanismos, a través de los efectos inhibidores de los glucocorticoides y las catecolaminas. Este es el bucle de realimentación negativa hormonal más importante para la regulación de la inmunidad por parte del sistema nervioso central.¹⁴ Más adelante en este capítulo y en el siguiente se profundizará en esta cuestión.

3.4.4 Áreas del cerebro implicadas

Red de reacción de núcleos

En la aparición de la respuesta de estrés participan varias áreas del cerebro. Primero se conduce una percepción sensorial o sensación hacia el cerebro, donde es procesada, interpretada y convertida en una acción. En este proceso tienen un papel el sistema nervioso autónomo (hipotálamo), el sistema motor emocional (partes de los ganglios basales), el núcleo rojo (que participa en el control de la motricidad), la sustancia gris periacueductal

(que controla sobre todo el dolor y la conducta defensiva), el sistema activador reticular (responsable de la vigilia y de la conducta sueño-vigilia) y el sistema límbico emocional (la amígdala, el hipocampo y el área septal, que influye en el sistema de recompensa). Estas estructuras subcorticales forman juntas la red de reacción de núcleos (CRN, *core response network*). La red de reacción de núcleos organiza reacciones inmediatas e instintivas ante desafíos ambientales antes de que se produzca un procesamiento cortical más amplio. Todas las áreas implicadas colaboran estrechamente a través de varias conexiones de realimentación y prealimentación, y constituyen un sistema dinámico complejo que puede controlar diferentes estados funcionales y disfuncionales (figura 8).¹⁵

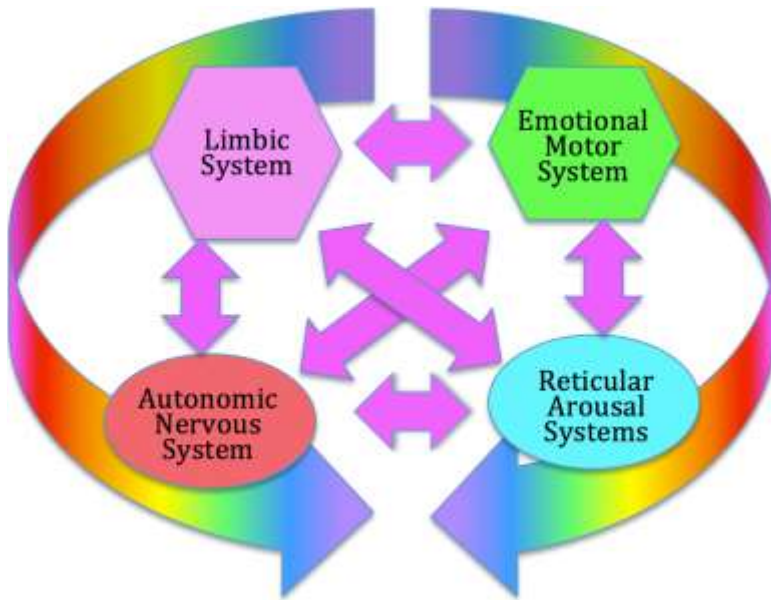


Figura 8
La red de reacción de núcleos

El sistema nervioso autónomo puede intensificar o atenuar la actividad de las vísceras, modificar la circulación sanguínea, poner en marcha la actividad hormonal y endocrina, modificar la tensión muscular, aumentar o disminuir la agitación cognitiva y contribuir a la experiencia emocional. El sistema límbico tiene un papel central en las experiencias basadas en el miedo y el placer y la generación de significados emocionales. Esta red tiene fuertes conexiones bidireccionales con el sistema nervioso autónomo y el sistema activador reticular, y activa un movimiento y postura específicos de esa emoción a través del sistema motor emocional. El sistema activador reticular comprende varias redes que provocan agitación a través de diferentes rutas. Controla la vigilia y la orientación de distintos contextos y colabora estrechamente con el sistema límbico, el sistema nervioso autónomo y el sistema motor emocional. Este último incluye varios centros motores subcorticales que participan en los movimientos y posturas específicos de esa emoción que pueden darse fuera del control cortical voluntario. Está muy influido por el sistema nervioso autónomo, el sistema límbico y el sistema activador reticular, y aporta una importante realimentación cinestésica y propioceptiva a estos sistemas. La red de reacción de núcleos reacciona muy rápidamente a los estímulos excitantes o amenazadores, con poco *input* de procesos corticales de evaluación superiores.¹⁶

La red de reacción de núcleos mantiene a su vez una comunicación intensa y directa con áreas corticales del cerebro. La influencia de los procesos de pensamiento conceptuales conscientes sobre la red de reacción de núcleos es relativamente débil e indirecta, mientras que la que ejercen estas partes del córtex que median la conciencia interoceptiva, propioceptiva y cinestésica es relativamente grande y directa. Estas áreas incluyen la ínsula y el córtex del cíngulo anterior, los cuales se supone que están implicados en el control cortical del sistema nervioso autónomo, el córtex sensoriomotor y (sobre todo) el premotor, implicados en la experiencia cinestésica y propioceptiva y en la planificación y representación mental del movimiento, la corteza parietal, implicada en el esquema corporal, y la corteza prefrontal ventromedial (figura 9).¹⁷

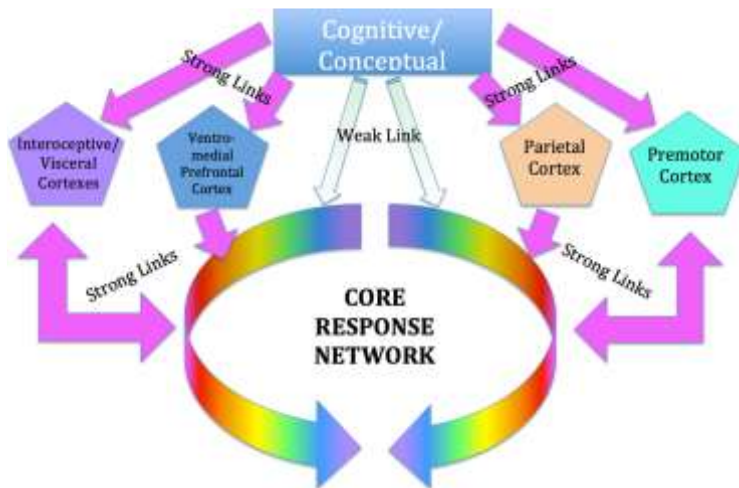


Figura 9
Control cortical de la red de reacción de núcleos

En respuesta a un estresor agudo, la red de reacción de núcleos reacciona con activación simpática acompañada de una reducción recíproca del tono vagal (parasimpático). Normalmente, esta activación respalda una reacción adecuada ante el estresor: si la reacción se completa con éxito, la realimentación propioceptiva proporciona la finalización de la respuesta de estrés. Entonces la activación simpática disminuye, el tono vagal vuelve a la normalidad y toda la red de reacción de núcleos se restablece a su funcionamiento flexible normal (figura 10).¹⁸

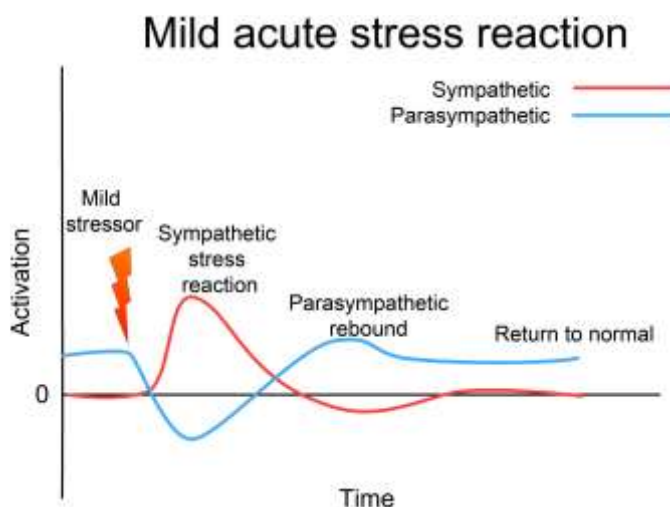


Figura 10
La respuesta de estrés (moderada) aguda

Cuando hay una reacción de estrés fuera de control, muy intensa o muy prolongada, se produce una alteración del mecanismo diseñado para ella. Esta reacción de estrés desviada se tratará más adelante en este capítulo.

El papel central del núcleo dorsal del rafe, las células de Merkel y la serotonina

Los núcleos del rafe están situados en el mesencéfalo y tienen amplias proyecciones hacia el córtex prefrontal, influyendo, entre otros, en las funciones cognitivas y afectivas, y hacia el tronco del encéfalo. El núcleo dorsal del rafe es el mayor núcleo serotoninérgico del cerebro y la fuente más importante de expresión de neuronas serotoninérgicas en el cerebro prefrontal. Los patrones de las proyecciones aferentes y eferentes en el núcleo dorsal del rafe están organizados en grupos anatómicamente distintos con una actividad neuronal delimitada, funcionalmente dispar. Distintas subregiones del núcleo dorsal del rafe controlan diversos procesos fisiológicos y conductuales, como el dominio del miedo y el pánico. Las partes rostral y ventral del núcleo del rafe envían proyecciones al putamen y al núcleo caudado (junto al cuerpo estriado), una zona del cerebro implicada en la función motora, el aprendizaje y la memoria, y a las regiones corticales sensoriomotoras. Para ver un resumen de estas diferentes funciones y su lugar anatómico en el núcleo dorsal del rafe, véase la figura 11.¹⁹

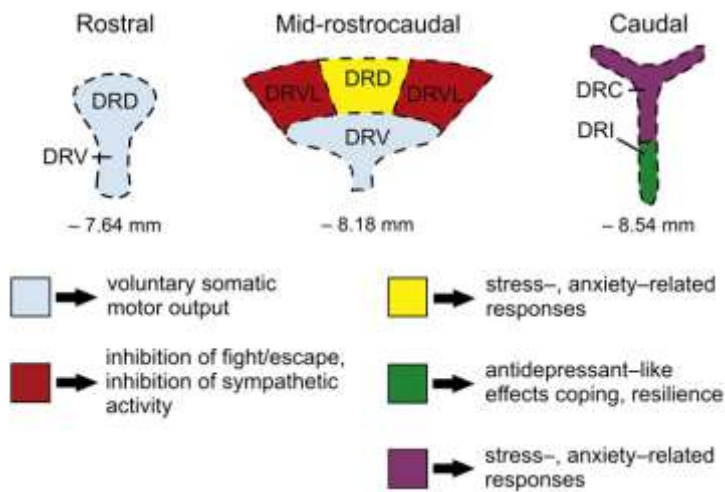


Figura 11 Ilustración esquemática del núcleo dorsal del rafe

Las neuronas serotoninérgicas del núcleo del rafe pueden ser divididas en subregiones sobre la base de sus funciones anatómicas, proyectivas y funcionales. Cada región controla funciones conductuales y fisiológicas distintas. Las neuronas serotoninérgicas de las partes rostral y ventral del núcleo del rafe (DRV, representado en azul) proyectan al putamen caudal y a las zonas corticales sensoriomotoras y pueden desempeñar un papel en la función sensoriomotora. Las neuronas serotoninérgicas de las partes dorsal y caudal del núcleo del rafe (DRC y DRC, respectivamente, en amarillo y morado) participan en el control del miedo y el pánico. Las neuronas serotoninérgicas de la parte ventrolateral del núcleo del rafe (DRVL) y de la parte ventrolateral colindante de la sustancia gris periacueductal (VLPAG) están asociadas a la inhibición del comportamiento de lucha o huida y a la inhibición de la actividad del sistema nervioso simpático. Las neuronas serotoninérgicas de la parte interfascicular del núcleo del rafe (DRI, en verde), la parte que se encuentra entre los haces nerviosos del tronco del encéfalo y que tiene proyecciones hacia el córtex prefrontal, el hipocampo y el tálamo, se activan al percibir calor y frío y por la activación inmune periférica.

Además del sistema serotoninérgico central en los núcleos del rafe, también hay uno periférico que envía señales al central. El sistema serotoninérgico periférico tiene células serotoninérgicas sensoriales en el epitelio, en la superficie de contacto entre el entorno y el cuerpo. Estos sistemas serotoninérgicos periféricos funcionan como "biosensores" que perciben estímulos del entorno y señalizan la información de forma aferente, entre otros, a los núcleos del rafe. Esto hace que se ponga en marcha la señalización serotoninérgica neuronal que se ocupa, entre otras cosas, de reducir el miedo e inhibir la actividad del sistema nervioso simpático. Un ejemplo de células serotoninérgicas sensoriales son las células de Merkel, que se encuentran a cierta profundidad en la epidermis. Contienen canales receptores sensibles a la presión y a la temperatura (canales TRPV4), cuya activación acarrea la sintetización y liberación de serotonina a través de transportadores de serotonina. La serotonina envía señales a través de fibras nerviosas aferentes al sistema nervioso central, entre otros, a la parte interfascicular del núcleo dorsal del rafe (véase la figura 12). Los canales TRPV4 se activan por el contacto leve y el calor (dérmico). La reacción del TRPV4 a estos estímulos sensoriales puede verse sensibilizada por citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa, lo que hace que este sistema de señalización mediante serotonina también pueda transmitir señales de activación inmune periférica.²⁰

Figura 13

Modelo de activación inducida por calor de una ruta espinoparabraquial, que provoca la activación de subconjuntos de neuronas serotoninérgicas inhibitorias del miedo y antidepresivas.

Abreviaturas: 5-HT = serotonina; 5-HTR = receptores de 5-HT; CA1 = región cornu Ammonis 1 del hipocampo dorsal; DRG = ganglio de la raíz dorsal; IL = corteza infralímbica; MPO = núcleo preóptico medial; PrL = corteza prelímbica; PVP = núcleo paraventricular del tálamo, parte posterior; RMg = núcleo magno del rafe; RPa = núcleo del rafe pallidus; RVMM (io) = médula ventromedial rostral.

La influencia de la red de reacción de núcleos y la serotonina sobre la respuesta de estrés se produce a través de la influencia del CRF procedente de las regiones hipotalámicas y límbicas, como el hipocampo y la amígdala. Aquí la serotonina tiene funciones tanto inhibitorias como estimulantes. Inhibe la actividad de la amígdala (el centro del miedo) y estimula la actividad del hipocampo (el centro, entre otros, de la memoria positiva). La amígdala puede producir CRH, estimulada por el locus cerúleo. De este modo puede, por tanto, estimular el eje HHA y el sistema nervioso simpático. La presencia de serotonina puede inhibir la actividad de la amígdala y la activación del eje HHA. El *input* gabaérgico hipocampal inhibe la respuesta de estrés al reducir la síntesis de CRF en el núcleo central de la amígdala.²² La presencia de serotonina estimula el hipocampo en este proceso. La presencia de suficiente serotonina en los núcleos del rafe tiene así una fuerte influencia reguladora sobre el eje HHA mediante la capacidad de inhibir el miedo y el pánico, así como de inhibir la actividad simpática y la conducta de lucha o huida.

Intervención terapéutica: metamodelo 2

La implicación de las regiones del cerebro descritas en la respuesta de estrés dio lugar al desarrollo del metamodelo 2: el modelo de siete componentes. Este modelo parte de la idea de que todas las enfermedades incluyen uno de los siguientes componentes:

- un componente fisiológico (tono simpático)
- un componente sexual (elevada fertilidad (serotonina), libido (dopamina))
- un componente emocional (miedo, enfado, pánico: amígdala, giro cingulado, núcleos del rafe; reencuadre)
- un componente social (corteza frontal)
- un componente cognitivo (hipocampo; aprendizaje profundo)

Estos componentes están relacionados con las zonas del cerebro implicadas en la respuesta de estrés. Una respuesta de estrés que funcione de forma normal y a su debido tiempo generalmente no provocará problemas, pero una alterada sí lo hace, y puede dar lugar a actividad inmune y enfermedad a través de las rutas anteriormente descritas. Hay todavía dos componentes más que desempeñan un papel en el modelo de siete componentes, a saber:

- la conciencia ecológica (parte de un todo mayor)
- la conciencia transgeneracional (que supera la generación)

3.4.5 El metabolismo energético y la respuesta de estrés

La respuesta de estrés sirve para liberar energía en pro de la acción que debe seguir a la activación de la respuesta de estrés: luchar o huir. Tanto la adrenalina como la noradrenalina estimulan la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepáticas, y la noradrenalina estimula, además, el aumento del suministro de glicerol al hígado mediante lipólisis. La adrenalina también estimula la glucogenólisis en los músculos esqueléticos al aumentar la producción de glucosa-6-fosfato procedente de glucógeno. La glucosa también puede ser producida a través del ciclo de Cahill cuando se libera alanina a través del catabolismo muscular. La reacción normal al exceso de gluconeogénesis y la consecuente hiperglucemia es la descomposición de la insulina y la inhibición de la disgregación del glucagón, lo cual reduce el grado de la hiperglucemia. En situaciones de hiperglucemia por estrés, las catecolaminas interfieren con este mecanismo normal de realimentación, lo que aumenta la glucosa en suero. Este proceso aparece representado en la figura 14.²³

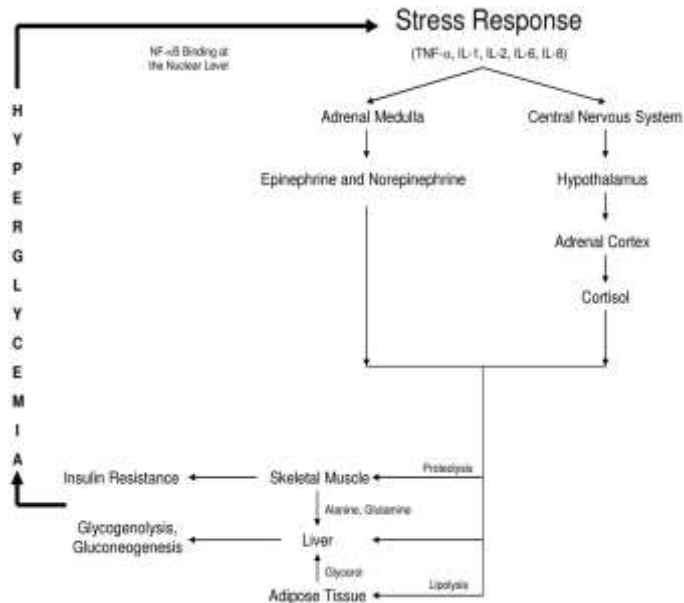


Figura 14

Mecanismos de hiperglucemia durante estrés.

IL = interleucina; NFκB = factor nuclear κB; TNF-α = factor de necrosis tumoral α.

Aunque el incremento de gluconeogénesis hepática parezca ser la fuerza motriz que alimenta la hiperglucemia por estrés, también hay un menor consumo de glucosa en los tejidos periféricos. Si bien aumenta la absorción total de glucosa, los tejidos independientes de la insulina, como las células cerebro y de la sangre, acaparan la mayoría de la absorción. Esto sucede porque los transportadores de glucosa independientes de la insulina (GLUT) GLUT-1, GLUT-2 y GLUT-3 se mantienen activos durante el estrés, mientras que el funcionamiento del GLUT-4 independiente de la insulina se ve negativamente influido por los glucocorticoides y la adrenalina. Los mediadores de la inflamación, especialmente las citocinas TNF-α, IL-1, IL-6 y CRP también inducen una insulinoresistencia periférica. La hiperglucemia induce un estado proinflamatorio, produciéndose un aumento a nivel celular del proinflamatorio factor de transcripción factor nuclear kappa beta (NF-κB) en el núcleo celular, originando la transcripción de una serie de citocinas proinflamatorias, que a su vez contribuyen al aumento del metabolismo de la glucosa.²⁴

El componente energético de la reacción de estrés incluye más de una influencia sobre el metabolismo de la glucosa. Tal como se representa en la figura 15, el estrés influye en el equilibrio energético de diferentes maneras y a distintos niveles. El estrés puede desencadenar reacciones tanto orexigénicas (que despiertan el apetito) como anorexigénicas (que inhiben el apetito), a consecuencia de lo cual se aprecian grandes diferencias individuales en cuanto a las consecuencias de la reacción de estrés. Desde una perspectiva evolutiva, parece lógico que los estresores crónicos estimulen la activación de mecanismos proobesogénicos y, así, la acumulación de grasa central/visceral. Una reacción de estrés constantemente activada puede ser interpretada como el vivir en una situación continuamente insegura, para lo cual es ventajoso almacenar grasa a nivel central (fácil de utilizar) y glucógeno en el hígado y, de esta forma, poder proveer rápidamente al cerebro de energía. La reacción de estrés aguda no tiene esta consecuencia.²⁵

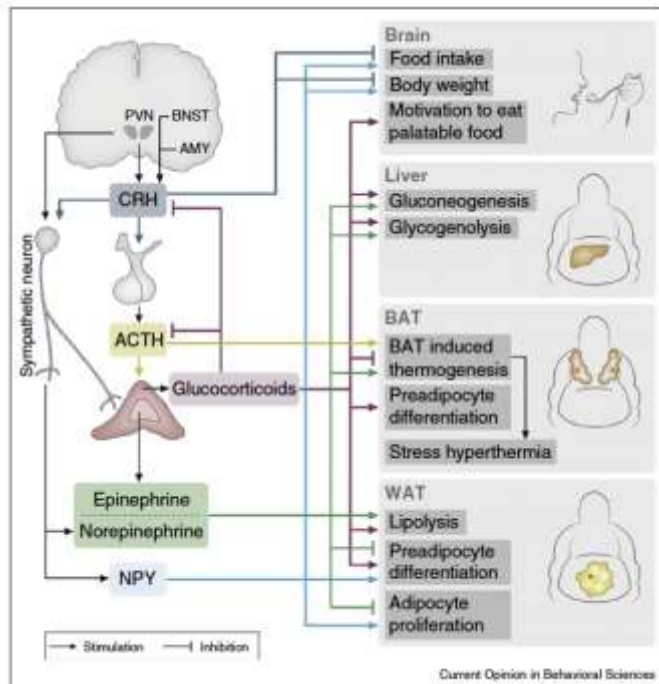


Figura 15

Los diferentes sistemas que están implicados en los efectos del estrés sobre el equilibrio energético y su papel estimulante e inhibitor en diferentes órganos. El CRH tiene una influencia inhibitora directa sobre la ingesta de alimento y el aumento de peso a través de los receptores de CRH. La activación del sistema nervioso simpático acarrea termogénesis en el tejido adiposo marrón y también una menor ingesta de alimentos y reducción de peso (no representada), y, además, lipólisis en el tejido adiposo blanco y gluconeogénesis y glucogenólisis en el hígado. Los glucocorticoides tienen un efecto inhibitor sobre el tejido adiposo marrón y estimulan el consumo de comida rápida, la gluconeogénesis y la glucogenólisis en el hígado y la lipólisis en el tejido adiposo blanco. El neuropéptido Y, un péptido producido tanto en el núcleo arcuato como en el hipotálamo y las neuronas del sistema nervioso simpático y que sirve de cotransmisor adrenérgico en algunas situaciones de estrés provoca, entre otras consecuencias, una mayor ingesta de alimentos y aumento de peso.

PVN: núcleo paraventricular del hipotálamo; AMY: amígdala; BNST: núcleo del lecho de la estría terminal; CRH: hormona liberadora de corticotropina; ACTH: hormona adrenocorticotropa; NPY: neuropéptido Y; BAT: tejido adiposo marrón; WAT: tejido adiposo blanco.

3.4.6 Medir la sensibilidad al estrés

Alfa-amilasa

Uno de los marcadores de la reacción al estrés es la alfa-amilasa salival. Hay una clara conexión entre los niveles de esta enzima (encargada de dividir la amilosa) secretada por las glándulas salivales en la boca y la noradrenalina plasmática. Esta relación es más fuerte que la asociación entre la noradrenalina y la adrenalina, por lo que la alfa-amilasa salival presenta potencial predictivo y constituye un buen marcador de activación del simpático²⁶.

Pruebas de estrés

Existen diversas pruebas que permiten medir la respuesta al estrés de las personas a nivel individual. A continuación, pasamos a describir tales tests.

1. Prueba de estimulación con frío (Cold Pressor Test, CPT)²⁷

El procedimiento CPT estándar comprende que el participante introduzca la mano (muñeca incluida) todo el tiempo que pueda en agua muy fría (2 grados Celsius), hasta un máximo de 3 minutos. Esto suscita en el organismo una reacción de estrés. Se le comunica al participante que el procedimiento puede dar una sensación incómoda, que puede quitar la mano del agua cuando él lo desee y que no pasa nada porque lo haga. Durante el procedimiento, un investigador comprueba discretamente desde una esquina de la sala cómo se siguen las instrucciones.

2. Prueba de estimulación con frío socialmente evaluada (Socially Evaluated Cold Pressor Test, SECPT)²⁸

En la SECPT los participantes, conforme al mismo procedimiento que en la CPT, introducen la mano en agua muy fría. La diferencia es que en la SECPT los participantes se ven estrechamente observados por un

investigador que parece carecer de empatía. Se les dice, además, que se les está grabando en vídeo y que se examinarán sus expresiones faciales para ver si hay gestos de dolor.

3. Prueba de estimulación con frío socialmente evaluada prolongada (*Prolonged Socially Evaluated Cold Pressor Test, PSECPT*)²⁹

Este procedimiento es el mismo que el de la SECPT, pero con un tiempo de preparación de 5 minutos, en los que se les da instrucciones a los participantes. Se les dice que deberán introducir la mano en agua muy fría varias veces, alternando con breves descansos en los que deben poner el brazo sobre una toalla que está al lado del recipiente de agua. También se les indica que un ordenador decidirá al azar cuánto tiempo tienen que tener la mano sumergida, hasta un máximo de 90 segundos, y cuánto tienen que tenerla en la toalla, con un mínimo de 45 segundos. En realidad, los tiempos de inmersión y de descanso están establecidos de antemano y son los mismos para todos. Se les dan a los participantes estas instrucciones falsas para transmitirles más sensación de pérdida de control y de imprevisibilidad.

4. Prueba de estrés social de Trier (*Trier Social Stress Test, TSST*)³⁰

La TSST supone un estresor con validez ecológica, al basarse en el estrés causado por tener que hablar en público. Incorpora evaluación social e imprevisibilidad al tener que hablar ante un público que no reacciona y realizar un cálculo de cabeza. En el procedimiento TSST estándar, los participantes tienen que interpretar un papel, imaginando que son candidatos para un puesto laboral y tras un breve tiempo de preparación tienen que presentarse ante un jurado de directivos a los que tienen que exponer por qué consideran que son la persona idónea para el cargo. Tras hacer su presentación, se les pone inesperadamente una tarea de cálculo de cabeza. La realización de esta tarea ante el jurado introduce un elemento de amenaza socioevaluativa. Los miembros del jurado no muestran apertura social ni feedback positivo alguno (no sonríen, no asienten, etc.). La TSST contiene diversos elementos de pérdida de control: el participante sólo sabe cuál es su tarea poco antes de la prueba, tiene muy poco tiempo para prepararse para ella, la prueba de cálculo es totalmente inesperada y el jurado no reacciona ante ningún intento de contacto social. En personas sanas, la TSST activa el eje HHA, tal y como se puede medir a través del cortisol y la hormona adrenocorticotropa (ACTH) en saliva, plasma o suero. La TSST induce un incremento del doble o el triple del nivel de cortisol en aprox. el 70-80 % de los participantes.

Hay diversos factores que tienen una influencia moderadora en la respuesta aguda al estrés en la TSST y que muestran diferencias interesantes entre adultos jóvenes y los mayores y entre hombres y mujeres. También las diferencias genotípicas y los cambios epigenéticos pueden influir en el funcionamiento psicológico y los posibles resultados de la TSST. En la figura 16 se presenta un resumen de los elementos que pueden moderar la respuesta al estrés³¹.

Age	Children/Teenagers	Older adults
	 • TSST-C employed • Socio-cognitive development may moderate TSST-C impact • Mixed evidence for pubertal development • Lack of sex differences	 • ↓ HPA-axis response compared to young adults • ↑ α-amylase response compared to young adults • ↑ memory performance in older women compared to older men
Gender & sex hormones	Male	Female
	 • ↑ HPA-axis response than females • Not different from females for salivary alpha-amylase, DHEA/DHEA-S • Similar rise as females in sIgA, but ↓ baseline sIgA • Testosterone negatively correlated with cortisol response	 • ↓ ACTH when taking oral contraceptives • Mixed evidence for differences across menstrual cycle in cortisol activation • Fear conditioning increased in women with oral contraceptives compared to males • Progesterone negatively correlates with HPA axis activity
Genetics	HPA-axis	BDNF & neurotransmitters
	 • FKBP5 (↑ HPA-axis response: TT/rs1360780) • CRHR1 (moderates HPA-axis response) • NR3C1 exon 1F methylation: female-specific moderation of HPA-axis response	 • BDNF val66met: ↑ cortisol response • 5-HTTLPR (ex: ↑ IL-1β, cort, cardiovascular response; early life stress interacts with DNA methylation) • DRD4 (7-repeat allele: ↓ cortisol) • ADRA2B deletion: poorer recall

Figura 16

Factores que moderan la respuesta aguda al estrés en la TSST.

Para niños y adolescentes con edades entre 7 y 16 años existe un protocolo TSST estándar adaptado. Esta modalidad (TSST-C) tiene igualmente una tarea de hablar en público y una de cálculo de cabeza. La dificultad del cálculo en cuestión puede adecuarse a la edad y la capacidad, y lo mismo ocurre con la prueba de hablar en público. En esta última, se le da al participante el comienzo de un relato y se le pide que lo complete de una forma interesante y emocionante (se le especifica que tiene que intentar que su final del relato sea mejor que el de otros niños/adolescentes de su edad). El participante tiene un tiempo de preparación de 5 minutos, tras los cuales debe completar el relato en otros 5 minutos. Si el niño/adolescente termina el relato en menos de 5 minutos, se le pide, de forma amable y cordial, que continúe. En este caso, el jurado da un feedback positivo, en clara diferencia con la TSST para adultos, en la que se muestra neutro y se abstiene de dar feedback. Tras la prueba del relato, el participante debe realizar una de cálculo en serie lo más correcta y rápidamente que pueda. Al final del protocolo, el jurado comunica al participante que sus resultados no van a ser comparados con los de los demás. Un componente nuclear de la TSST-C es la amenaza socioevaluativa. Este aspecto merece una atención especial en el niño y el adolescente, ya que puede explicar diferencias en la envergadura y la duración de la reacción al estrés. Se da un aumento de la reacción al estrés ante evaluación social que tiene lugar durante la infancia y adolescencia a consecuencia del desarrollo sociocognitivo común, con aumentos en la respuesta emocional. Los adolescentes mayores son más vulnerables al estrés anticipatorio, porque perciben mejor la amplitud y consecuencias de la tarea, y al estrés social. La influencia de la pubertad en los resultados de la TSST-C no es algo unívoco y no hay diferencias claras entre chicos y chicas.

La prueba de estrés social de Trier es por todo esto referencia en la medición de la respuesta al estrés y constituye un test más exacto que las modalidades (P)(SE)CPT.

5. *Prueba de estrés agudo de Maastricht (Maastricht Acute Stress Test, MAST)*³²

La MAST comprende una fase de preparación de 5 minutos y una fase de estrés agudo de 10 minutos que incluye los aspectos físicos de la (SE)CPT y la imprevisibilidad y pérdida de control de carácter socioevaluativo (es decir, feedback negativo) y el cálculo de cabeza de la TSST. En el tiempo de preparación de 5 minutos, se dan a los participantes instrucciones de la prueba. Estas instrucciones son iguales a las de la PSECPT pero se añade que el participante, inmediatamente tras sacar la mano del agua, debe comenzar una tarea de cálculo de cabeza. Tal tarea consiste en contar hacia atrás desde 2043 de 17 en 17, tan rápida y correctamente como sea posible. Cada vez que cometen un error, se les da feedback negativo y tiene que volver a comenzar en 2043, hasta que el ordenador señale el comienzo de la siguiente inmersión de la mano. La MAST tiene la capacidad de inducir reacciones autónomas significativas en lo referente a la presión sanguínea pero no en el pulso. También puede suscitar fuertes incrementos en los niveles subjetivos de angustia, lo cual refleja la fuerte conexión entre esta última y el estrés agudo. Las diferencias individuales en depresividad y síntomas de estrés pueden predecir la reactividad de la presión sanguínea. La MAST es una prueba sensible y específica y constituye un protocolo de estrés conciso, metódico y económico para medir reacciones al estrés, con lo que es una buena alternativa a la TSST.

3.4.7 Un concepto integral del estrés³³

La influencia del estrés en la salud no puede verse de forma separada del contexto del propio estrés (véase también el metamodelo texto-contexto). El contexto comprende factores individuales y del entorno, la historia personal de exposición al estrés (en particular en la época de la infancia, pero también el acumulado a lo largo de la vida), estresores crónicos actuales y factores protectores. El contexto histórico individual influye en las reacciones usuales al estrés, que, en último término, determinan si el estrés tendrá efectos acumulativos, que contribuyen a la carga alostática. Para poder contemplar el impacto del estrés en su conjunto, debe incorporarse el contexto junto con las exposiciones a estresores y las reacciones al estrés, teniendo en cuenta los procesos reiterativos y multinivel que conectan el estrés con el estado de salud. Esto se presenta de manera global en la figura 17:

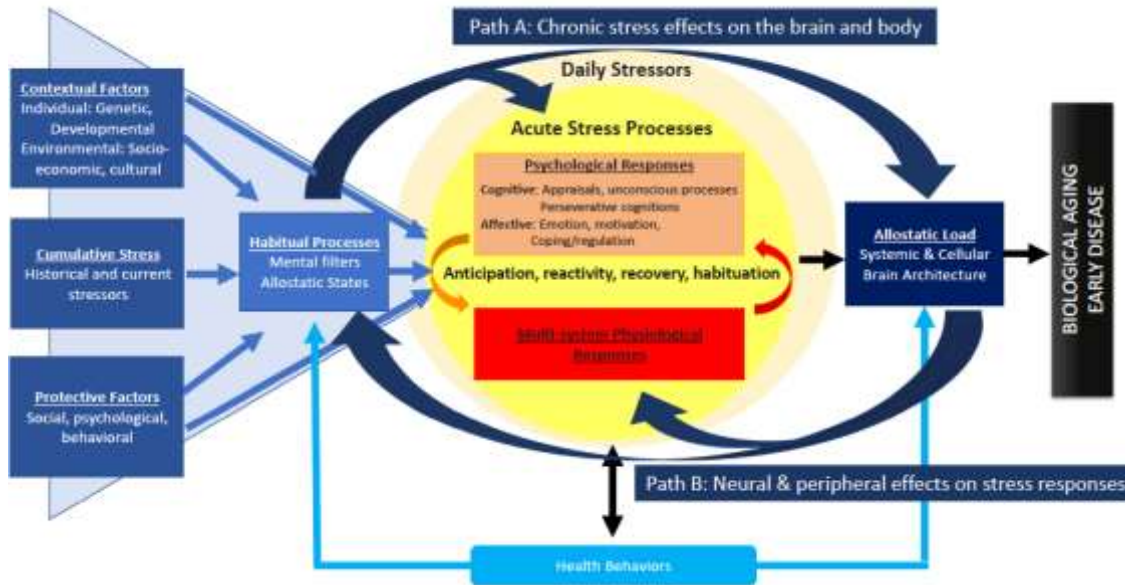


Figura 17

Esta figura presenta un modelo transdisciplinario que describe el “estrés” como una serie de procesos emergentes e interactivos. Se ilustra cómo los estresores se experimentan en el contexto de la vida de una persona, reflejado en los factores contextuales del triángulo azul. Tales factores contextuales comprenden características individuales como la personalidad y factores demográficos, el entorno en el que se vive, exposiciones a estresores actuales o pasados y factores protectores; en su conjunto, determinan la situación alostática basal de regulación fisiológica y la óptica a través de la que se perciben los estresores y se les otorga significación. Los factores contextuales y la habituación al estrés influyen conjuntamente en reacciones psicológicas y fisiológicas a los estresores agudos y cotidianos. Si estas reacciones se desregulan, llevan a carga alostática y, finalmente, a envejecimiento biológico y patología precoz.

En el lado izquierdo de la figura 17 están los factores contextuales que vuelven a la persona vulnerable o resiliente al estrés. Comprenden factores a nivel individual, como el contexto genético y de desarrollo, y factores del entorno, como el contexto socioeconómico y cultural. El contexto cultural y socioeconómico de una persona ofrece el marco desde el que se interpretan las experiencias y se les dota de significación y, por tanto, influye en la medida en la que un acontecimiento se valora como una amenaza o como un reto. Los estresores se viven en el contexto de las propias experiencias vitales, lo que incluye la exposición pasada a sucesos estresantes y vivencias pasadas o actuales de estrés crónico. También influye en la respuesta al estrés el estrés acumulativo. Una historia de exposición grave al estrés (sobre todo a estrés traumático y, en particular, en las primeras etapas de la vida) o estrés crónico actual tienen una gran influencia en las probabilidades de experimentar como estresantes factores más frecuentes (acontecimientos vitales y preocupaciones cotidianas) y de desarrollar reacciones de estrés agudo inadecuadas. Los factores contextuales y el estrés acumulativo conforman junto con los factores protectores cómo la persona contempla habitualmente los acontecimientos y cómo reacciona emocional y fisiológicamente ante estresores. Los factores protectores, mayoritariamente rasgos moldeables sociales, psicológicos y de conducta, influyen en la resiliencia frente al estrés. Como ejemplos de factores protectores pueden citarse las estructuras familiares que dan apoyo o el mantener una vida físicamente activa, lo cual facilita la resistencia y buena reacción al estrés.

En la siguiente parte de la figura se representan los procesos de habituación: filtros mentales y estado alostático. Los filtros mentales son la lente a través de la cual ve el mundo la persona. Los prejuicios cognitivos (por ejemplo, expectativas pesimistas sobre el futuro) y las condiciones alostáticas forman el nivel basal del funcionamiento de los sistemas de regulación. El contexto de la vida de una persona tiene una gran influencia en estos procesos de habituación, que acaban conduciendo la reacción al estrés. Esta habituación al estrés será objeto de más atención en el presente texto. En casos de exposición histórica excesiva a acontecimientos vitales estresantes, el filtro mental de la persona tiene tendencia, por acostumbamiento, a reforzar las reacciones emocionales a estímulos estresantes, lo que lleva a una estimación exagerada de la amenaza y a una reactividad fisiológica prolongada, embotada o con otras desregulaciones. Cuando hay un historial de estrés crónico o traumático, se producen modificaciones en la arquitectura neurológica cerebral de las respuestas al estrés. El volumen de la amígdala se incrementa, el del hipocampo se reduce y hay una mayor conectividad que fomenta reacciones exageradas y una mala recuperación (ruta A). También hay cambios en los marcadores

sistémicos y celulares de carga alostática. Estas vías neurológicas del estrés se ven más dispuestas y preparadas para estrés futuro, lo que lleva a una homeostasis en reposo que tiene más propensión a patrones disfuncionales de reactividad que causan más daños que protección (ruta B), lo que a su vez provoca un ciclo de feedforward.

Los procesos de estrés agudo comprenden procesos en los que un estresor agudo suscita reacciones cognitivas, emocionales y biológicas, entre otras cosas. Las respuestas psicológicas incluyen procesos de cognición valorativos y perseverativos (anticipación, rumiación) que están vinculados al estado alostático y la reactividad. Las reacciones afectivas están constituidas por respuestas a nivel de las emociones, estados motivacionales y, ulteriormente, esfuerzos para manipular la excitación emocional y fisiológica: estrategias de regulación y de afrontamiento.

La respuesta al estrés agudo abarca reacciones fisiológicas multisistémicas, cada una de las cuales depende de la interacción entre rutas neuronales y el sistema autónomo, el neuroendocrino y el inmune. Si bien la mayoría de estos aspectos son protectores, hay determinados perfiles de respuesta que resultan más bien dañinos, en muchos casos porque la respuesta no se corresponde adecuadamente con la situación. Estamos entonces ante reacciones al estrés maladaptativas que en caso de reiteración a lo largo del tiempo producen carga alostática. Los perfiles de respuesta maladaptativos pueden presentar varias formas: mayor anticipación previa a un acontecimiento, mayor reactividad al acontecimiento, ralentización del proceso de recuperación tras producirse el acontecimiento y falta de habituación al estrés (falta de adaptación efectiva mientras se está produciendo el acontecimiento o a un acontecimiento repetitivo). Esto puede tener lugar como reacción a respuestas tanto fisiológicas como emocionales y estos aspectos interactúan y generan sinergias entre sí. La anticipación prolongada a acontecimientos futuros, el aumento de condiciones emocionales como la preocupación y la angustia y un estado de preparación vigilante se ven reflejados en una mayor activación del sistema nervioso autónomo y del neuroendocrino. La reactividad exagerada o, en el otro extremo, deficiente apunta a una discordancia con lo que exige la situación; también puede presentarse una ralentización de la recuperación del estrés. Con el paso del tiempo, estas reacciones maladaptativas de respuestas exageradas repetidas ante el mismo pequeño estresor llevan a falta de adaptación. Las conductas con impacto en la salud también intervienen en todos los componentes del modelo. Este tipo de comportamientos tiene una intervención directa que contribuye al estado y la carga alostáticos y también interactúa con la exposición y las respuestas al estrés.

Asimismo, son igualmente factores que intervienen en la respuesta al estrés y su “programación” la duración del estrés (breve y agudo, acontecimientos cotidianos, sucesos vitales, hechos traumáticos o estrés crónico) y el momento de aparición del estresor (en el útero, en la infancia o adolescencia o como adulto). Los estresores agudos son exposiciones al estrés breves e intensas. Por acontecimientos cotidianos entendemos pequeñas cosas que se producen todos los días, como prisas, discusiones o plazos que cumplir en el trabajo. Los sucesos vitales serían acontecimientos episódicos limitados en el tiempo que pueden tener un carácter tanto negativo (por ejemplo, sufrir un accidente) como positivo (por ejemplo, casarse). Los hechos traumáticos son acontecimientos intensos, graves y amenazadores (en ocasiones incluso para la propia vida). Los estresores crónicos son aquellos que se presentan durante tiempos largos. Los acontecimientos cotidianos y los sucesos vitales pueden derivar en estrés crónico o contribuir a él. También modifican la respuesta al estrés los estresores acumulativos, es decir, los que se van acumulando durante distintos periodos de la vida. En la figura 18 se reflejan las reacciones al estrés de personas con mucho y con poco estrés crónico. Se observan diferencias claras en la reacción al estrés, que están muy relacionadas con el grado de habituación al estrés (ver más abajo).

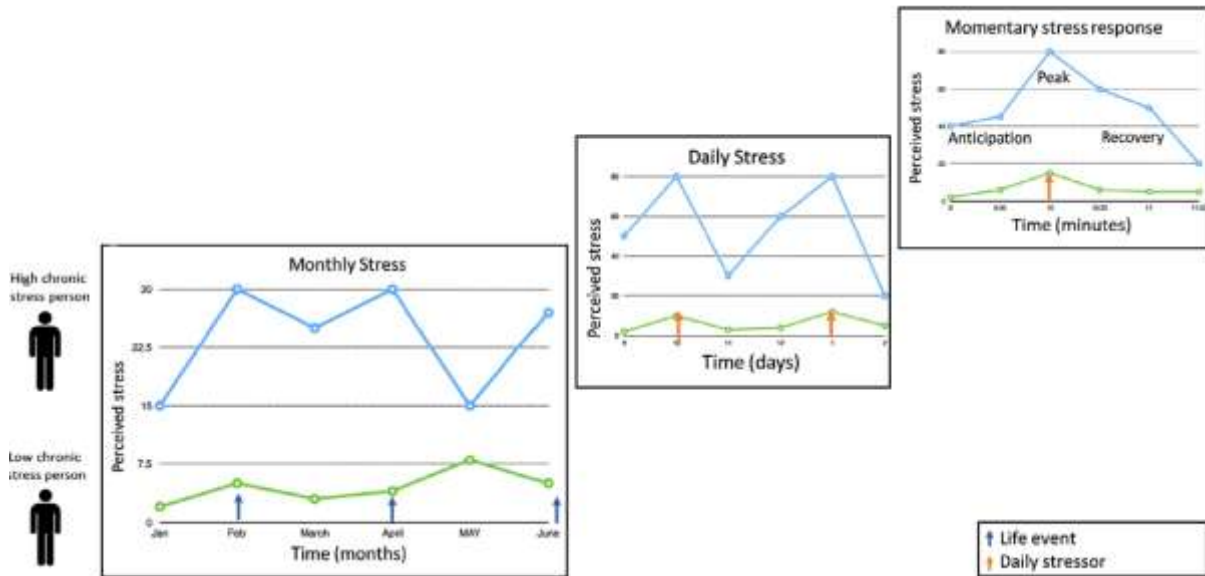


Figura 18

Aquí se describe cómo encajan entre sí distintas escalas temporales (mensual, diaria, momentánea) de exposición al estrés. La exposición crónica al estrés determina la forma en que se perciben los estresores cotidianos o agudos.

¿Qué es lo que hace estresante al estrés? Hay una gran variabilidad en las reacciones individuales a los estresores. Un componente clave tanto de la respuesta psicológica como de la fisiológica ante acontecimientos o estímulos potencialmente estresantes es la valoración cognitiva de la situación (véase la figura 19). Las evaluaciones (*appraisals*) son juicios valorativos de las personas sobre la situación o acontecimiento y están influidas por factores individuales y del entorno. Hay diversos tipos de valoraciones de esta naturaleza que se ha constatado que influyen en la reactividad al estrés agudo, como la evaluación de una situación como nueva, imprevisible e incontrolable, o también la percepción como amenaza o como reto, ya sean físicos o sociales. Estos estados psicológicos están vinculados a diferentes respuestas emocionales, motivacionales, neuroendocrinas, autónomas y conductuales, y la evaluación de algo como amenaza o la sensación de peligro (de tipo físico, psicológico o social) están asociadas a patrones de reactividad menos adaptativos y más dañinos. En resumen, los procesos de valoración determinan la reacción de una persona al estrés agudo. Cabe mencionar que también existen evaluaciones del estrés que tienen efectos positivos en la salud o en la capacidad de tolerar el estresor, como cuando se percibe que el estresor es beneficioso (por encontrarse ventajas) o que tiene algún sentido.

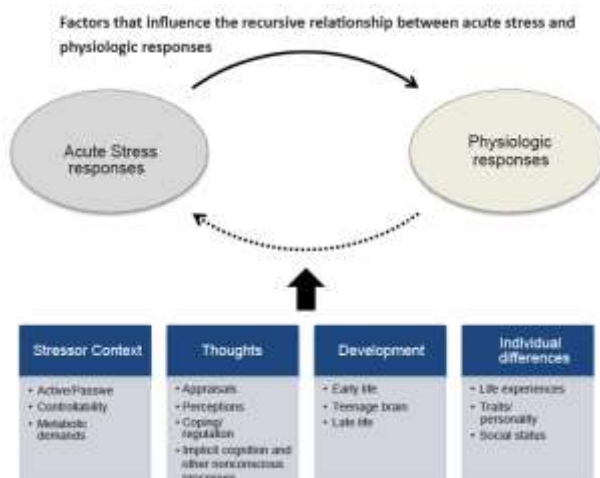


Figura 19

Aquí se ilustra cómo el contexto del estresor, factores cognitivos, el estadio de desarrollo y las diferencias individuales, como experiencias estresantes en el pasado, influyen en la propia reacción fisiológica a un estresor agudo.

Para terminar, no solo importa el grado de la respuesta al estrés sino también su curso durante el acontecimiento estresante. La intensidad de la reactividad da una primera imagen de cómo reacciona la persona, pero un perfil más dinámico a lo largo del tiempo ofrece una comprensión más completa de la respuesta al estrés. La figura 20 presenta cuatro perfiles de reacción. Una respuesta inadecuada (insalubre) en anticipación al estrés se ve caracterizada por una mayor reacción previamente al comienzo del acontecimiento (gráfico superior izquierdo). Esto supone una mayor presión sobre el sistema por el mayor tiempo de reacción, ya desde antes del suceso. Tal situación puede estar causada por expectativas negativas, lo cual puede expresarse en una mayor vigilancia o miedos. Estas expectativas negativas pueden ser dañinas sobre todo en la transición a entornos nuevos. Las reacciones psicológicas y fisiológicas inadecuadas también pueden verse caracterizadas por una falta de recuperación una vez pasado el factor estresante, tal y como se ilustra en el gráfico superior derecho, mientras que una reacción “sana” mostraría un retorno a niveles basales tan pronto como ha desaparecido el estresor. En la reacción ante un nuevo acontecimiento, una respuesta psicológica y fisiológica típica debería comprender una fuerte activación inicial de coordinación de sistemas metabólicos para poder hacer frente a la tarea que se presenta, y también debería proporcionar rápidamente aclimatación a la situación. La falta de tal aclimatación durante el acontecimiento estresante (gráfico inferior izquierdo) puede reflejar una inflexibilidad del sistema para adaptarse, lo que puede acabar llevando a una presión excesiva. Algunas personas presentan hipervigilancia durante el estrés, bien sea a causa de una situación de estigmatización o por rasgos individuales como miedo a la evaluación o sensibilidad a la desaprobación, lo que ralentiza la habituación. Los perfiles de estrés descritos también pueden presentarse asociados, por ejemplo cuando una persona muestra tanto falta de habituación como falta de recuperación (gráfico inferior derecho), caso en el que puede suponerse que la combinación de estas rutas insalubres refuerza la patología.

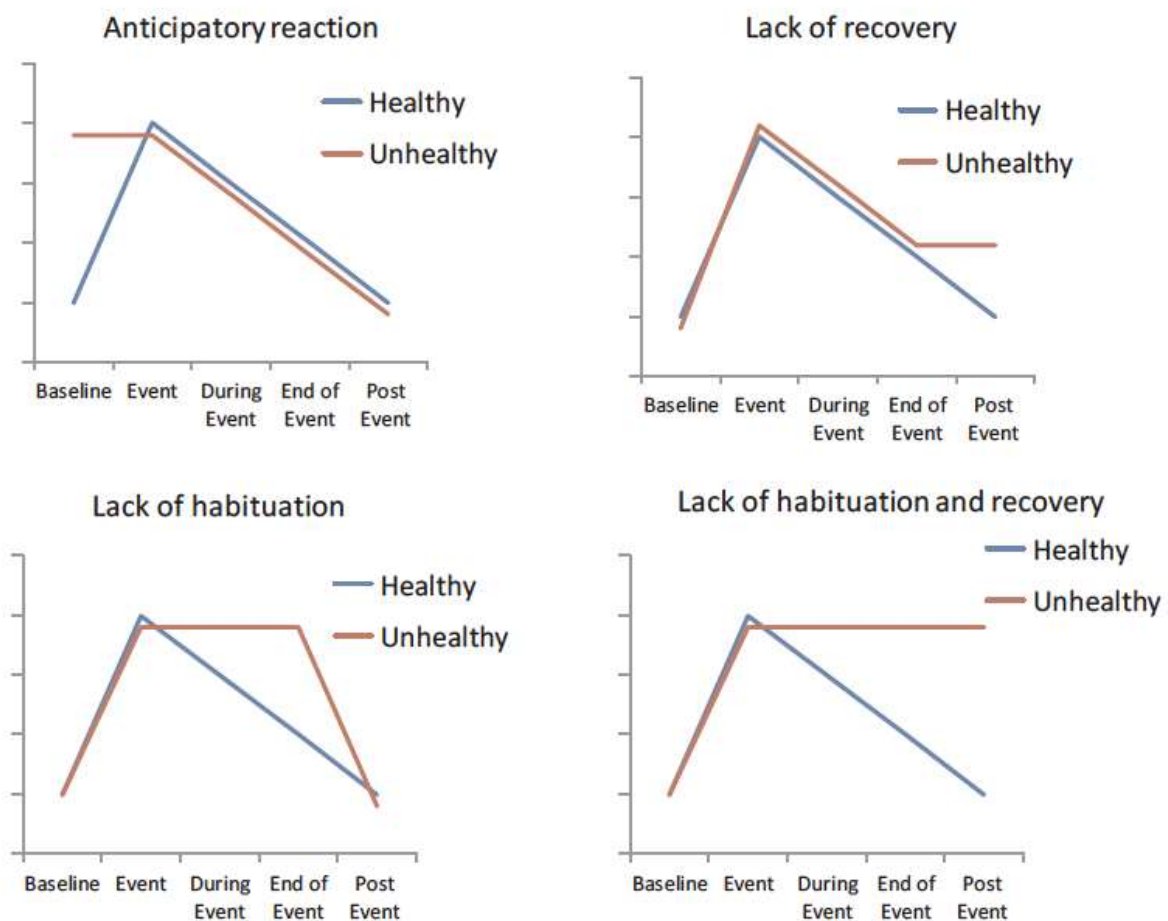


Fig. 4. Acute reactivity profiles associated with vulnerability.

Figura 20
Perfiles de reactividad aguda asociados a la vulnerabilidad al estrés.

3.4.8 Estrés reiterado³⁴

La respuesta al estrés favorece la supervivencia mediante adaptaciones en conductas y procesos fisiológicos en curso. La activación de diversos procesos y sistemas en interacción, como el conductual, el autónomo, el endocrino y el inmune, produce una reacción integrada al estrés. No obstante, si bien en un primer momento es adaptativa, la activación prolongada de rutas moleculares utilizadas por estos sistemas puede llevar a modificaciones pronunciadas en la fisiología y la conducta que a largo plazo tienen consecuencias negativas para el bienestar y la supervivencia. Esencialmente, el estrés crónico o durante un tiempo largo cambia las reglas conforme a las cuales el organismo regula la homeostasis, lo cual exige nuevas estrategias para una correcta adaptación. El estrés altera, así, el medio fisiológico a largo plazo (adaptación por cambio, o “alostasis”) y de la reacción del cuerpo a estos cambios depende la buena resistencia al estrés o bien el paso a la patología.

En la respuesta al estrés tienen un papel central los glucocorticoides. La relación entre la secreción de estas sustancias y la adaptación de la conducta se describe a menudo como una curva con forma de U invertida, por lo que se necesita un grado óptimo de niveles de glucocorticoides para producir la respuesta más eficaz al estrés (figura 21). De esta manera, tanto la hipo como la hipersecreción de glucocorticoides generan malas reacciones al estrés, mientras que un nivel intermedio favorece unos resultados superiores. El receptor de mineralocorticoides (MR) capta bajos niveles de glucocorticoides, fomenta la activación celular del hipocampo y mantiene los ritmos de secreción circadianos basales. El receptor de glucocorticoides (GR) capta glucocorticoides por encima del pico circadiano, parece inhibir neuronas del hipocampo y regula las respuestas del eje HHA al estrés mediante mecanismos de feedback negativo. Si bien el MR y el GR comparten dominios de unión al ADN prácticamente idénticos, sus dominios de transactivación son distintos, lo que significa que pueden tener dianas génicas muy diferentes.

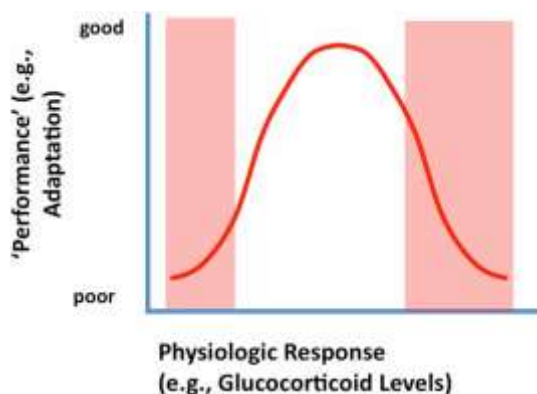


Figura 21

Relación en forma de U invertida entre el “rendimiento” fisiológico o conductual y la producción del eje HHA (secreción de corticosterona). La secreción de glucocorticoides tras el estrés es probablemente una función adaptativa, que aporta energía necesaria para hacer frente a amenazas reales o potenciales. La activación insuficiente no pone en activo los medios necesarios para atajar el reto que se ha presentado, lo cual produce resultados subóptimos (parte izquierda de la curva). Una secreción excesiva (parte derecha de la curva) puede causar reacciones catabólicas desmesuradas o prolongadas, lo cual puede llevar a la desconexión de sistemas vitales de contrarregulación del estrés o problemas energéticos en el sistema nervioso central.

3.4.9 Habitación y sensibilización

Se considera que la aclimatación o habitación al estrés puede ser una importante reacción adaptativa ante picos de estrés reiterados, por la que las reacciones a un estresor dado aminoran tras exposiciones repetidas y, así, la carga fisiológica general (por ejemplo, los efectos acumulativos de la secreción de glucocorticoides) se reduce con el tiempo. Esto puede verse en una clara reducción de la activación del eje HHA tras exposición reiterada al mismo estímulo (figura 22). Se observa habitación tras exposición a una amplia gama de estímulos, desde leves a intensos. La velocidad de la aclimatación depende de la gravedad del estresor y de la constitución genética y epigenética de la persona. La habitación limita el impacto fisiológico general del estrés, en términos de los efectos en el balance energético (es decir, pérdida de peso mínima), la función suprarrenal (es decir, no hipertrofia suprarrenal) y la exposición acumulativa a corticosterona (pequeñas reducciones en el peso del timo, asociadas a pequeños incrementos episódicos en la exposición a la corticosterona). Sin embargo, la situación de habitación no refleja el retorno al estado fisiológico normal. Pese a la habitación, en caso de estrés crónico los estresores nuevos inducen reacciones del eje HHA

desproporcionadamente elevadas en comparación con el estrés agudo en una situación sin estrés crónico (figura 22)³⁵.

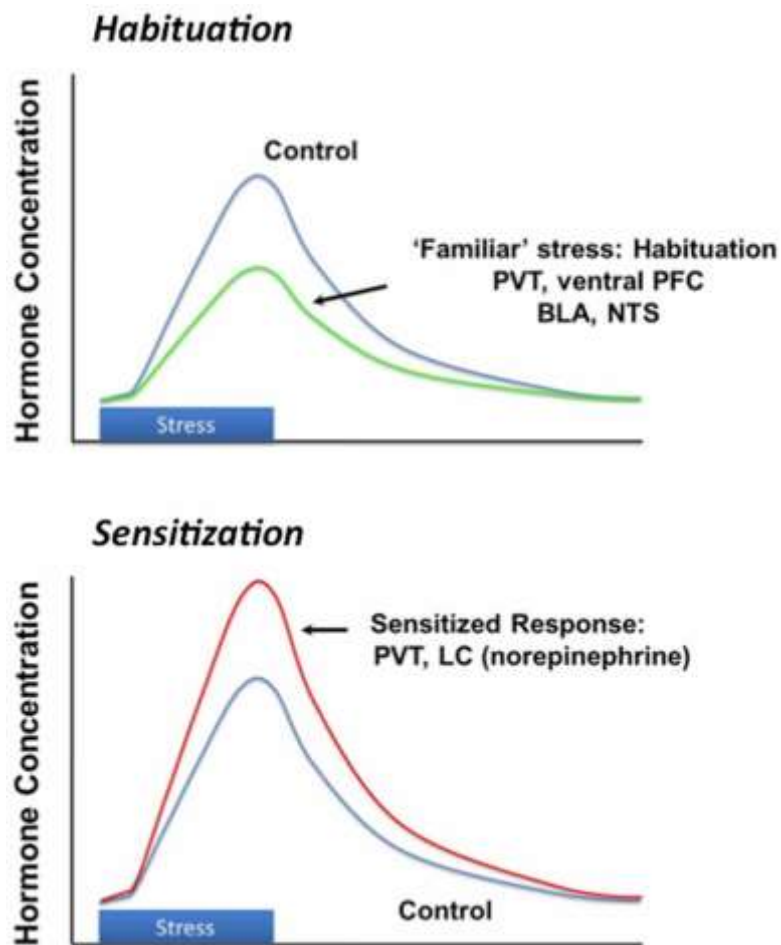


Figura 22

Habitación y sensibilización al estrés. La exposición repetida al mismo estresor produce una reducción progresiva de la intensidad de la respuesta, posiblemente mediada por estructuras como el córtex prefrontal (PFC) y el tálamo paraventricular (PVT). La exposición a un nuevo estresor tras estresores homotípicos o heterotípicos causa una reacción superior a la normal (respuesta sensibilizada), que puede estar mediada por una mayor impulsión de la amígdala basolateral (BLA), el PVT o el locus cerúleo (LC).

*Incertidumbre e imprevisibilidad y su influencia en la habituación*³⁶

La incertidumbre supone tener que contar con resultados que pueden ser distintos de lo esperado y no poder evitar sorpresas en el futuro. Los sistemas cognitivos se esfuerzan por reducir su incertidumbre sobre los resultados futuros y en este respecto se ven enfrentados a una limitación crítica: tal reducción cuesta energía cerebral. Por ello, en tiempos de incerteza el cerebro demanda más energía al organismo. Si el cerebro no logra disminuir la incertidumbre, puede generarse una crisis energética continuada que supone una carga para la persona (al incrementar la presión alostática) que contribuye a trastornos sistémicos y del cerebro (merma en la memoria, aterogénesis, diabetes y, ulteriormente, incidencias cardio y cerebrovasculares). Para resolver la incertidumbre, tienen un papel fundamental tres procesos: la atención (o consciencia), el aprendizaje y la habituación. Cuando una persona se siente insegura y amenazada, por cambios en su contexto interno o externo, su cerebro entra en un estado de hipervigilancia para atajar la incertidumbre lo más rápidamente posible mediante la elección de la estrategia a seguir. Esto, como ya se ha comentado, exige un extra de energía para el cerebro. La reducción de incertidumbre y el abastecimiento de la energía necesaria acarrear reacciones neuroendocrinas y neuroenergéticas que influyen la reacción al estrés. La teoría del cerebro egoísta describe que un rasgo que caracteriza el cerebro humano es que a la hora de regular los flujos de energía dentro del organismo otorga la máxima prioridad a sus propias demandas energéticas, relativamente elevadas. Tal asignación de prioridades del metabolismo resulta una función inherente para el mantenimiento

del funcionamiento, la energía y la masa cerebrales en momentos de estrés o falta de alimento. Algunos individuos, pero no todos, se adaptan al estrés crónico por habituación. La habituación al estrés puede considerarse una forma de adaptación a la vida en condiciones de incertidumbre. Serían habituadores aquellos que presentan reacciones autónomas, endocrinas y metabólicas debilitadas cuando se ven expuestos repetidamente al mismo estresor. La habituación al estrés reduce la incertidumbre sobre la elección de estrategia para resolver el estrés. Este proceso se representa en la figura 23.

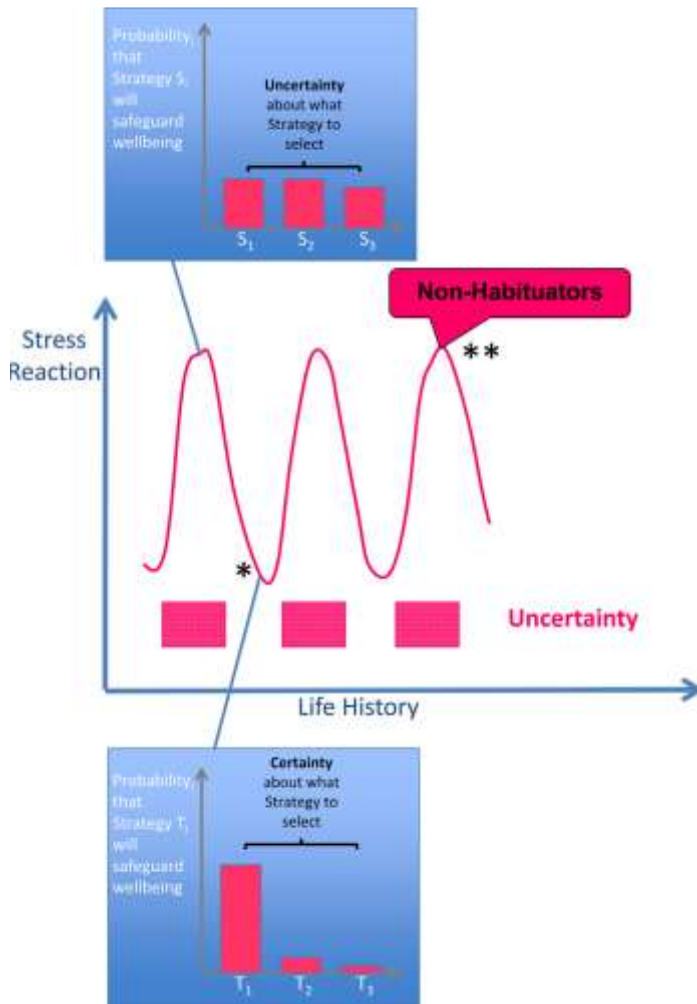


Figura 23

Reacciones al estrés reiterado en tiempos de incertidumbre. Se desencadenan reacciones al estrés cuando el entorno cambia y el individuo se siente inseguro sobre qué estrategia seleccionar para salvaguardar su bienestar futuro. En esta situación, el cerebro calcula las probabilidades que tiene cada estrategia disponible (S_1 , S_2 , S_3) de proteger tal bienestar futuro (recuadro de arriba). Si todas las estrategias disponibles ofrecen las mismas probabilidades, la incertidumbre (entropía) es máxima. Para resolver esta última se requiere información nueva. Y para obtener información nueva hace falta energía. Las reacciones al estrés implican, así, un componente clave: la disponibilidad de energía extra para el cerebro. Gracias a esta energía cerebral extra, puede mejorarse el procesamiento de información. Si se resuelve la incertidumbre, la persona puede elegir de entre el repertorio una estrategia adecuada (T_1 , T_2 , T_3) (recuadro de abajo). En tal caso, se recupera la certidumbre y la reacción al estrés desaparece. Los no habituadores serían individuos que ante la exposición repetida al estresor presentan reacciones neuroenergéticas, neuroendocrinas, emocionales y cardiovasculares de plena intensidad.

Habitución y tolerancia al estrés³⁷

Si no podemos adecuar entre sí de forma apropiada nuestras convicciones sobre una situación existente no deseada y una deseada no alcanzable, surgen problemas. Una estrategia que se puede aplicar entonces es la modificación de nuestras metas o preferencias con respecto a la situación deseada, de tal forma que sí sea alcanzable. Una preferencia previa menos explícita sobre la situación deseada posibilita una mayor correspondencia entre las convicciones de lo que es alcanzable y el objetivo final (cfr. figura 24 A y B). Por tanto, la habituación proporciona disponibilidad de más estrategias (figura 24 C) que también pueden salvaguardar el bienestar futuro, lo cual reduce la incertidumbre sobre los resultados futuros (figura 24 D).

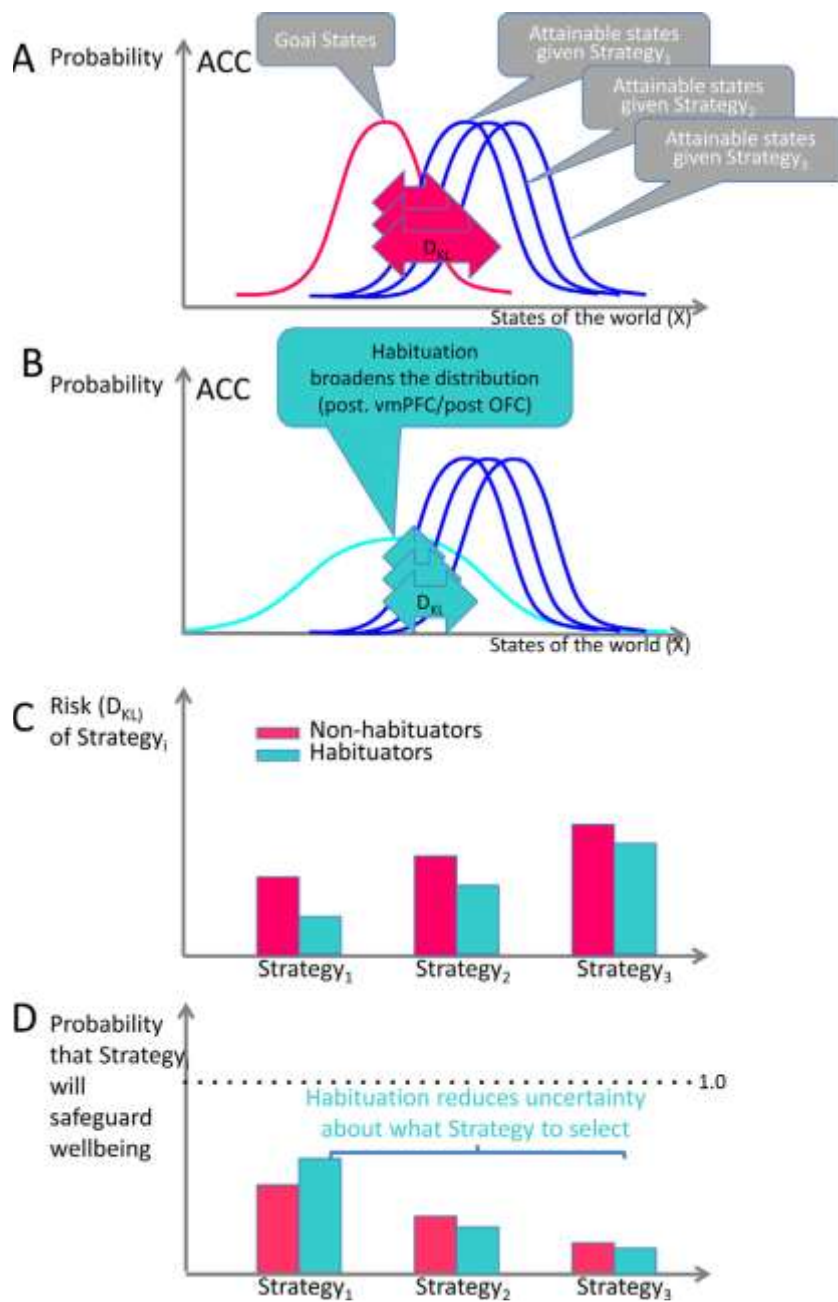


Figura 24

Habitación como actualización de los objetivos originales.

Gráfico A. En los no habituadores, los objetivos permanecen fijos, no se modifican.

Gráfico B. En los habituadores, la precisión de los estados objetivo es moderada. Si bien las convicciones de los estados objetivo es moderada. Si bien las convicciones de los estados objetivo es moderada. Si bien las convicciones de los estados objetivo es moderada.

Gráfico C. La habitación reduce el riesgo.

Gráfico D. Ampliar las convicciones sobre los objetivos modifica las probabilidades de las estrategias a la hora de salvaguardar el bienestar. Esta modificación en la distribución de probabilidades entre las estrategias implica que los habituadores cuentan con más confianza en la selección de estrategia. Esto explica por qué los habituadores muestran reacciones de glucocorticoides más pequeñas que las de los no habituadores.

Por este cambio adaptativo en la disponibilidad de estrategias, el habitador se ve más seguro al elegir estrategia (figura 25). La habitación al estrés mejora los niveles de autoestima y locus de control, es decir, el concepto que el sujeto tiene de su propia competencia. En el contexto de los habituadores hay también otra ventaja tangible a largo plazo: escapar de la tiranía de la carga alostática. En resumen, la carga alostática puede disiparse con el hábito, a nivel subpersonal, moderando las preferencias y asumiendo expectativas más realistas sobre lo que se puede alcanzar.

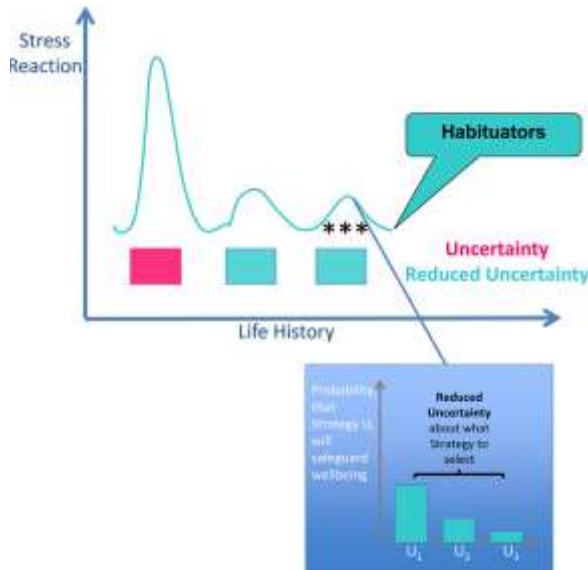


Figura 25 Habitación al estrés

Cuando los habituadores se ven expuestos repetidamente al mismo factor de estrés, pueden reducir su incertidumbre sobre qué estrategia seleccionar redefiniendo sus objetivos.

Consecuencias fenotípicas de la habituación (o su carencia)

De forma sucinta, en la manera en que el organismo reacciona al estrés, pueden identificarse dos tipos: los no habituadores (que no se acostumbran) y los habituadores (que sí lo hacen). El tipo habituador presenta un debilitamiento de la respuesta al estrés crónico (neuroendocrina, cardiovascular, neuroenergética y emocional), debilitamiento inducido por la repetición. Con el paso del tiempo, los habituadores desarrollan una menor reactividad al estrés. El tipo no habituador no presenta tal adaptación, sino que mantiene su alta reactividad al estrés, incluso cuando este es continuado (figura 26)³⁸.

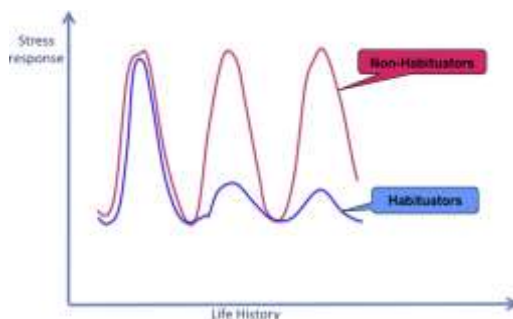


Figura 26

Modificaciones diferenciales de la reactividad al estrés.

Sometidos a estrés crónico, los no habituadores desarrollan un fenotipo magro pero de cintura ancha. La habituación al estrés es una forma esencial de plasticidad que reduce la movilización de glucocorticoides en reacción a estresores ya experimentados, pero no con respecto a estresores nuevos. De esta manera, la habituación evita la secreción innecesaria de glucocorticoides pero conserva la posibilidad de tener una respuesta hormonal en situaciones en las que esta última sea o pueda ser una necesidad para la supervivencia. Las consecuencias metabólicas del estrés crónico en los habituadores son completamente diferentes de las de los no habituadores. Estas consecuencias tienen esencialmente que ver con la “tracción energética del cuerpo”, es decir, la medida en que el cuerpo quiere extraer energía del entorno poniéndose a buscar alimento (ver capítulo 2). La reacción adaptada de los ejes del estrés en los habituadores plantea un dilema metabólico. Un buen funcionamiento de estos ejes es indispensable para mantener el funcionamiento del cerebro y las concentraciones energéticas cerebrales en momentos de baja disponibilidad alimentaria. Cuando hay una alta disponibilidad de alimento, una limitación en el efecto del eje del estrés puede compensarse con una mayor tracción del cuerpo, con lo que el habituador puede proporcionar energía suficiente para el cerebro. Si la actividad de la tracción del cerebro es baja, como cuando en una reacción de estrés adaptada no hay una

demanda extra de energía cerebral, mientras se mantiene una alta tracción del cuerpo, el excedente de energía se asigna al contorno corporal y una gran cantidad de energía va a parar al almacenamiento de grasa subcutánea. A largo plazo, esto lleva a un aumento de la masa corporal. Por ello, también los habituadores pueden experimentar tal incremento de masa, pero de una forma distinta a los no habituadores. Esto puede llevar al fenotipo corpulento con cintura estrecha, con acumulación predominante de grasa subcutánea (figura 27). Ambos fenotipos, tanto el del habituador como el del no habituador, implican riesgos para la salud, si bien son totalmente diferentes y conducen a cuadros clínicos distintos. En general, el aumento del peso corporal, sea de la forma que sea, puede considerarse un efecto desfavorable de la estrategia neuroenergética que protege el funcionamiento del cerebro y las concentraciones de energía para este órgano³⁹.

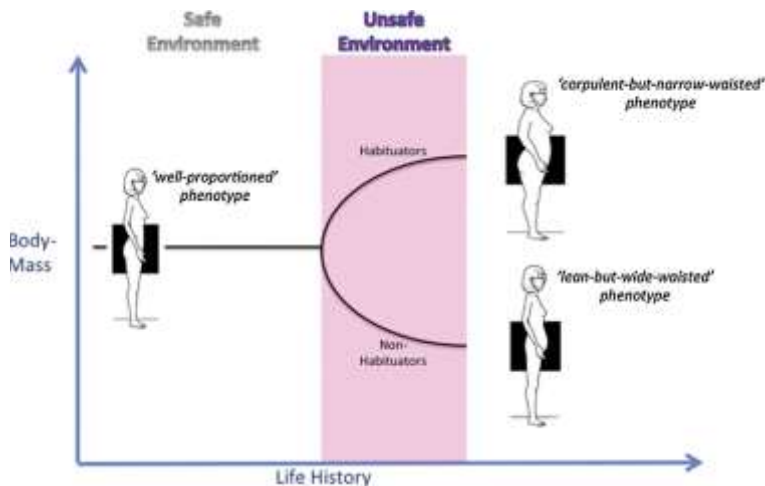


Figura 27⁴⁰ Ante un “entorno inseguro” estresante, pueden desarrollarse propiedades fenotípicas diferentes. Como es lógico, existen también fenotipos mixtos o de transición.

3.4.10 El estrés y el sistema inmune

La interacción entre el sistema neuroendocrino y el inmune ya ha salido a colación más de una vez. El estrés modula la reacción inmune y una reacción inmune puede activar el sistema del estrés. En este punto, vamos a examinar más de cerca la influencia del eje HHA en el sistema inmune. El funcionamiento del sistema inmune tiene un papel central en el próximo capítulo, en el que puede ahondarse más en diversos aspectos de este sistema que se tocan en el presente apartado.

Las funciones de vigilancia y efectoras del sistema inmune dependen de una distribución correcta de células inmunitarias en el organismo. Como células importantes de este sistema, están los leucocitos: basófilos, neutrófilos, eosinófilos, monocitos, linfocitos-t, linfocitos-b, células dendríticas y mastocitos. En un sistema inmune no activo los basófilos y los linfocitos-t se encuentran en los ganglios linfáticos, la médula ósea, el timo y el bazo (los “cuarteles” o lugares de almacenamiento en reposo), los monocitos en el torrente sanguíneo, los eosinófilos, las células dendríticas y los linfocitos-b en las barreras, los mastocitos en el tejido conjuntivo y los neutrófilos en la sangre y el tejido conjuntivo. Una reacción de estrés agudo induce una redistribución rápida y significativa de estas células inmunitarias entre distintos tejidos corporales. El estrés agudo provoca una rápida subida sucesiva en el plasma circulante de las concentraciones de noradrenalina, adrenalina (ambas en un tiempo de 2 minutos tras el inicio de la respuesta al estrés) y cortisol (de 30 a 120 minutos tras el inicio de la respuesta al estrés). La noradrenalina y la adrenalina movilizan las células inmunitarias desde los “cuarteles” hacia el torrente sanguíneo y la adrenalina y el cortisol se encargan de que estas células migren a los tejidos y órganos objetivo (que son el campo de batalla, donde se necesita actuar). Ante el estrés o en reacción a él, se refuerzan las reacciones inmunes en general en tejidos en los que hay gran cantidad de leucocitos y se refrenan en tejidos en los que hay pocos. Las subpoblaciones de las células inmunitarias parecen presentar sensibilidades y reacciones de redistribución diferentes ante la noradrenalina, la adrenalina y el cortisol, dependiendo del tipo de leucocito (neutrófilo, monocito o linfocito) y su maduración y características funcionales (p. ej., monocito residente o inflamatorio, célula T virgen o de memoria central/efectora) y parecen

migrar a objetivos específicos durante el estrés. En la figura 28 se ilustra gráficamente el modelo de las modificaciones inducidas por el estrés en la distribución de leucocitos⁴¹.

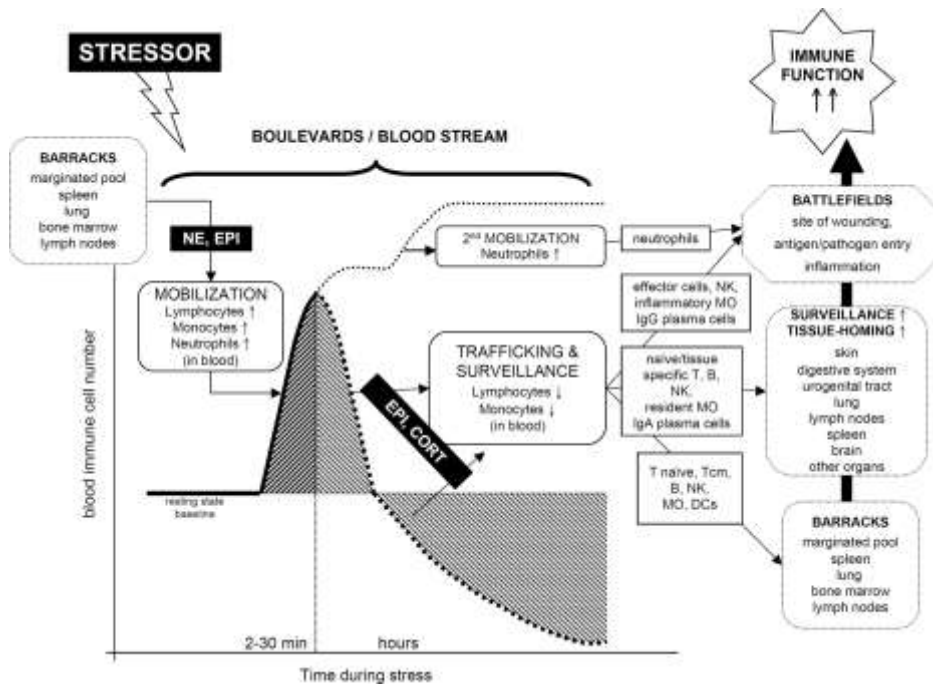


Figura 28

Modelo de los cambios en la distribución de leucocitos inducidos por el estrés. El modelo integra mediadores hormonales, órganos de origen, cinética, dirección y especificidad de la subpoblación leucocítica y órganos objetivo en las modificaciones inducidas por el estrés en las concentraciones de células inmunes en la sangre.

El factor de estrés puede ser psicológico, físico o fisiológico e induce en general la liberación de noradrenalina (NA), adrenalina (EPI) y corticosterona (CORT). El perfil adaptativo/saludable de redistribución de linfocitos y monocitos (MO) en sangre durante el estrés está asociado a movilización/incremento (rayado diagonal oscuro hacia arriba) seguidos de redistribución/reducción (rayado diagonal claro hacia abajo) en las cantidades de células, mientras que los neutrófilos sólo presentan una movilización bifásica.

La señalización por el cortisol se produce a través de los receptores de glucocorticoides (GR), que se expresan en prácticamente todas las células. La activación del eje HHA induce la síntesis y secreción de cortisol por la glándula suprarrenal. La mayor parte del cortisol secretado (en torno al 90 por ciento) se une a globulinas fijadoras de corticosteroides en la sangre. El cortisol libre es la forma biológicamente activa de la hormona y se ve transformado en cortisona por la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2. A la inversa, la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 transforma la cortisona en cortisol. El cortisol se une, con alta afinidad, a los receptores de glucocorticoides y pone así en marcha una cascada de reacciones que influyen en la respuesta inmune. La figura 29 representa las rutas de comunicación entre el sistema inmune, el eje HHA y los órganos objetivo del cortisol.

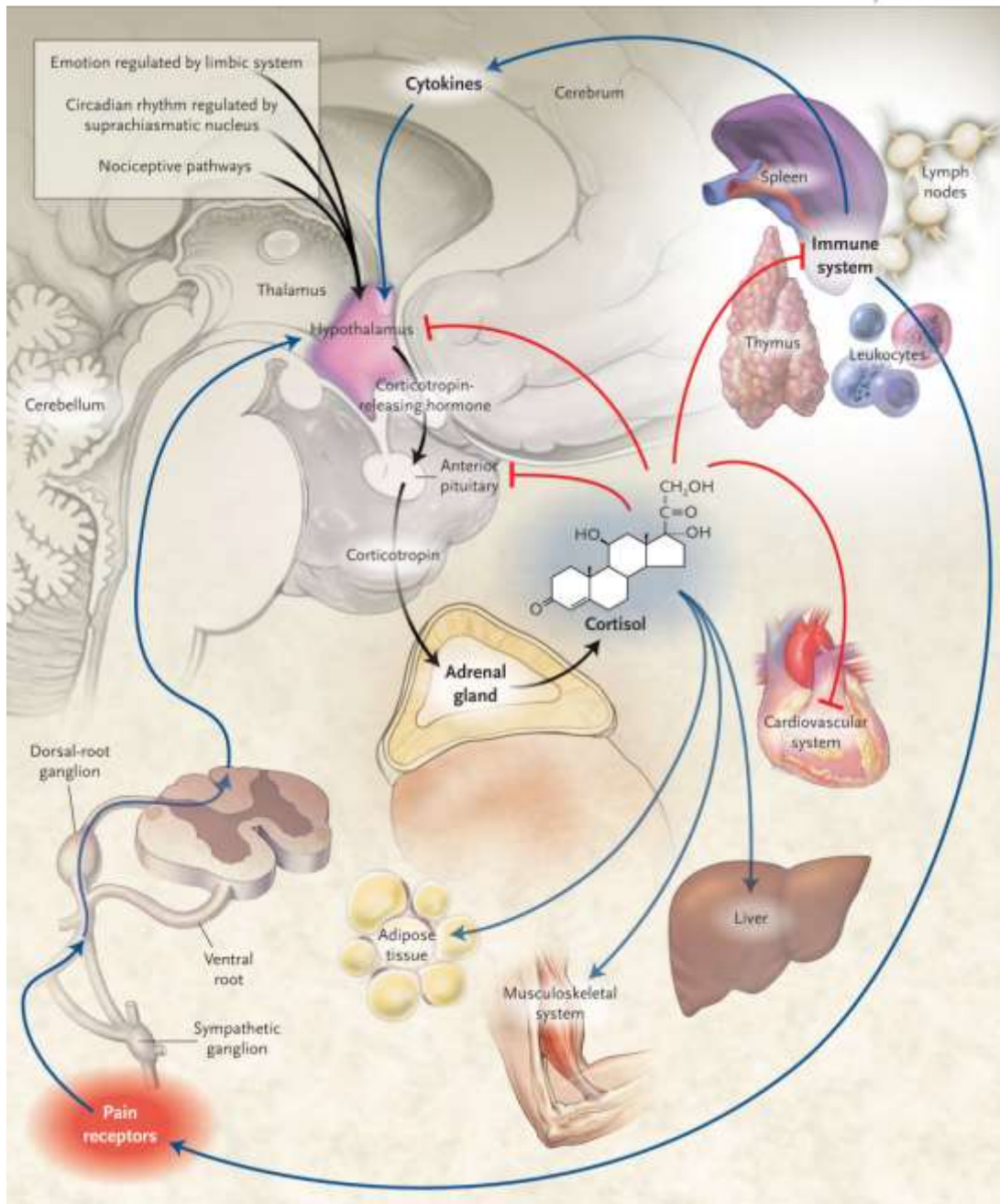


Figura 29

Rutas de comunicación entre el sistema inmune, el eje HHA y los órganos objetivo del cortisol a través de la señalización inmunitaria y los glucocorticoides. El diagrama muestra también otras influencias importantes en el eje HHA. Las líneas rojas indican inhibición y las flechas azules y negras activación.

Las interacciones entre el sistema nervioso, el eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal y componentes del sistema inmune innato y adquirido desempeñan un papel clave en la regulación de la inflamación y la inmunidad. Las citocinas y los mediadores inflamatorios activan, por ejemplo, receptores del dolor periféricos, cuyos axones se proyectan a las sinapsis y ganglios espinales, que a su vez comunican las señales de dolor al tálamo y el córtex somatosensorial. La activación de esta ruta nociceptiva estimula el eje HHA. Los glucocorticoides frenan la síntesis de citocinas y mediadores inflamatorios y forman así un bucle de feedback negativo. Las citocinas también pueden activar el hipotálamo y el eje HHA de forma directa. La desregulación del bucle neuroendocrino por una hiperactividad o hipoactividad del eje HHA causa alteraciones sistémicas en la inflamación y la inmunidad. La hiperactividad del eje HHA sin que haya presente inflamación, así como el dolor físico, el trauma emocional y la restricción calórica, causan inmunosupresión y mayor vulnerabilidad a infecciones. La hipoactividad del eje y los bajos niveles de glucocorticoides incrementan la tendencia a

inflamaciones y su intensidad. La señalización por cortisol tiene, en último término, cuatro funciones: migración de células inmunitarias por inducción de monóxido de nitrógeno (de las vías de paso al campo de batalla), apoptosis de células inmunitarias al final de la reacción inmune, finalización de la actividad inmunitaria y, en algunas situaciones, inmunosupresión. Los tres mecanismos principales por los que el cortisol regula la actividad inmunitaria comprenden efectos directos en la expresión génica por unión de receptores de glucocorticoides a elementos de respuesta a glucocorticoides en el núcleo celular, efectos indirectos en la expresión génica por las interacciones de los receptores de glucocorticoides con otros factores de transcripción (como el NFκB) y efectos mediados por los receptores de glucocorticoides a través de cascadas de segundo mensajero. En la figura 30 se presenta una ilustración de estos mecanismos.

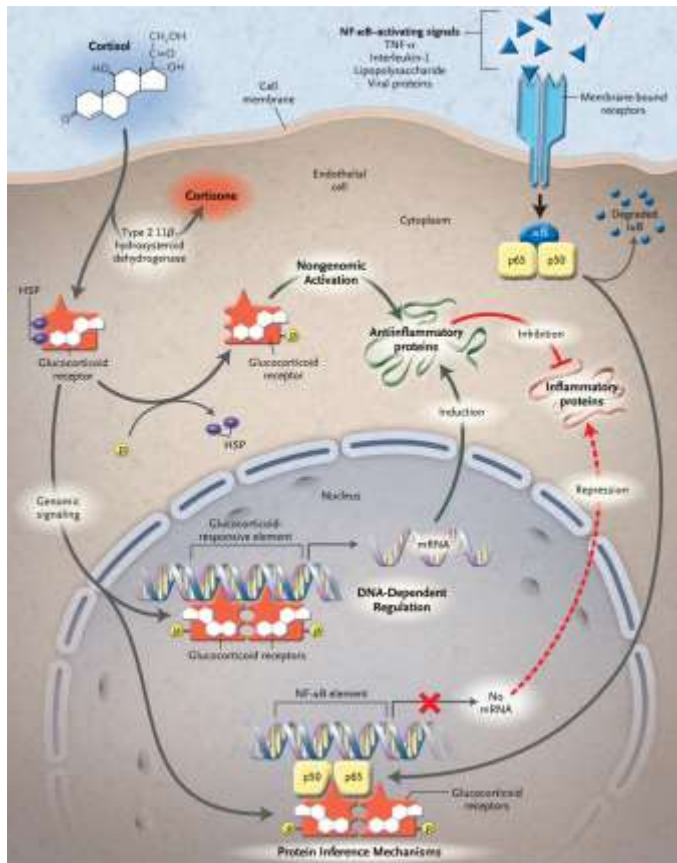


Figura 30

Tres mecanismos generales de los glucocorticoides y los receptores de glucocorticoides en la inhibición de la inflamación. Cuando el cortisol se une a un receptor de glucocorticoides, se favorece la disociación de chaperonas moleculares, lo cual incluye proteínas de choque térmico, del receptor, lo que permite la formación de un complejo cortisol-receptor de glucocorticoides. Este complejo va al núcleo celular, donde se une como homodímero (un complejo de dos cadenas proteicas idénticas unidas entre sí por enlaces no covalentes) a secuencias de ADN que se conocen como elementos de respuesta a glucocorticoides. Esta unión puede facilitar o inhibir la transcripción del ADN, con lo que tiene un efecto genómico directo. Además de ello, tienen lugar interacciones entre el complejo cortisol-receptor de glucocorticoides y otros factores de transcripción, como el factor nuclear kappa B (NFκB) (efecto genómico indirecto). Estas parecen presentarse con niveles de cortisol más bajos que los que dan lugar a unión al ADN. Finalmente, se produce señalización de glucocorticoides por receptores asociados a la membrana y segundos mensajeros a través de rutas no genómicas.

TNFα = factor de necrosis tumoral, HSP = proteína de choque térmico, mRNA = ARN mensajero, P = fosfato. Las flechas negras indican activación, la línea roja inhibición, la flecha punteada roja represión y la X roja ausencia de producto (es decir, ausencia de mRNA).

3.5 El sistema renina-angiotensina-aldosterona

Como ya se mencionó, cada reacción de estrés trae consigo una demanda adicional de agua, glucosa, oxígeno y sodio. Entonces, con cada respuesta al estrés se activa también el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) para ocuparse de proporcionar un equilibrio a los niveles alterados de minerales y agua, por medio de una adaptación de la función renal. La figura 31 muestra el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Renin-angiotensin-aldosterone system

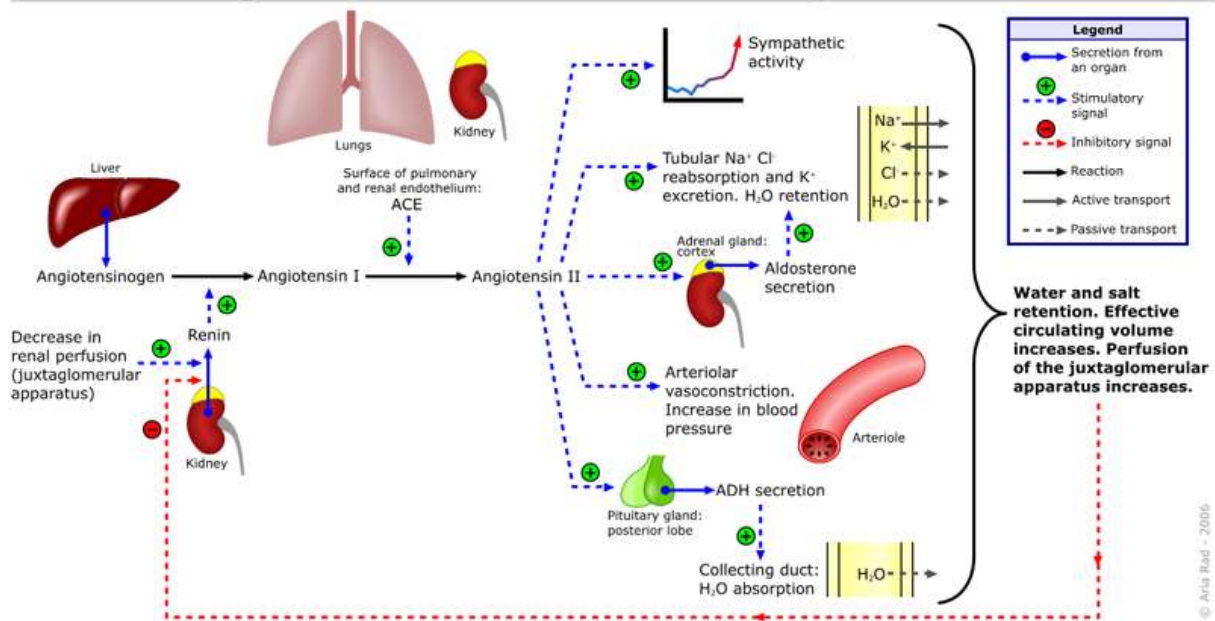


Figura 31⁴²

El sistema renina-angiotensina-aldosterona regula en gran medida el equilibrio agua-mineral.

Renina

La renina (también llamada: angiotensinogenasa) es una enzima proteolítica producida por los riñones. Es un importante regulador del RAAS. Los riñones responden a los niveles altos de potasio, los niveles bajos de sodio o una presión arterial baja o un volumen sanguíneo bajo con excreción de renina. La renina convierte al angiotensinógeno (un polipéptido hepático formado en el hígado, precursor de la angiotensina) en angiotensina activa I. La angiotensina I es convertida por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en angiotensina II. Esto estimula la liberación de aldosterona por la glándula suprarrenal. La renina, la angiotensina y la aldosterona así un efecto estimulante mutuo. Con excepción de los pulmones y los riñones, la ECA también se expresa en los órganos reproductores y desempeña un papel en la fertilidad y la fertilización de la célula del óvulo y en la formación de espermatozoides⁴³.

Angiotensina I y II

La angiotensina I, como se mencionó, está formada por la acción de la renina sobre el angiotensinógeno. La angiotensina I no parece tener actividad biológica directa y existe solo como un precursor de la angiotensina II. La angiotensina I se convierte en angiotensina II por la enzima convertidora de angiotensina (ECA), que está presente principalmente en los pulmones, pero también está presente en las células endoteliales, las células epiteliales renales y el cerebro. La angiotensina II actúa sobre el sistema nervioso central para aumentar la producción de vasopresina y también funciona en los músculos lisos venosos y arteriales para causar vasoconstricción. La angiotensina II también aumenta la secreción de aldosterona. Por lo tanto, es una hormona endocrina, autocrina/paracrina e intracrina. Además, la angiotensina II actúa sobre el intercambiador de sodio/hidrógeno en los túbulos proximales del riñón para estimular la reabsorción de sodio y la excreción de agua. Esto resulta, en última instancia, en un aumento del volumen sanguíneo, de la presión arterial y, a través del acoplamiento con bicarbonato, del pH.

Además de la clásica cascada enzimática para la síntesis de la angiotensina II, hay varias rutas alternativas. El enlace de la prorenina al receptor de (pro) renina activa las vías de señalización intracelular y también asegura la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I y en la posterior angiotensina II. También hay péptidos de angiotensina activos alternativos, entre los que se encuentran las angiotensinas (1-7) y la angiotensina-IV, que son formadas por otras enzimas. Estos péptidos activan respectivamente los receptores acoplados a proteínas G (Mas) y los receptores de angiotensina tipo 4 (AT4, aminopeptidasa regulada por insulina), (Figura 32)⁴⁴. A través de estas rutas, la angiotensina tiene funciones mucho más amplias que la clásica ruta RAAS.

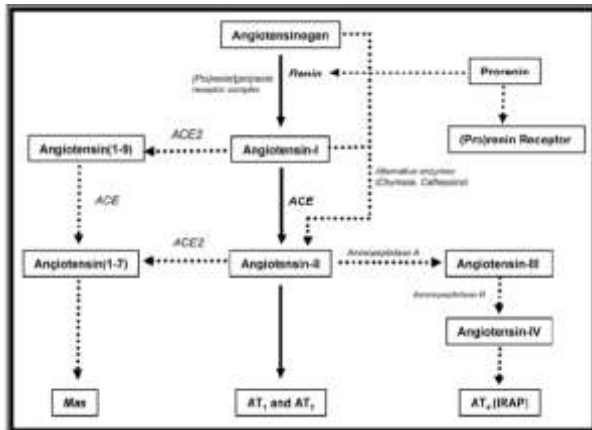


Figura 32
Vías alternativas para la conversión de angiotensinógeno

Gracias a estas rutas la influencia de la angiotensina II no se limita al RAAS (Figura 33). Juega un papel central en la homeostasis de la energía y la glucosa y su función depende de los tejidos específicos que estimula, el nivel de activación del RAAS y/o el estado fisiológico del individuo.

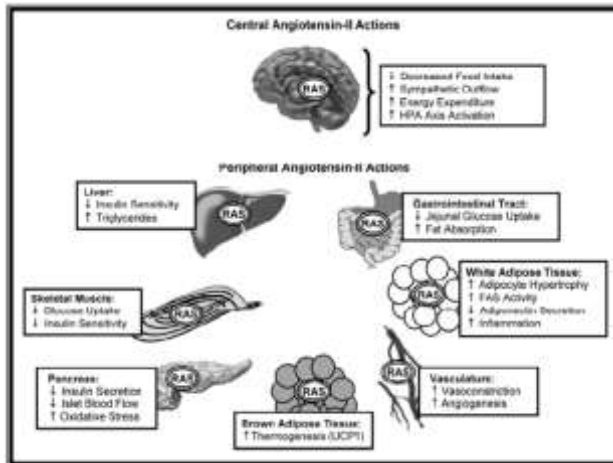


Figura 33
Funciones de la angiotensina II en la homeostasis de la energía y la glucosa

Aldosterona

La aldosterona controla la presión arterial mediante su unión al receptor de mineralcorticoides (MR por sus siglas en inglés), un factor de transcripción activado por ligandos para los genes que regulan la homeostasis de la sal y el agua en el riñón. La activación inadecuada del MR induce reacciones adversas en diversos tejidos, incluidos los vasos sanguíneos, el corazón y el cerebro, y promueve la inflamación vascular, la remodelación cardiovascular, la disfunción endotelial y el estrés oxidativo. La aldosterona también se une a los MR's que se encuentran en otros tejidos, como el tejido adiposo. En el tejido adiposo, la aldosterona, al igual que los glucocorticoides que también pueden unirse al MR, tiene consecuencias para la diferenciación, el agrandamiento y la inflamación del tejido adiposo. La influencia de la activación del MR en el tejido adiposo se trata como uno de los tres sistemas egoístas en el tratamiento del sistema metabólico (Capítulo 7).

ADH/AVP

Además de la aldosterona, la glándula pituitaria también estimula la liberación de la hormona antidiurética (ADH, por las siglas en inglés de Antidiuretic Hormone, en español HAD, Hormona Anti Diurética). Como resultado, se incrementa la reabsorción de sodio y de agua en los riñones. La ADH también se llama vasopresina. Esta hormona se sintetiza como una pro-hormona peptídica en las neuronas del hipotálamo y se convierte en arginina vasopresina (AVP). La AVP se libera de la espina dorsal hipofisaria hacia el torrente sanguíneo en respuesta a la hipertonía del líquido extracelular (híper-osmolalidad). La AVP tiene dos funciones primarias. Primero, aumenta la cantidad de soluto que se reintroduce en la circulación desde el filtrado en los túbulos renales de las nefronas. En segundo lugar, la AVP estrecha los vasos sanguíneos, aumentando la resistencia vascular periférica y aumentando la presión arterial. La AVP también puede cumplir una función neurotransmisora en el cerebro, donde desempeña un papel en el comportamiento social, la motivación sexual, la formación de parejas y la respuesta materna al estrés.

El gen de la AVP es vulnerable a las marcas epigenéticas debidas al estrés durante la vida temprana. Las marcas epigenéticas pueden hacer que el gen se exprese de manera persistente por la hipometilación, lo que resulta en un aumento de los niveles de AVP y, por lo tanto, en un aumento de la actividad del eje HHA. Esto afecta las respuestas de comportamiento, neuroendocrinas y estrés en la vida posterior. Las condiciones y experiencias ambientales posteriores, junto con el impacto del envejecimiento en los procesos biológicos, pueden reforzar la programación establecida durante los primeros años de vida, dando como resultado una mayor vulnerabilidad y manifestación de los trastornos del estado de ánimo (Figura 34)¹⁵³

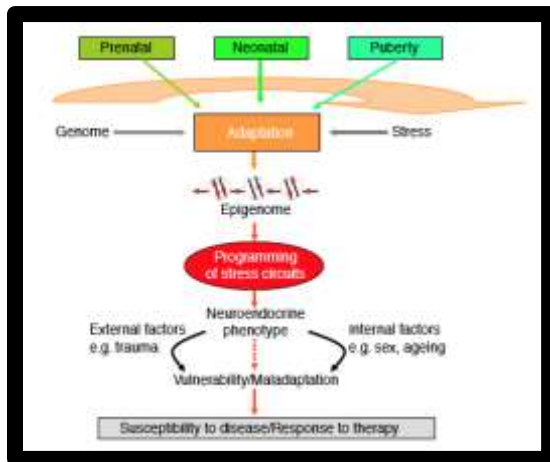


Figura 34

Susceptibilidad a los trastornos del estado de ánimo y la depresión como consecuencia de las marcas epigenéticas en el gen de la AVP.

Normalmente, la actividad de la AVP es dependiente del contexto. En presencia de estrés agudo, la influencia del cortisol es mayor que la de la AVP, pero en presencia de estrés crónico es exactamente al revés. La edad también juega un papel; en los jóvenes, la influencia de la AVP es ligeramente mayor que la influencia del cortisol en los ancianos. Y finalmente, la influencia de la AVP es mayor en mujeres que en hombres. Además de la influencia en el eje HHA, la homeostasis del agua y el tono vascular, también se supone que la AVP regula los ritmos circadianos a través del núcleo supraquiasmático (SCN, siglas en inglés de "Suprachiasmatic Nucleus, abreviado en español como NSQ)^{154 155}.

3.5.1 El papel de los riñones

Los riñones juegan un papel central en el RAAS. Aunque se da por hecho que se tiene conocimiento anatómico, las ilustraciones 35 y 36 proporcionan una visión general anatómica del riñón, más en general y en detalle, y una breve explicación de la función renal.

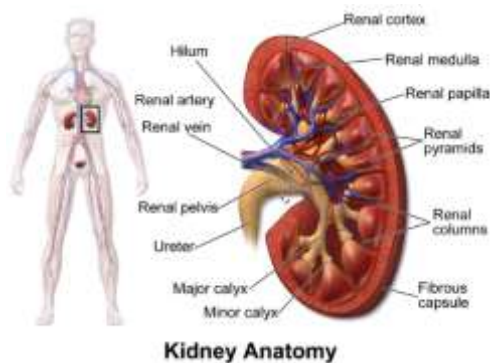


Figura 35¹⁵⁶

Anatomía del riñón

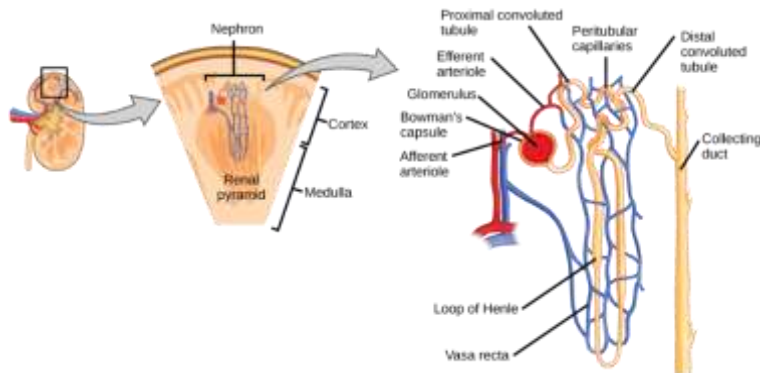


Figura 36¹⁵⁷
Representación más detallada de las nefronas como unidades básicas del riñón

El riñón está formado aproximadamente por entre 600.000 y 1.000.000 de nefronas (la unidad básica del riñón) en las que se lleva a cabo la purificación de la sangre. En el primer proceso de purificación pasiva, el agua que contiene sustancias disueltas de los racimos porosos de los capilares (núcleos de filtrado o glomérulos) es exprimida y recogida. Las células sanguíneas y las proteínas grandes permanecen en la sangre. En un hombre adulto, esto produce alrededor de 170 litros de pre-orina diariamente. La pre-orina contiene tanto sustancias de desecho como sustancias que son importantes preservar. En el posterior proceso activo, se recuperan sustancias valiosas (como el sodio y la glucosa) y el agua. Esto ocurre en las diferentes partes de los túbulos renales: el túbulo proximal, el asa de Henle y el túbulo distal. En el tramo descendente del asa de Henle, solo se recupera agua. En el tramo delgado y ascendente del asa de Henle se absorbe sal activa. Al final del asa de Henle, todavía queda alrededor de 6% del agua y 4% de las sales en la pre-orina. Finalmente se extraen los valiosos componentes y el líquido concentrado que ahora se llama orina es transportado a través de los cálices renales hacia dentro de la pelvis renal, después de lo cual va a través del uréter a la vejiga urinaria y finalmente es descargado por la uretra.

Los riñones también son capaces de formar glucosa por medio de la gluconeogénesis. El suministro de glucosa se limita a la corteza renal; el uso de la glucosa tiene lugar principalmente en la médula. Esta distribución funcional es el resultado de las diferencias en la distribución de enzimas a lo largo de las nefronas. Por ejemplo, las células en la médula renal tienen una significativa actividad de enzima glicolítica y fosforilación de glucosa y son usuarios obligados de glucosa. Sin embargo, estas células carecen de glucosa-6-fosfatasa y otras enzimas gluconeogénicas. Entonces, aunque pueden absorber, fosforilar, glucolizar y acumular glucógeno, no pueden liberar glucosa al torrente sanguíneo. Por otro lado, las células de la corteza renal tienen enzimas gluconeogénicas (incluida la glucosa-6-fosfatasa) y, por lo tanto, pueden formar glucosa y liberarla en el torrente sanguíneo. Por lo tanto, la liberación de glucosa por el riñón normal es principalmente, si no exclusivamente, una consecuencia de la gluconeogénesis cortico-renal, mientras que la captación y el uso de glucosa ocurre en otras partes del riñón¹⁵⁸.

3.5.2 Inflamación, demanda de energía y retención de agua¹⁵⁹

Los fenómenos inflamatorios agudos requieren de abundante energía y, a menudo, se acompañan de pérdida de agua local y sistémica (Tabla 1).

Local loss of water from inflamed tissue
Loss from wounds by evaporation
Loss from inflamed tissue into the gastrointestinal tract (diarrhea, vomiting)
Loss into inflamed upper and lower airways (rhinitis, perspiration, expectoration)
Third-space fluid shifts into pleural cavity, peritoneal cavity, and similar
Systemic loss of water
By perspiration during fever
By sweating during fever
By triglyceride and glycogen breakdown from fat tissue and liver
By gluconeogenesis from lactate (Cori cycle between liver and inflamed tissue)
By muscle breakdown in the context of cachexia
By complete amino acid breakdown in the urea cycle in the liver
By cell proliferation (leukocyte proliferation in lymphoid tissue)

Tabla 1

Pérdida de agua durante episodios inflamatorios transitorios.

Además de la pérdida física de agua, muchas reacciones metabólicas, que liberan energía de sustratos ricos en energía almacenada, requieren del agua para la hidrólisis. Por ejemplo, la descomposición de una molécula de glucosa del glucógeno requiere de dos moléculas de agua, la descomposición de los triglicéridos requiere de tres moléculas de agua para tres moléculas de ácidos grasos libres, y la descomposición de las proteínas musculares requiere de muchas moléculas de agua. A esto se refiere la pérdida sistémica de agua. Por otro lado, se forma agua cuando la glucosa, los aminoácidos y los ácidos grasos libres se descomponen en el ciclo del ácido cítrico y durante la fosforilación oxidativa; estos procesos ocurren en la mitocondria de células activadas en el tejido inflamado. Entonces, hay diferencias importantes entre la pérdida sistémica de agua y la producción local de agua. Para superar la pérdida sistémica de agua en un sistema inmunitario activado de forma aguda, el sistema de retención de agua es activado por parte del sistema nervioso simpático (eje SAM), que activa los ejes RAAS y HHA, con liberación de ACTH, aldosterona y cortisol. Además, se liberan hormonas como la vasopresina (que es lipolítica y retentiva del agua), la hormona del crecimiento (que es glucogénica, lipolítica y retentiva del agua) e insulina (que es lipogénica y retentiva del agua). Todas estas hormonas juntas aseguran el mantenimiento del agua/sodio y la liberación de energía. El sistema de retención de agua tiene importantes similitudes con el sistema de suministro de energía y ambos sistemas trabajan juntos intensamente para superar episodios inflamatorios graves y transitorios. Se puede suponer que, en presencia de pérdida de agua local y sistémica, el sistema de retención de agua no causará hipertensión en el caso de inflamación aguda. Sin embargo, la hipertensión sistémica puede ser el resultado de la activación continua de retención de agua y la atracción de energía sin la pérdida habitual de agua que se produce durante la inflamación aguda, por ejemplo, cuando la inflamación se vuelve crónica (Figura 37). Entonces, los ejes SAM y HHA se activan de manera crónica. La función clave de este sistema es la producción de citocinas a partir de células inflamatorias, su activación de la atracción de energía y la reacción de retención de agua y el grado de pérdida de agua a través de las superficies internas y externas. La magnitud de estos cambios determinaría cualquier efecto adverso en la inducción de la hipertensión. Como se señaló anteriormente, la respuesta a la reacción de retención de agua y energía parece ser el resultado de la selección en la evolución por su papel en episodios inflamatorios transitorios. La inducción de la reacción de atracción de energía y la reacción de retención de agua proporcionan un valor de supervivencia cuando se utiliza durante un período corto de tiempo. Sin embargo, los efectos a largo plazo de estos programas adaptativos, tales como las "enfermedades inflamatorias crónicas" de hoy en día, pueden ser patógenos en sí mismos, porque no existe un programa para contrarrestar la reacción contra la retención continua de agua y la atracción energética durante las inflamaciones a largo plazo relacionadas y en casos de enfermedades inflamatorias crónicas.

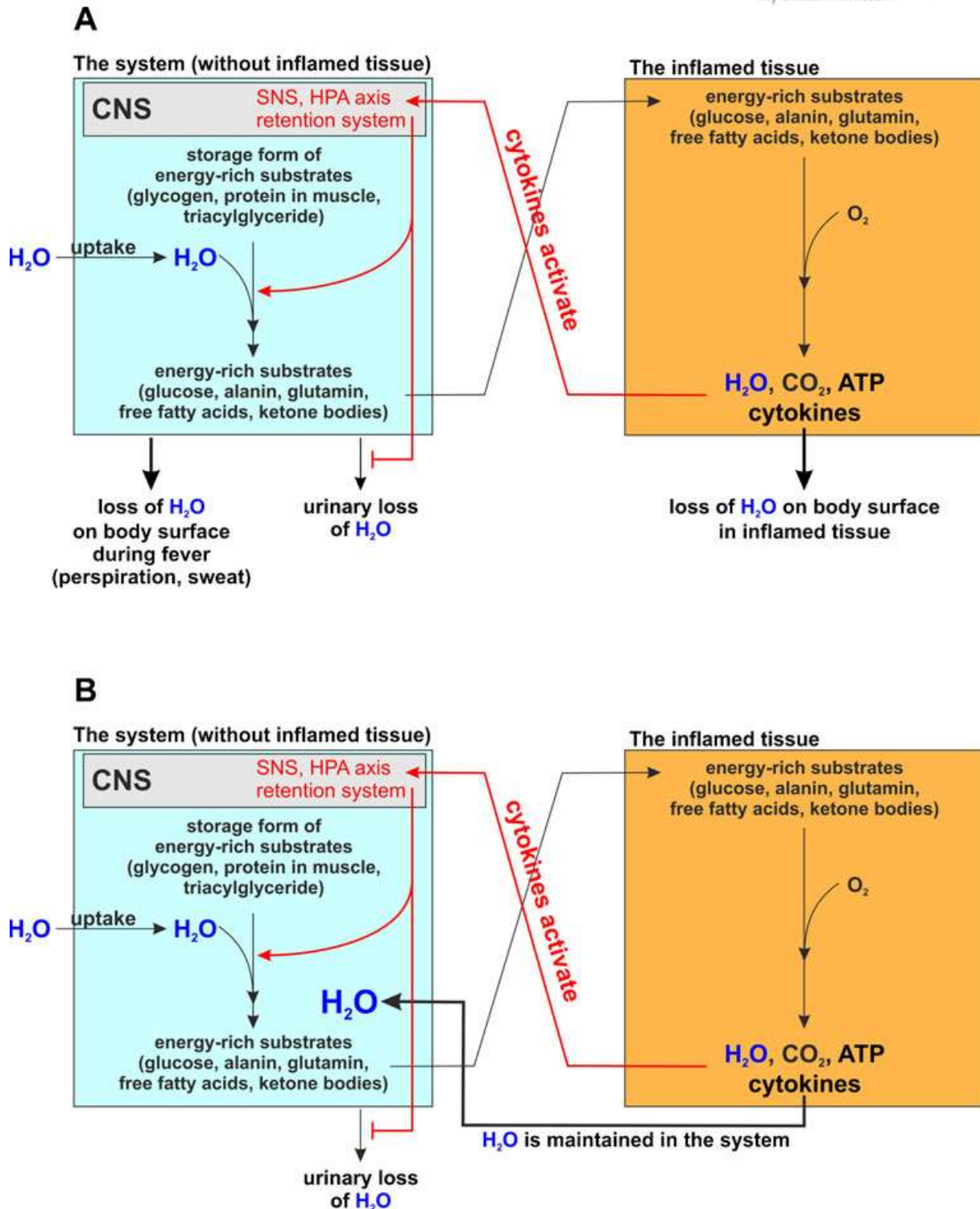


Figura 37

El agua fluye entre el sistema y el tejido inflamado con pérdida de agua en una fase inflamatoria aguda transitoria (a), y sin pérdida de agua en la inflamación crónica (b).

A. Flujo de agua con pérdida de agua en caso de inflamación aguda. El tejido inflamado (cuadro naranja) produce citocinas o estimula las terminaciones nerviosas sensoriales (no mostradas) para atraer energía y retener agua en el sistema (cuadro azul). En el sistema se inhibe la pérdida de agua a través de la orina. En la situación aguda, se pierde agua desde el sistema y el tejido inflamado a través de las superficies del tejido. Los flujos de agua están en equilibrio.

B. Flujo de agua sin pérdida de agua en la inflamación crónica. De la misma forma que en A, el tejido inflamado activa la retención de agua y la demanda de energía. Sin embargo, debido a una inflamación de bajo grado sin fiebre y a una falta de gravedad de la respuesta inflamatoria, no se pierde agua. El agua puede recircular entre las células inmunes activadas y el sistema. En este escenario, no importa cómo se vea el tejido inflamado; Puede ser un tejido separado, como una articulación inflamada, pero también la suma de células

inflamatorias en muchos tejidos. Lo importante es que la respuesta inflamatoria total no sea tan alta como para causar la pérdida de agua, lo que tendría como resultado que la inflamación crónica eventualmente conduzca a la hipertensión.

3.5.3 Transporte de sodio y glucosa

En la sección 3.4.2 se describe cómo cada respuesta al estrés produce una demanda energética (glucosa y oxígeno), retención de agua/sodio y producción de agua, dirigida a la supervivencia del organismo. Las proteínas de transporte de glucosa dependientes de sodio (también llamados cotransportadores sodio-glucosa o SGLT por su nombre en inglés "*Sodium-Glucose Linked Transporter*") desempeñan un papel central, que, como su nombre indica, proporciona transporte de glucosa dependiente de sodio. Los 12 miembros de la familia SGLT están ubicados en la membrana de borde en cepillo del epitelio intestinal y las células tubulares del riñón. El SGLT1 es el principal transportador de glucosa en enterocitos. El SGLT1 co-transporta sodio y glucosa en una proporción de 2: 1. Durante mucho tiempo se asumió que el SGLT1 solo desempeñaba un papel secundario en el riñón, responsable del 10% de la reabsorción de glucosa en el segmento recto S3 del túbulo renal proximal. Sin embargo, ahora se ha establecido un papel complementario con SGLT2, lo que proporciona una capacidad considerable para la reabsorción de glucosa. El SGLT2 se expresa abundantemente en el túbulo renal proximal (el segmento S1, Figura 38), donde co-transporta sodio y glucosa en una proporción de 1: 1. El SGLT2 también se expresa en otros tejidos además del riñón. Una vez dentro de la célula del túbulo, desaparece la glucosa a través de la membrana basolateral hasta el intersticio y la sangre a través del transportador facilitador, GLUT2, que también participa en el proceso de absorción de glucosa¹⁶⁰.

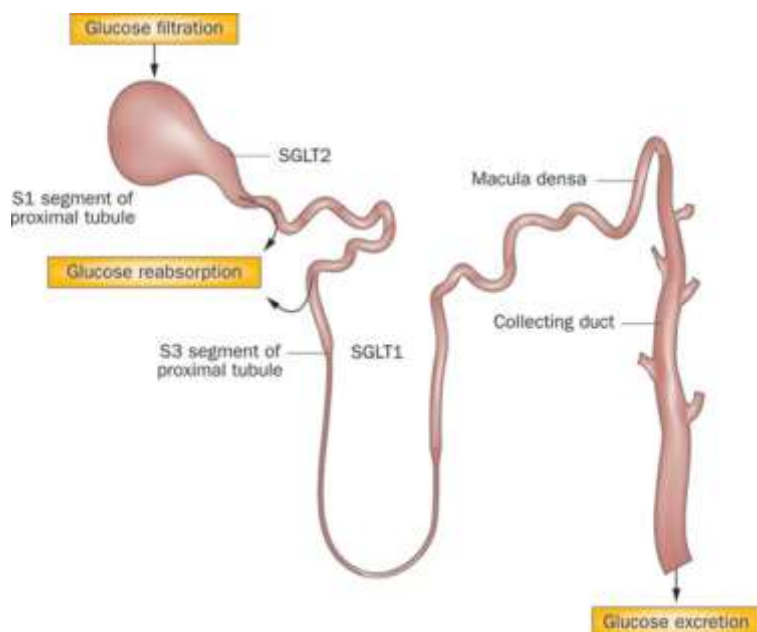


Figura 38

Representación esquemática de la distribución de cotransportadores de sodio-glucosa a lo largo de una nefrona desarrollada. La mácula densa está normalmente yuxtapuesta al polo vascular del glomérulo.

Abreviaturas: SGLT1, cotransportador de sodio-glucosa 1; SGLT2, cotransportador de sodio-glucosa 2.

La reabsorción de glucosa/sodio proporciona una importante contribución al nivel diario de glucosa. Lo mismo se aplica a la reabsorción de glucosa/sodio del intestino (Figura 39)¹⁶¹. Ambos mecanismos son responsables, entre otras cosas, del alto nivel matutino de glucosa en personas que padecen de diabetes y del síndrome metabólico (resistencia a la insulina).

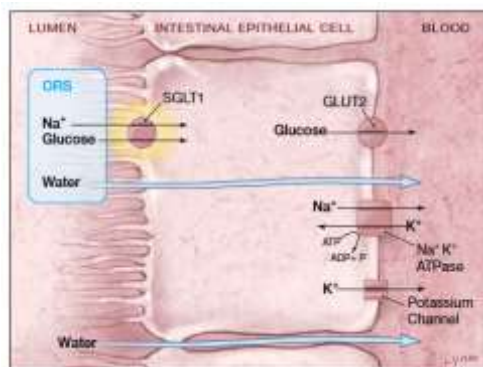


Figura 39

El transporte combinado de sodio y glucosa tiene lugar sobre el borde en cepillo de las células epiteliales intestinales. El transportador de sodio-glucosa tipo 1 (SGLT1) media en el transporte de glucosa contra su gradiente de concentración al vincularlo al sodio. El sodio que ingresa a la célula se bombea a la sangre mediante la bomba $\text{Na}^+ + \text{K}^+ \text{ATPasa}$ (adenosina trifosfatasa) en la membrana basolateral, con la ayuda del gradiente electroquímico de sodio que impulsa el mecanismo cotransportador de sodio-glucosa. El transporte de glucosa hacia la sangre es facilitado por el transportador de glucosa tipo 2 (GLUT2).

El agua y el sodio que se libera de esta manera se redistribuye dependiendo del contexto hacia los tejidos que tienen una mayor demanda de energía. Un aumento del sodio activa además el sistema inmunológico: atrae a las citocinas proinflamatorias en los tejidos^{162 163}. Durante una respuesta de estrés agudo, éste es un mecanismo fisiológico y sirve para proteger las barreras, por lo que los patógenos no pueden entrar.

3.5.4 El papel del agua en el cuerpo

El agua representa aproximadamente el 60% del peso corporal, lo que se traduce en aproximadamente 42 litros en una persona de 70 kg. De estos, el 65% está en las células, mientras que el 35% restante forma el fluido extracelular. El contenido celular se separa de los fluidos extracelulares a través de una barrera de membranas celulares selectivamente permeables. Estos compartimentos difieren en su composición y concentración de iones, pequeños solutos y proteínas, pero no en la osmolalidad total. La osmolalidad es la concentración de sustancias osmóticas. La ósmosis es un proceso en el que las partículas se mueven por medio de la difusión desde lugares con una mayor concentración a lugares con una menor concentración (especialmente visible en el volumen celular), lo que hace que la concentración (y por lo tanto el volumen celular) vuelva a la normalidad. La interrupción de la osmolalidad, la proporción de sustancias osmóticas, tiene efectos adversos en las células y, en última instancia, en todo tipo de funciones corporales. El control osmótico sirve para minimizar las alteraciones osmóticas en el volumen celular. El mantenimiento de la osmolalidad de los fluidos corporales dentro de un rango fisiológico muy estrecho es posible gracias a complejos mecanismos homeostáticos, como la ingesta y excreción de agua, el movimiento del agua en el compartimento del fluido extracelular (plasma o intersticial) y el movimiento del agua entre los compartimentos intracelulares y extracelulares de fluidos. Estos mecanismos están bajo el control de la regulación neuronal y hormonal¹⁶⁴.

La homeostasis de los fluidos del cuerpo está dirigida a mantener la estabilidad de la osmolalidad de los fluidos corporales (homeostasis osmótica) y el volumen sanguíneo intravascular (homeostasis del volumen). La osmolalidad corporal es mantenida mediante la integración de la sed, la secreción de AVP y la respuesta renal a la AVP. La secreción de AVP debe variar en respuesta a pequeños cambios en la osmolalidad del plasma, que se logra mediante la activación o inhibición de las células centrales osmorreceptoras. Los osmorreceptores del cerebro primario están fuera de la barrera hematoencefálica en el OVLT (órgano vasculoso de la lámina terminal, un órgano ventricular central). Varias proyecciones neuronales conectan los osmorreceptores primarios con las regiones cerebrales responsables de la secreción de AVP y la sed. Los osmorreceptores pueden tanto estimular como inhibir la secreción de AVP y la sed en respuesta respectivamente a la hipertonicidad y la hipotonicidad sistémicas (diferencias en las concentraciones de soluto). Las células osmorreceptoras en el cerebro responden principalmente a la tonicidad plasmática. Los osmorreceptores funcionan principalmente con el objetivo de preservar el volumen celular. La hiper-osmolalidad asegura que el agua se extraiga de las células, encogiéndolas y reduciéndolas. La hipo-osmolalidad hace que las células absorban agua, se hinchen y eventualmente exploten (ver Figura 40).

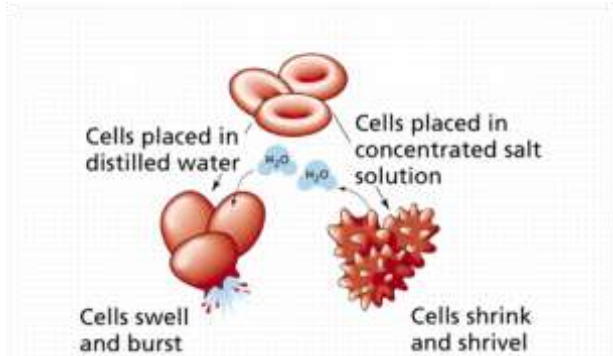


Figura 40
Híper e hipo osmolalidad

No todos los solutos afectan el volumen celular; En contraste con el sodio, por ejemplo, la urea no afecta el volumen y, por lo tanto, tampoco activa los mecanismos que regulan la homeostasis del fluido corporal mediante el suministro de agua¹⁶⁵. En la figura 41 se muestran gráficamente los mecanismos básicos de la osmorregulación¹⁶⁶.

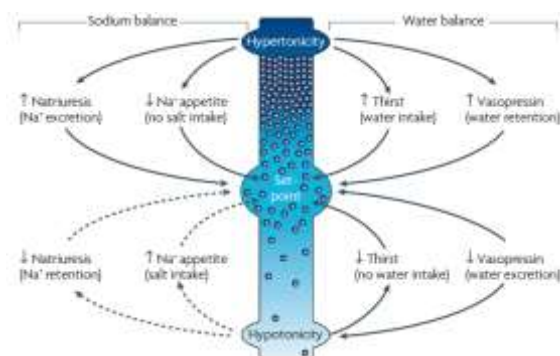


Figura 41
Mecanismos básicos de la osmorregulación. Los cambios en la osmolalidad del fluido extracelular (ECF, por sus siglas en inglés) modulan las reacciones homeostáticas que afectan el balance de Na⁺ (izquierda) y el balance de agua (derecha) para promover la homeostasis de acuerdo con el principio de retroalimentación negativa. Los trastornos hipertónicos e hipotónicos conducen a cambios proporcionales en la ingesta o excreción de agua y sodio para mantener la osmolalidad del ECF cerca de un punto de ajuste constante. Las líneas punteadas ilustran las posibles respuestas homeostáticas.

Acuaporinas

El movimiento del agua en un sistema fisiológico es impulsado principalmente por las fuerzas osmóticas generadas por las corrientes iónicas. Existen dos rutas principales para el movimiento del agua impulsada de forma osmótica sobre las capas celulares. El movimiento del fluido paracelular permite el paso del agua entre las células (imagen 42, lado izquierdo, figura A), mientras que en la ruta transcelular, el agua cruza las células (imagen 42, lado izquierdo, figura B). Este último implica el paso del agua a través de las membranas de las células. Hay tres importantes rutas transmembrana para el transporte de agua. La difusión simple permite el paso del agua a través de la membrana celular (figura 42, lado derecho, figura A). Debido a que las membranas celulares no son muy permeables al agua, existe una barrera de energía relativamente alta para la difusión. El paso del agua a través de la difusión simple es, por lo tanto, un proceso lento, no regulado, dependiente de la temperatura y no es un medio eficiente para el flujo directo, rápido o regulado del agua. Además de la difusión simple, el agua se puede transportar pasivamente en algunas células junto con el cotransporte activo de otros iones o solutos (Figura 42, a la derecha de la figura B). Este mecanismo de cotransporte pasivo, donde el agua simplemente "aprovecha el aventón" con otros solutos, proporciona una ruta para el transporte masivo de agua, incluso en contra de un gradiente osmótico. Este modo de transporte de agua no está regulado de manera que contribuya al mantenimiento de la homeostasis del agua corporal. Para el movimiento rápido,

regulado y selectivo del agua en las membranas de las células involucradas en los procesos secretores y de absorción, y las células que responden a los flujos osmóticos, existe un sistema de canales de agua: proteínas que forman una proteína de membrana similar a un canal que permite que el agua pueda ingresar a la célula muy rápidamente. Estos canales de agua se denominan "acuaporinas", poros de agua (figura 42, lado derecho, figura C).

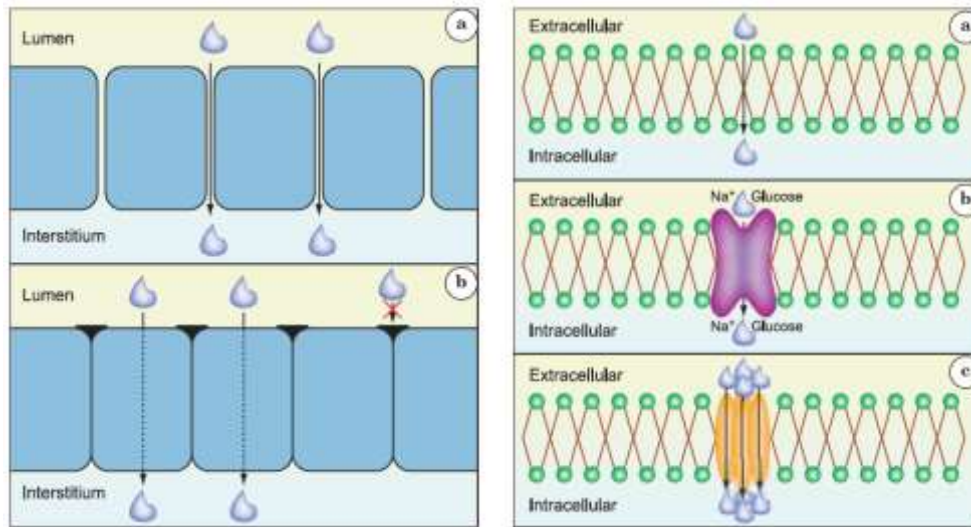


Figura 42

Izquierda: movimiento de agua transcelular. En este caso, el movimiento de agua impulsada osmóticamente desde el lumen hacia el intersticio puede ocurrir a través de (A) una ruta paracelular (entre las células) o mediante (B) una ruta transcelular (a través de las células) en tejidos en los que se producen uniones estrechas.

Derecha: mecanismos de paso de agua transmembrana. El paso de agua transcelular requiere de una ruta transmembrana para el movimiento del agua. El agua puede pasar a través de una membrana celular a través de (A) difusión simple (ósmosis) o (B) transporte masivo de agua que acompaña al cotransporte activo de otros solutos (por ejemplo, SGLT1), o (C) las acuaporinas o canales de agua proporcionan una ruta transmembrana rápida, regulada y selectiva para el movimiento de agua.

Funcionalmente, los canales de agua se pueden dividir en dos subgrupos: las acuaporinas selectivas de agua (AQP por sus siglas en inglés) y las acuaporinas que son permeables al agua, glicerol, urea y otros solutos pequeños (acuagliceroporinas). Hasta la fecha, se conocen once acuaporinas en órganos y tejidos de los mamíferos, tales como el riñón, las glándulas salivales, los pulmones y los ojos. Uno de los ejemplos mejor estudiados es la regulación de AQP2 en el riñón. En condiciones normales, la AQP2 se expresa en la superficie de las células del tubo de recolección del riñón y es una barrera limitante de la velocidad para el transporte transcelular del agua. La AVP tiene efectos tanto agudos (dentro de unos pocos minutos) como crónicos (de horas hasta días) en la permeabilidad osmótica al agua desde el canal de recolección. El efecto agudo es mediado por la translocación de las vesículas subapicales que contienen AQP2 a la membrana apical (la membrana que mira hacia el exterior). El efecto crónico, que dura varias horas o unos pocos días, implica la activación transcripcional del gen AQP2, que resulta en un aumento de la expresión de la proteína AQP2 tanto en la membrana apical como en las vesículas subapicales (ver Figura 43). En ambos casos, el aumento de la expresión de AQP2 aumenta la capacidad de absorción de agua del canal de recolección, lo que lleva a la retención de agua corporal en respuesta a la AVP. Los cambios en la función y/o expresión de la acuaporina se asocian con alteraciones en la homeostasis y regulación del fluido que resultan en efectos negativos para la salud¹⁶⁷.

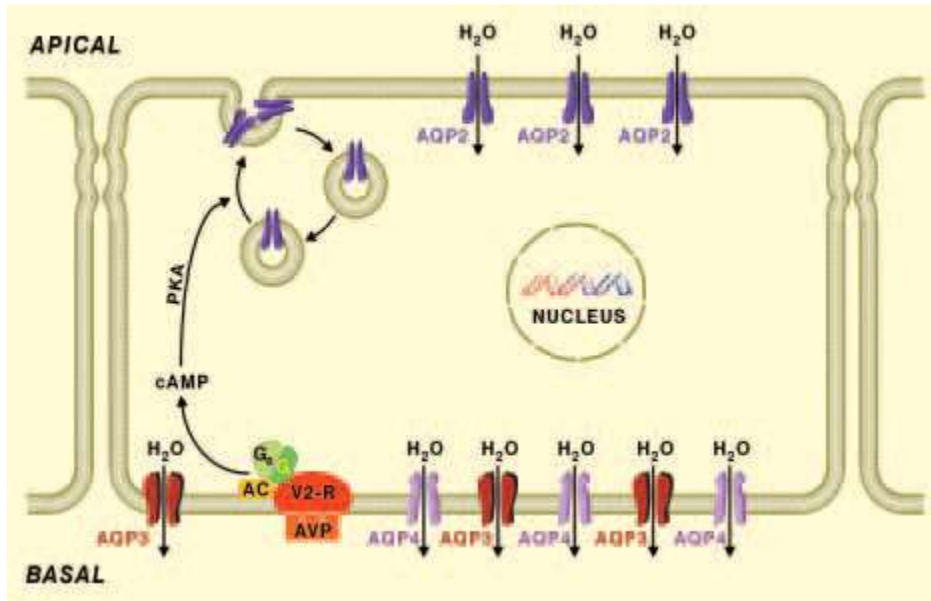


Figura 43

Complejidad de la expresión y regulación de las acuaporinas en las células del tubo colector del riñón. Aquí se lleva a cabo una regulación precisa de la excreción de agua, que determina la osmolalidad final de la orina.

En los riñones se expresan especialmente las AQP de la 1 a la 4. La expresión de AQP1 se produce tanto en las membranas apicales como en las basolaterales del túbulo proximal y la rama descendente del asa de Henle. Este canal de agua no está controlado por la AVP. Las AQP 2, 3 y 4 se expresan en el tubo de recolección medular y cortical (Figura 44). La AQP 2 se puede encontrar únicamente en las celdas principales del tubo de recolección y está regulada por la AVP. Las AQP 3 y 4 están localizadas en la membrana basolateral de las células en el canal de recolección. La AQP 3 está regulada por la AVP, la AQP 4 no lo está. Las AQP 3 y AQP 4 forman los canales de salida para el movimiento del agua sobre la membrana basolateral del tubo de recolección. La AQP 2 es el canal de agua para la recaptación del agua. Además de la regulación de la AVP de esta AQP, también hay pruebas recientes in vitro e in vivo de la regulación de AQP 2 por hiperosmolalidad, independiente de la AVP¹⁶⁸.

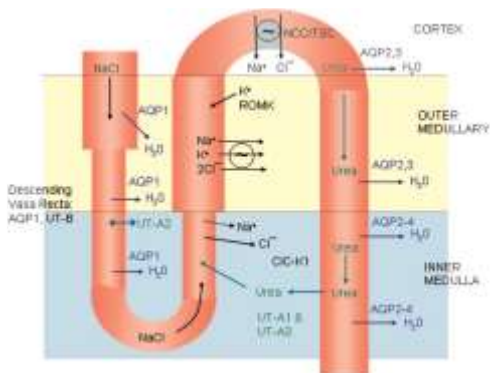


Figura 44

Acuaporinas (AQPs)

Canales de agua (azul), transportadores de iones (negro) y transportadores de urea (verde) en las nefronas.

ROMK = canal de potasio medular externo; UT = transportador de urea.

Hiponatremia

Los trastornos del manejo del agua pueden conducir a la hiponatremia o la hipernatremia clínicamente relevantes. La hiponatremia es mucho más común y es la alteración más común de líquidos y electrolitos. La hiponatremia puede ocurrir tanto con un mayor contenido de sodio en combinación con una mayor cantidad de agua (lo que lleva a la hipervolemia: un mayor volumen de sangre), como con una cantidad normal de sodio

en combinación con una mayor cantidad de agua (con euvolemia, un volumen de sangre normal) y con una cantidad reducida de sodio en combinación con una cantidad reducida de agua (que conduce a la hipovolemia: un volumen sanguíneo reducido). En estas tres condiciones, la hiponatremia se ha producido debido a una cantidad relativamente mayor de agua corporal total en comparación con la presencia de sodio. La hiponatremia tiene varias consecuencias, como se muestra en la Figura 45. La solución es diferente en cada una de las tres condiciones; nivelando respectivamente los nivel de sodio/agua mediante una solución salina isotónica (cloruro de sodio al 0.9% en agua), la restricción de agua y la restricción tanto de agua como de sal¹⁶⁹.

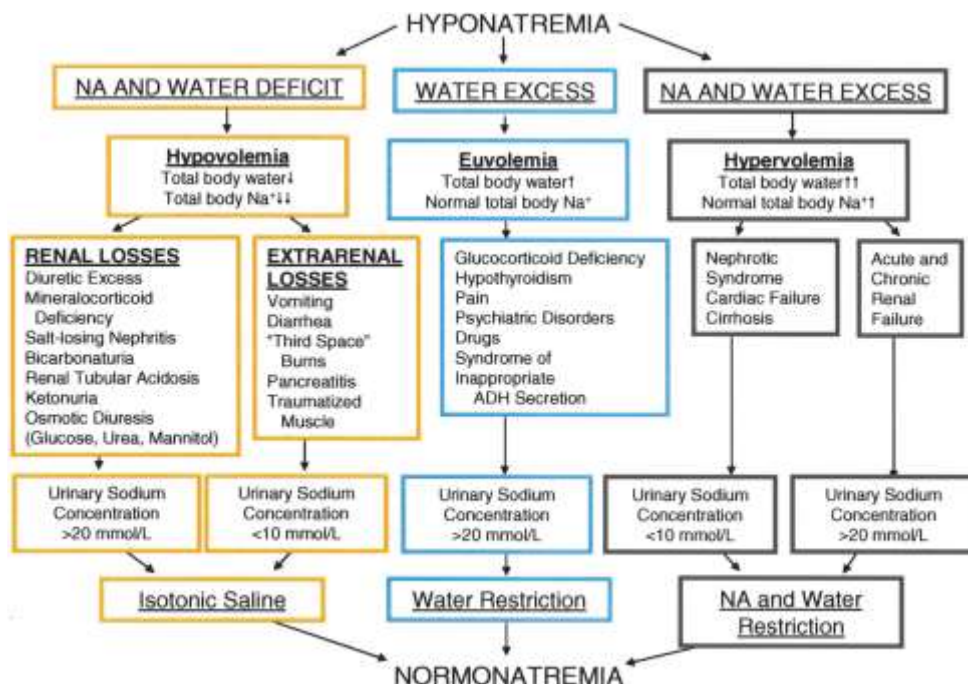


Figura 45

Una visión general de las consecuencias de la hiponatremia y su solución. La deficiencia de agua y sodio conduce a la hipovolemia: un volumen bajo de sangre circulante. Un exceso de agua con niveles normales de sodio no tiene ningún efecto importante en el volumen sanguíneo (euvolemia). Un exceso de agua y sodio conduce a la hipervolemia: un volumen demasiado alto de sangre.

Cabe señalar que las AQP no solo se expresan en los riñones, sino también en otros tejidos, incluidos el hígado y el tejido adiposo. En estos tejidos también se encuentran AQP no selectivas de agua que, además del agua, también permiten el paso del glicerol. Estas AQP desempeñan un papel en el desarrollo del síndrome metabólico y la obesidad^{170 171 172} y se analizarán con mayor detalle en el tratamiento del sistema metabólico como uno de los tres sistemas egoístas (capítulo 7).

3.5.5 El papel de la sed en la gestión del agua

El estrés activa los circuitos neuronales que cambian la fisiología del cuerpo y el comportamiento para garantizar la supervivencia y el bienestar. La absorción de agua es parte de esto. El agua es indispensable para la supervivencia, y la reabsorción no puede tener lugar perpetuamente; En algún momento, será necesario reponer el suministro de agua en el cuerpo. Este mecanismo es impulsado por la sed: en el momento en el que la señal advierte que cae el suministro de agua en el cuerpo, el hipotálamo produce una señal de sed, que comienza la búsqueda de agua. Al menos, así es como debería funcionar. Sin embargo, debido a la constante presencia directa de agua y otras bebidas y por la persistente fábula de que se deben consumir 8 onzas 8 veces al día (= 1 vaso) de agua, la regulación de la sed a menudo se interrumpe. Esto tiene consecuencias de más largo alcance de lo que parece a primera vista. De todos los factores de estrés, la deshidratación, es decir, la falta de agua, ocupa un lugar especial en la evolución. Parece ser la única alteración homeostática que conduce a un debilitamiento de las reacciones de estrés, una disminución de la ansiedad y del comportamiento agresivo. La regulación de la sed y el estímulo para beber podrían considerarse como un comportamiento proximal para la prevención de la deshidratación, un objetivo final. Sin embargo, el consumo fisiológico está regulado por la oxitocina; la bebida también podría estar al servicio de otro objetivo final, a saber, la creación

de vínculos. Beber fisiológicamente es beber en abundancia: beber de forma no frecuente exclusivamente con un estímulo de sed y hasta que se produce la saciedad. La deshidratación/hipernatremia aumenta los “antojos” de agua inducidos por la oxitocina y la inhibición del hambre y la ingesta de carbohidratos. El beber frecuentemente podría reducir la señalización de oxitocina debido a los bajos niveles crónicos de sodio, lo que lleva a una demanda de sal y azúcar¹⁷³.

Investigaciones recientes muestran que la hipernatremia leve como un estado de deshidratación reduce la actividad del eje HHA (producción reducida de cortisol) y aumenta significativamente la producción de oxitocina y arginina vasopresina (AVP). La hipernatremia atenúa los factores de estrés psicogénicos/físicos como núcleos de la respuesta al estrés y aumenta la participación social. La oxitocina y la vasopresina son hormonas importantes para el desarrollo de la confianza, el amor y la creación de vínculos. La oxitocina influye además sobre el sistema inmunológico a través de interacciones basadas en el contexto. Mantiene la homeostasis periférica durante la inflamación aguda, tiene un efecto antiinflamatorio y protector sobre el músculo cardíaco, se encarga del aumento de la saliva - IgA y tiene un efecto antiinflamatorio general. Además, desempeña un papel en la regulación del apetito y, por lo tanto, también tiene una función en el sistema metabólico (capítulo 7)^{174 175}. La ingesta óptima de agua basada en un cierto ritmo puede optimizar la señalización de oxitocina. La sed leve induce la producción de oxitocina y la oxitocina influye en múltiples vías fisiopatológicas y, por lo tanto, el uso de protocolos de bebida intermitente podría ayudar a resolver la inflamación crónica y los trastornos de apego. Los efectos combinados del aumento leve de oxitocina y vasopresina reducen la actividad del eje de estrés, producen una sensación de relajación, aumentan el vínculo social, inhiben la ansiedad y regulan la actividad simpática/parasimpática. Beber cuando se tiene una sed leve es probablemente la única forma de regular la homeostasis del agua y los minerales. La figura 46 muestra las reacciones a la sed intermitente¹⁷⁶.

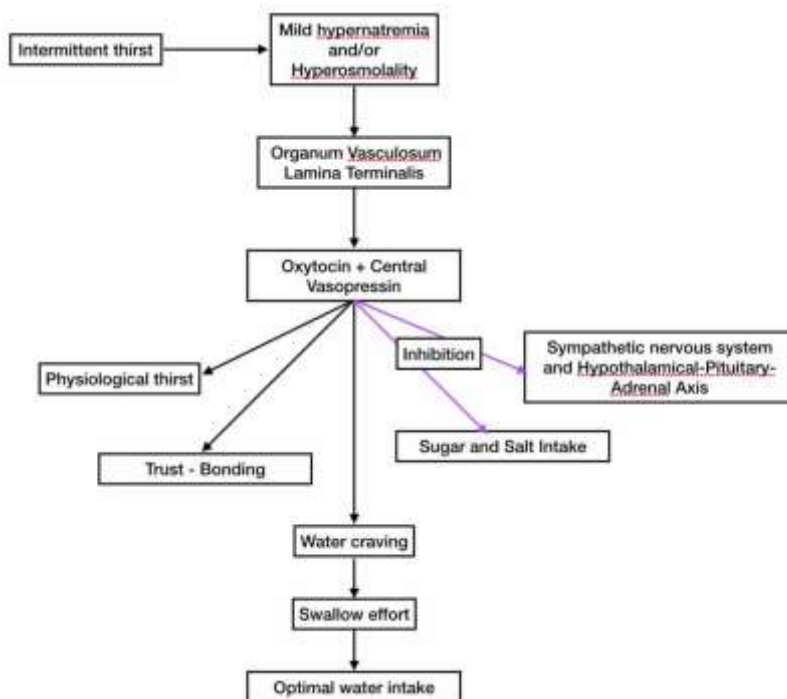


Figura 46

Los cambios más importantes causados por el consumo intermitente.

La sed, como consecuencia de una hipernatremia y/o hiperosmolalidad leve, activa el órgano vasculoso de la lámina terminal (OVL). Este órgano circunventricular tiene conexiones con neuronas productoras de oxitocina y vasopresina en el hipotálamo. Ambas provocan un sentimiento de sed fisiológica, confianza y unión. Al mismo tiempo, estas sustancias inhiben la activación del sistema nervioso simpático y el eje HHA, así como la ingesta de sal y azúcar. La consecuencia última de la bebida intermitente es una ingesta óptima de agua al dejar de beber cuando disminuye el reflejo de deglución.

3.5.6 El reloj biológico

El centro del reloj biológico, el reloj central del cuerpo, se encuentra en el núcleo supraquiasmático (SCN por sus siglas en inglés, abreviado en español NSQ) en el hipotálamo. El reloj central está involucrado esencialmente en el ajuste de las variaciones circadianas en la función fisiológica regulando, entre otros, el sistema nervioso autónomo y los mediadores humorales. Cada órgano periférico también tiene expresión circadiana de genes de reloj de núcleo, y por lo tanto tienen acceso a los relojes periféricos. Se asume que los mecanismos moleculares de los relojes periféricos son los mismos que los del reloj central. El reloj central controla los ciclos diarios del cuerpo directamente regulando la expresión del reloj, o indirectamente ajustando la fase del reloj periférico en cada órgano (Figura 47). Sin embargo, no está del todo claro cómo sucede eso. La arginina vasopresina y la angiotensina II median la variación circadiana de las funciones fisiológicas y fisiopatológicas.

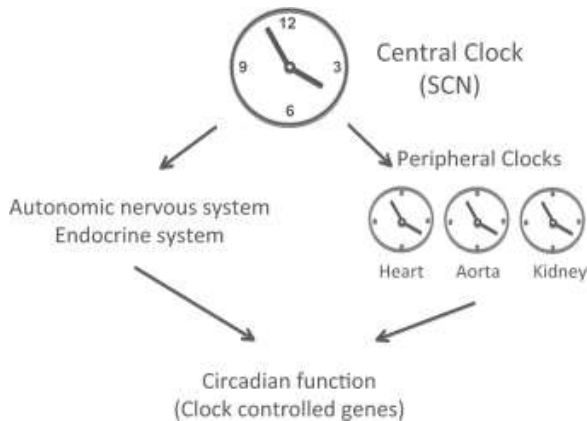


Figura 47
 El centro del reloj biológico reside en el núcleo supraquiasmático (SCN) en el hipotálamo. Cada órgano periférico tiene también su propio reloj periférico.

Los factores que pueden restablecer e influir en la fase del reloj interno se llaman “zeitgebers” (Término alemán que podría traducirse más o menos como “sincronizador” pero que realmente carece de un equivalente preciso en español). La luz es conocida como el zeitgeber más importante para el reloj central. Los zeitgebers para los relojes periféricos aún no han sido completamente aclarados.

Hay una variación de 24 horas en la presión arterial con un pico en la mañana. Esta variación de la presión arterial se considera que es representativa tanto de factores intrínsecos como de la actividad nerviosa autónoma y factores humorales (el cortisol, la renina, la aldosterona, el péptido vasoactivo intestinal y ANP por sus siglas en inglés, abreviado PNA en español) y factores exógenos tales como la actividad física, el estado emocional, las comidas y el sueño/vigilia. En individuos sanos, la presión arterial durante el sueño es más baja que la presión arterial cuando se está despierto. Calculamos la caída de la presión sanguínea relativa al sueño (relación presión día/noche) de la siguiente manera:

$$\left[\frac{\text{awake BP mean} - \text{asleep BP mean}}{\text{awake BP mean}} \right] \times 100$$

Awake BP mean = presión arterial promedio al despertar

Asleep BP mean = presión arterial media al dormir

La presión arterial promedio es $DP + 1/3 (SP - DP)$, donde DP es la presión diastólica y SP es la presión sistólica

En sujetos normales, la proporción está entre el 10 y el 20 %, y estos individuos se denominan de caídas normales. Las personas con menos del 10% de este puntaje se denominan personas que no tienen caídas. Las

personas con una puntuación de más del 20% se convierten en de caídas extremas y las personas con una puntuación negativa (<0%) se denominan de caídas inversas o de elevación (tabla 2).

Table 2 Index of diurnal blood pressure (BP) decline.

An index of BP dipping	Diurnal/nocturnal BP ratio *
Normal dipper	10–20%
Non-dipper	<10%
Extreme-dipper	>20%
Inverse-dipper, riser	<0%

* $[(\text{Awake BP mean} - \text{asleep BP mean}) / \text{awake BP mean}] \times 100$.

La falta de una caída suficiente de la presión arterial durante el sueño puede ser un factor de riesgo importante para el daño de los órganos cardiovasculares, entre los cuales, los de caídas inversas tienen los riesgos más altos.

Los mecanismos precisos de la variación diaria de la presión arterial aún no han sido dilucidados. Sin embargo, estudios en roedores indican la participación del reloj biológico en el ritmo de la presión arterial. La aldosterona probablemente juega un papel importante en la inducción del ritmo de la presión arterial. El nivel plasmático de aldosterona muestra un ritmo circadiano con un pico durante el período de sueño.

La organización circadiana normal es de crucial importancia para mantener la homeostasis y la alteración del ritmo puede causar la progresión del daño orgánico. Por lo tanto, la interrupción del ritmo circadiano puede causar el desarrollo de enfermedades del corazón. Además, la reversión del ritmo circadiano desregularizado o la re-sincronización de cada reloj puede convertirse en un objetivo terapéutico prometedor para prevenir la progresión de la enfermedad. En el tratamiento de los trastornos, se puede tener en cuenta el ritmo circadiano intrínseco de los procesos o síntomas de la enfermedad, por medio de lo cual se logran los máximos efectos beneficiosos. Esto se llama cronoterapia¹⁷⁷. La combinación de la terapia de la hora de dormir y la ingesta de medicamentos crono-terapéuticos da como resultado un riesgo de mortalidad significativamente menor relacionados con trastornos cardiovasculares¹⁷⁸. En la sección 3.XXX se abordará la restauración del biorritmo y las intervenciones que lo acompañan.

3.6 El eje HHT

El tema central del presente apartado es el papel del eje HHT en el sistema del estrés. En primer lugar, aunque en principio se supone que ya se conocen, se recapitulan brevemente la anatomía y fisiología de la tiroides. Tras ello se aborda el funcionamiento del HHT y su interacción con otros ejes. Finalmente, se hace un sucinto repaso de diagnóstico y patofisiología.

3.6.1 La tiroides

La tiroides es una glándula con forma de mariposa situada en la parte frontal del cuello (figura 48). Constituye una de las mayores glándulas endocrinas del organismo. Se compone de dos partes simétricas, denominadas lóbulos, unidas por un puente de tejido, el istmo. La tiroides está vascularizada tanto de forma arterial como venosa por un sistema doble de vasos que la convierte en el órgano endocrino mejor irrigado del cuerpo.

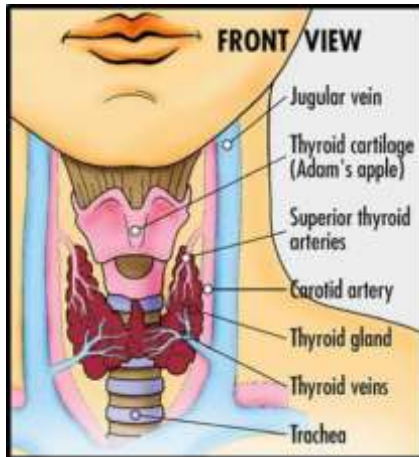


Figura 48 Situación de la tiroides

Se encuentra dividida por tabiques fibrosos en lobulillos con folículos en los que se almacena tiroglobulina unida a yodo. La tiroglobulina (Tg) es una glicoproteína de gran tamaño producida en la tiroides a partir del aminoácido L-tirosina (que es también la materia prima para las catecolaminas), con ayuda del yodo. Se trata de una hormona tiroidea no activa. El yodo necesario para su producción se extrae de la alimentación y se suministra a las células de la tiroides por transporte activo (la bomba de yodo) (ver figura 49).

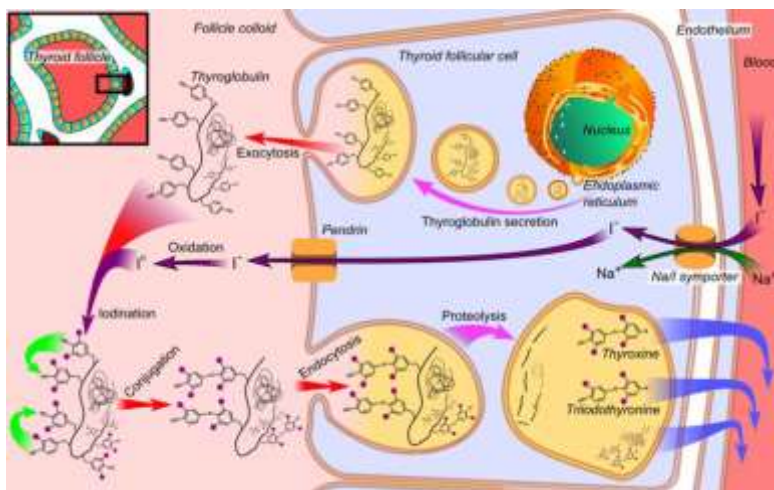


Figura 49
Síntesis, almacenamiento y transformación de tiroglobulina

En el momento en el que hace falta hormona tiroidea activa en el organismo, el hipotálamo secreta hormona liberadora de tirotrópina (TRH) y esto provoca que la hipófisis libere tirotrópina, también llamada hormona estimulante de la tiroides (TSH), que entra en circulación. La unión de la TSH a su receptor en el epitelio folicular de la tiroides resulta en la activación del receptor y su proteína G, lo que induce la síntesis hormonal. En los folículos tiroideos la tiroglobulina se transforma en la hormona inactiva tiroxina (T4) y en pequeñas cantidades de la hormona activa triyodotironina (T3) mediante fraccionamiento de la cadena proteica de la tiroglobulina y yodación. Con la yodación se forma primero monoyodotirosina (MIT) y luego diyodotirosina (DIT). A continuación, dos moléculas de DIT se unen para formar T4 y una cantidad reducida de MIT y DIT para formar T3. Luego la T3 y la T4 pasan de la tiroides al torrente sanguíneo. Al subir la cantidad en sangre de T3 y T4, se produce una comunicación de esta información al hipotálamo y la hipófisis, que entonces producen menos TRH y TSH (feedback negativo). También la somatostatina y los corticosteroides pueden inhibir la liberación de TSH. Conjuntamente, este sistema forma el eje HHT (hipotalámico-hipofisario-tiroideo). La tiroides no solo la controla el eje HHT, sino que también está inervada directamente por el sistema nervioso autónomo. El núcleo paraventricular (PVN) tiene proyecciones hacia el núcleo motor dorsal del nervio vago (DMV) en el tronco del encéfalo, donde hay motoneuronas parasimpáticas que inervan la tiroides. Otra proyección autónoma del PVN

va a la columna intermediolateral de la médula espinal, que contiene motoneuronas simpáticas con proyección a la tiroides. A través de esta ruta, se interviene en esta glándula mediante neurotransmisores y neuropéptidos. En la figura 50 se representa la interacción endocrina mediante líneas punteadas y la autónoma mediante líneas continuas.

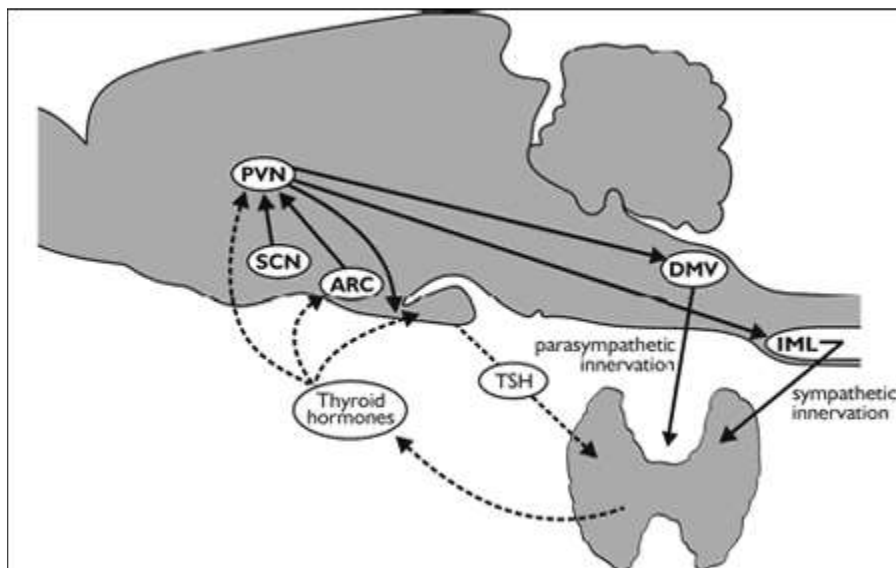


Figura 50
Representación esquemática de las conexiones endocrinas y neurales entre el sistema nervioso central y la tiroides.

Probablemente las proyecciones IML/DMV tienen su origen en los núcleos del rafé y la médula ventral. Una población de neuronas que contienen TRH se proyecta a estos núcleos motores autónomos. Asimismo, una segunda población de neuronas con TRH en el PVN se proyecta a la tiroides a través de rutas autónomas multisinápticas. Desde un punto de vista teórico, son varios los mecanismos por los que la señalización autónoma de la tiroides puede alterar las concentraciones en plasma de T3 y T4. Esto podría producirse mediante influencia directa en la liberación de hormonas tiroideas, por modificación de la sensibilidad de la tiroides a la TSH o por alteración de la desyodación de la prohormona T4 que lleva a la T3 biológicamente activa. Estas ideas están respaldadas por diversas investigaciones¹⁷⁹.

3.6.2 Hormonas tiroideas: T4, T3, rT3, T2

En el torrente sanguíneo, la mayor parte de la T3 y T4 está unida reversiblemente a proteínas plasmáticas circulantes, como la globulina fijadora de tiroxina y la transtiretina, que las transportan a los tejidos periféricos. Las proteínas fijadoras mantienen las concentraciones de T3 y T4 libres (es decir, no fijadas a una proteína) dentro de unos estrechos límites y se encargan de que las hormonas estén fácilmente disponibles para los tejidos. En la periferia, la mayor parte de la T4 libre se desyoda para producir T3; esta última se une a receptores de hormona tiroidea (TR) de las células diana. Estos receptores se encuentran en las mitocondrias, que desempeñan un papel central en la gestión energética del metabolismo en reposo. El mantenimiento de tal metabolismo en reposo es tarea por excelencia de la tiroides. Por tanto, esta glándula determina en parte la actividad mitocondrial. La T3 tiene con el TR una afinidad diez veces mayor que la de la T4 y una actividad proporcionalmente superior. La interacción de la hormona tiroidea con su receptor nuclear (TR) da lugar a la formación de un complejo multiproteínas hormona-receptor que se une a elementos de respuesta a hormonas tiroideas (TRE) en genes diana, que regulan la transcripción de estos genes. La hormona tiroidea tiene diversos efectos celulares, como el incremento del catabolismo de hidratos de carbono y lípidos y la estimulación de la síntesis proteica. El resultado neto de estos procesos es un aumento del metabolismo basal, y, por tanto, un aumento de energía.

Las hormonas tiroideas regulan el metabolismo tanto celular como basal, la migración y diferenciación celular embrionaria temprana y la expresión de una serie de genes estratégicos. Son esenciales para el desarrollo fetal y el crecimiento postnatal de todo el sistema nervioso central, incluyendo los ojos y el encéfalo. En el sistema digestivo son responsables de la diferenciación del revestimiento epitelial del intestino delgado (donde tiene lugar la absorción de sustancias nutritivas), los tiempos de desarrollo de la dentadura y la formación del

esmalte dental. Funcionan también como cofactores esenciales en la producción y la utilización de otras hormonas decisivas, con lo que influyen en la función del cerebro, los órganos reproductores, las glándulas suprarrenales y los folículos pilosos. Además, tienen igualmente influencia en la liberación y utilización de hormonas del crecimiento, que estimulan el hígado a secretar factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-I)¹⁸⁰.

Otro elemento que regulan las hormonas tiroideas es la secreción de hormonas tanto hipofisarias como suprarrenales y su actuación en los tejidos diana. Por ello, uno de sus cometidos más importantes es encargarse de que todos los órganos productores de hormonas den una reacción coordinada a los cambios en las circunstancias físicas, fisiológicas y psicológicas. La liberación de hormonas tiroideas al torrente sanguíneo tiene un carácter claramente pulsátil a consecuencia del estímulo intermitente de secreción que la tiroides recibe de la hipófisis (a través de la hormona estimulante de la tiroides, TSH). Esta pulsatilidad se debe sobre todo a una cascada hormonal en la que la estimulación eléctrica de receptores en la retina y el sistema nervioso central conduce señales a la epífisis. Esta última traduce tales señales eléctricas a mensajeros bioquímicos, principalmente la neurohormona melatonina. La liberación pulsátil de melatonina de la epífisis estimula la secreción pulsátil de hormona liberadora de tirotropina (TRH) del hipotálamo. Los pulsos de TRH estimulan la liberación de TSH por parte de la hipófisis y, finalmente, los pulsos de TSH estimulan pulsos de secreción de hormonas tiroideas por parte de la tiroides. Una vez liberadas las hormonas tiroideas, están disponibles para diversas funciones del organismo (figura 51). Algunas de ellas son consecuencia de una actuación directa de estas hormonas, mientras que en otras lo que hacen es dar a los genes, células o tejidos diana permiso para activarse¹⁸¹.

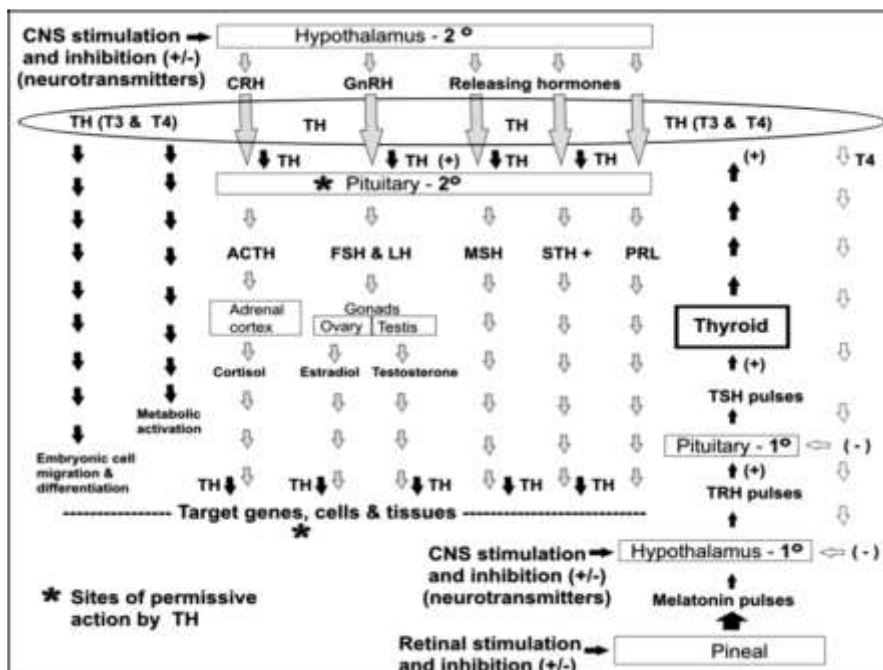


Figura 51

Modelo que refleja con precisión el papel de las hormonas tiroideas en la acción y efectos de las hormonas hipofisarias.

Abreviaturas: CNS, sistema nervioso central; TRH, hormona liberadora de tirotropina; TSH, hormona estimulante de la tiroides; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; CRH, hormona liberadora de corticotropina; ACTH, adrenocorticotropina (corticotropina u hormona adrenocorticotropa); FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante; MSH, hormona estimulante de melanocitos; STH, somatotropina (o GH, hormona del crecimiento, que estimula en el hígado la secreción de factor de crecimiento insulínico tipo 1, IGF-I); PRL, prolactina.

La melanocortina (MSH) tiene un importante papel en la señalización de la leptina. La leptina se expresa principalmente en células grasas y regula la función tiroidea a través de la regulación de la expresión de TRH en el PVN. Señaliza, entre otras cosas, el paso de situación de saciación a la de hambre. Unos bajos niveles de leptina incrementan, mediante el hipotálamo, el apetito y producen una inhibición del consumo de energía y, de esta forma, un cambio neuroendocrino a situación de supervivencia. Esto comprende elementos como inhibir la reproducción, el crecimiento lineal y el eje tiroideo, así como activar el eje del estrés para liberar

energía. Unos altos niveles de leptina señalizan un estado de saciación y, así, que hay energía disponible suficiente, con lo que activan el eje tiroideo¹⁸².

La T4 también puede convertirse en rT3, triyodotironina reversa. La figura 50a muestra las distintas formas de la hormona tiroidea, T4, T3 y rT3. Mientras que la T4 tiene 4 átomos de yodo, la T3 y la rT3 tienen 3, si bien en un punto diferente. Por la gran semejanza entre la T3 y la rT3, su afinidad por el receptor de hormonas tiroideas (TR) también es prácticamente la misma, por lo que son competitivas entre sí. En condiciones normales la transformación periférica en rT3 no se da en grandes cantidades, ya que esto bloquea el funcionamiento normal de la hormona tiroidea. La T3, como hormona tiroidea activa, produce la activación de las células a través de la mitocondria. La T4 se transforma periféricamente en T3 bajo influencia del selenio. La rT3 bloquea el enganche de la T3 al TR y, de esta forma, la activación de las células. Para la transformación en rT3 no se necesita selenio. La conversión de T4 en rT3 se produce bajo influencia, entre otras cosas, del cortisol. Otra causa importante de la transformación en rT3 es la activación del sistema inmune. Las citocinas proinflamatorias provocan, mediante la conversión de T4 en rT3, el bloqueo de los TR para ahorrar energía para el sistema inmune. Como tanto en la reacción al estrés como en la reacción inmune hay que liberar siempre y muy rápidamente energía respectivamente para el sistema del estrés y para el inmune, la transformación de T4 en rT3 es independiente del selenio (figura 52B). La rT3 y la T3 se ven a su vez convertidas en T2. La 3,5-diyodo-L-tironina (3,5-T2) tiene rápidos efectos en el metabolismo energético, concretamente de una forma independiente del TR, en las mitocondrias y los procesos bioenergéticos¹⁸³.

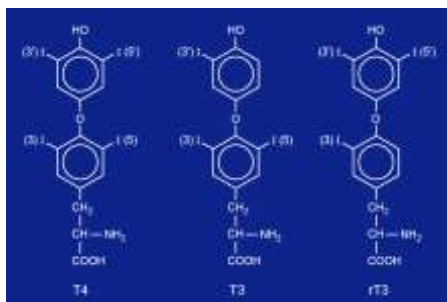


Figura 52A T4, T3 y rT3

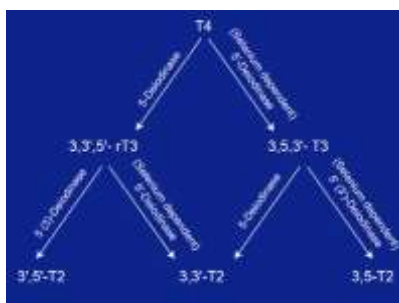


Figura 52B Transformación de T4 en T3 y rT3 y T2

El estrés y la edad son dos factores inevitables que se sabe que inhiben la producción de hormonas tiroideas. Las reducciones inducidas por estrés en producción de hormonas tiroideas pueden acelerar al mismo tiempo reducciones en hormonas del crecimiento, cortisol y hormonas gonadales, lo cual puede provocar diversos síntomas físicos y psicológicos. La depresión, por ejemplo, es un síntoma frecuente tanto de hipotiroidismo como de estrés crónico, si bien mayoritariamente se trata como una afección independiente. Para ello está muy extendido el uso de antidepresivos como el Prozac o el Zoloft (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, SSRI). Sin embargo, tales fármacos no pueden “reparar” las depresiones causadas o agravadas por los dos factores mencionados. Un hipotiroidismo subyacente en muchos pacientes (primario o motivado por un estrés crónico) puede ser el responsable de la enorme variación individual en los porcentajes de éxito del tratamiento de la depresión con medicamentos. Además de las reducciones vinculadas al estrés, los niveles de hormonas tiroideas también bajan con la edad. A los 85 años, el metabolismo basal ha descendido a un 52% de lo que era a los 3 años de edad. Las afecciones relacionadas con la edad, como una mala regulación de la temperatura, insomnio, merma en la actividad mental, piel seca, estreñimiento, depresión o debilidad o rigidez muscular, pueden estar causadas en último término por unos niveles cada vez menores de hormonas tiroideas o una alteración de sus ritmos. Tal alteración de los ritmos puede tener efectos muy perturbadores, incluso aunque los niveles de TSH nunca se salgan de los rangos normales¹⁸⁴.

Secreción pulsátil de hormonas tiroideas

La hormona liberadora de tirotropina (TRH) presenta un ritmo circadiano que depende de la alternancia luz/oscuridad. Además, interactúa con otros neurotransmisores periódicos circadianos como la 5-HT (serotonina), la dopamina y la noradrenalina. Este patrón pulsátil en la secreción de la TRH tiene importancia biológica, ya que los tirotropos de la hipófisis reaccionan más a la estimulación de TRH intermitente que a la continua, en términos de liberación de TSH. La pulsatilidad de la secreción de TSH no está correlacionada con los niveles séricos de hormonas tiroideas, lo que implica que los pulsos de TSH están predominantemente

controlados por la TRH. La secreción de TSH se caracteriza por una variación ultradiana en los pulsos. La frecuencia media es de 0,4 pulsos por hora, pero los pulsos están agrupados en las horas de la tarde y la noche. De esta forma, el HHT es claramente un eje nocturno. La concentración máxima de TSH se presenta entre las 23:00 y las 04:00 horas, tras lo cual desciende hasta su punto más bajo entre las 12:00 y las 14:00. La secreción pulsátil de TSH se regula por la interacción entre un oscilador hipotalámico (modulado por las influencias inhibitorias de la dopamina, el SRIF (factor inhibidor de la liberación de somatotropina) y otros neurotransmisores), la estimulación directa de la TRH hipotalámica y el efecto de feedback negativo de las hormonas tiroideas circulantes (T3 y T4). La hormona leptina muestra un patrón de fluctuación ultradiana que está sincronizado con el de la TSH¹⁸⁵. También la T3 exhibe una pulsatilidad fluctuante. No obstante, esta última se queda atrás con respecto a la de la TSH, lo que sugiere que el ritmo periódico de la T3 está más vinculado a la liberación de T3 por la tiroides. La pulsatilidad de la T4 no presenta ninguna conexión con la TSH¹⁸⁶.

Receptores de hormonas tiroideas

Los efectos de las hormonas tiroideas entran en juego a través de su interacción con los receptores de hormonas tiroideas (TR), que pertenecen a una gran superfamilia de receptores de hormonas esteroideas, en la que también están los receptores de hormonas sexuales, los de vitamina D y los de retinol (vitamina A). En el ser humano están bien identificadas cuatro isoformas importantes del TR:

TR- α 1 (expresado de forma amplia pero con una expresión particularmente alta en el músculo cardíaco y esquelético)

TR- α 2 (homólogo del oncogén viral c-erb-A, también expresado en diversos tejidos pero incapaz de fijar T3)

TR- β 1 (expresado principalmente en el cerebro, el hígado y los riñones)

TR- β 2 (mayoritariamente limitado al hipotálamo y la hipófisis)

De las cuatro isoformas principales, las alfa son importantes para el desarrollo de los órganos mientras que las beta resultan esenciales para el metabolismo y el mantenimiento de la temperatura corporal¹⁸⁷.

Los TR tienen un dominio central de unión al ADN que contiene dos dedos de zinc, un dominio de unión a ligando carboxiterminal y un punto de transactivación, así como un dominio aminoterminal. Los principales TR funcionales son el TR α 1, el TR β 1 y el TR β 2. Fijan el ligando, T3, con una afinidad y cinética de fijación similar. A continuación, los complejos T3-TR se unen a los elementos de respuesta a hormonas tiroideas (TRE), que promueven o inhiben la transcripción de genes que reaccionan a las hormonas tiroideas (figura 53)¹⁸⁸.

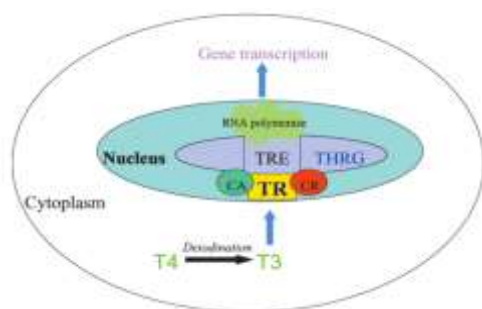


Figura 53

Transactivación de genes reactivos a la hormona tiroidea (THRG) por unión de T3 a los receptores de hormonas tiroideas (TR) seguida de unión del T3-TR al elemento de respuesta a hormonas tiroideas (TRE) situado en los promotores de los THRG. Esta transactivación se ve regulada por coactivadores (CA) y correpresores (CR) que provocan cambios conformationales en la estructura del ADN, mediante la modificación de la accesibilidad a la ARN-polimerasa, enzima responsable de la transcripción génica.

3.6.3 Desarrollo y relevancia evolutivos de las hormonas tiroideas

El papel del yodo

El yodo fue el primer antioxidante inorgánico en todas las células concentradoras de yodo, desde las algas marinas primitivas hasta los animales vertebrados más recientes. El yodo funciona como agente reductor, a través de enzimas peroxidasas, y protege las frágiles moléculas de los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares contra la peroxidación (degradación oxidativa). Hace unos 500 millones de años, unos

peces marinos primitivos emigraron del mar, rico en yodo, a los estuarios y al agua dulce de los ríos. Hace 350 millones de años, estos vertebrados evolucionaron a anfibios y reptiles y se adaptaron a vivir en tierra, entorno con escasez de yodo. En este proceso, unas células endodérmicas concentradoras de yodo procedentes del intestino anterior primitivo de los vertebrados migraron y se especializaron en la captación y almacenamiento de yodo en la nueva glándula tiroides folicular, un depósito necesario para una mejor adaptación a las condiciones terrestres pobres en yodo (figura 54). Simultáneamente, también migraron células concentradoras de yodo ectodérmicas, que formaron los primitivos sistema nervioso y cerebro. La acción de las hormonas tiroideas fue posibilitada por la formación de los receptores de T3 en las células de los vertebrados. Originariamente, hace aproximadamente 500 millones de años, habían aparecido receptores de T3 primitivos en cordados marinos primitivos y más tarde, hace unos 250-350 millones de años, se desarrollaron los receptores de T3 con efectos metabólicos y termogénicos en aves y mamíferos¹⁸⁹.

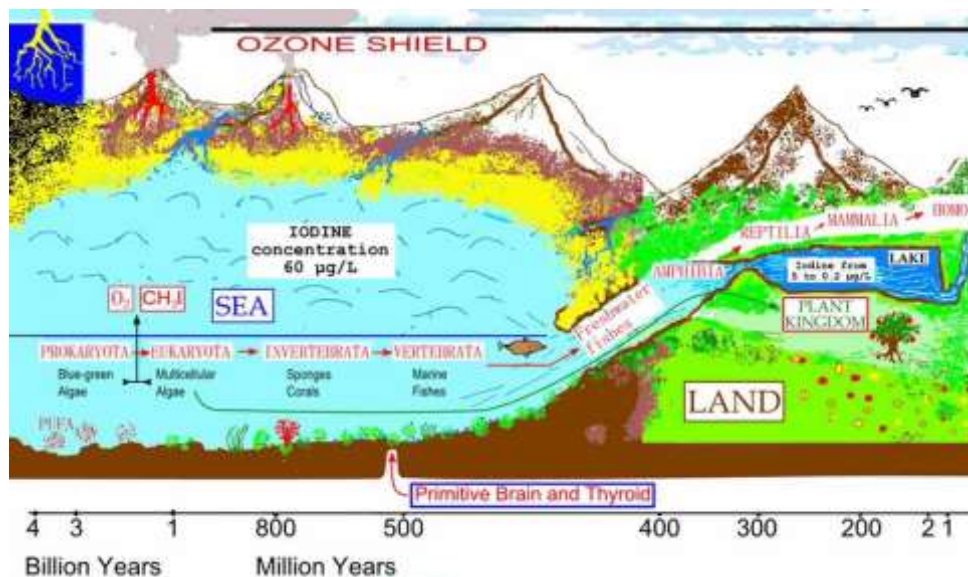


Figura 54

Hace más de tres mil millones de años, las cianobacterias (también conocidas como algas verdeazuladas) fueron los primeros procariontes que produjeron oxígeno y halohidrocarburos (como el CH_3I) y ácidos grasos poliinsaturados en membranas lipídicas. Hace unos 500-600 millones de años, cuando se desarrolló el cerebro primitivo en animales marinos, surgieron células del intestino primitivo en los vertebrados que migraron y se especializaron, como células tiroideas, en la captación y almacenamiento de compuestos de yodo en una nueva estructura folicular que funcionaba como depósito de este elemento.

En los vertebrados, las hormonas tiroideas (tiroxina y triyodotironina) constituyen moléculas de señalización celular cruciales. Las hormonas tiroideas regulan y coordinan la fisiología en y entre células, tejidos y organismos enteros, además de controlar el crecimiento y desarrollo embrionarios, a través de efectos reguladores dosis-dependientes en genes esenciales. Si bien los invertebrados y las plantas no tienen tiroides, aun así muchas especies utilizan hormonas tiroideas para su desarrollo, mientras que otras almacenan yodo en forma de derivados y moléculas precursoras de hormonas tiroideas (yodotirosinas) o producen hormonas comparables que funcionan de manera análoga. Con esto, queda establecido el papel evolutivo crucial del yodo, el ingrediente esencial en todas las yodotirosinas y hormonas tiroideas. Se sabe que este elemento es fundamental para la vida en numerosos organismos unicelulares (incluyendo las evolutivamente antiguas cianobacterias), en parte por su función como potente antioxidante. La facilidad con la que distintas especies de yodo se volatilizan, reaccionan con compuestos orgánicos simples y catalizan reacciones bioquímicas explica por qué resulta un integrante esencial de la vida y la atmósfera terrestre, y un marcador potencial del origen de la vida. Desde un papel inicial como antioxidante de membranas y catalizador bioquímico, con el acoplamiento espontáneo del yodo a la tirosina parece haberse creado una molécula polivalente, muy reactiva y móvil que con el paso del tiempo se ha visto integrada en la maquinaria de la producción energética, la función génica y la replicación del ADN en las mitocondrias. Más tarde, el acoplamiento de yodotirosinas formó las hormonas tiroideas, las moléculas omnipresentes de señalización celular empleadas por todos los animales vertebrados. Así, por su historia evolutiva, las hormonas tiroideas y sus precursores y derivados no solo se han vuelto esenciales para la comunicación en y entre células, tejidos y órganos y para la coordinación del desarrollo y de

la fisiología de todo el organismo en los vertebrados, sino que además las comparten organismos de grupos taxonómicos distintos.

Los microbios tienen la capacidad de transformar el yodato inorgánico termodinámicamente estable en yoduro muy reactivo. Esto explica por qué la mayor parte del yodo en aguas marinas profundas está en forma de yodato, mientras que las aguas superficiales, donde vive la mayoría de los microorganismos, tienen un contenido relativamente mayor de yoduro. Los átomos del yoduro en la superficie marina entran en la atmósfera en forma de I_2 e hidrocarburos yodados volatilizados, que reaccionan fácilmente con el oxígeno del aire. Estos no solo rompen el ozono sino que constituyen núcleos para las partículas de las nubes, fuente de lluvia. La absorción del yodo en la lluvia lo recicla mandándolo de vuelta a tierra, donde se vuelve disponible para plantas terrestres y bacterias del suelo, como se refleja en la figura 55.

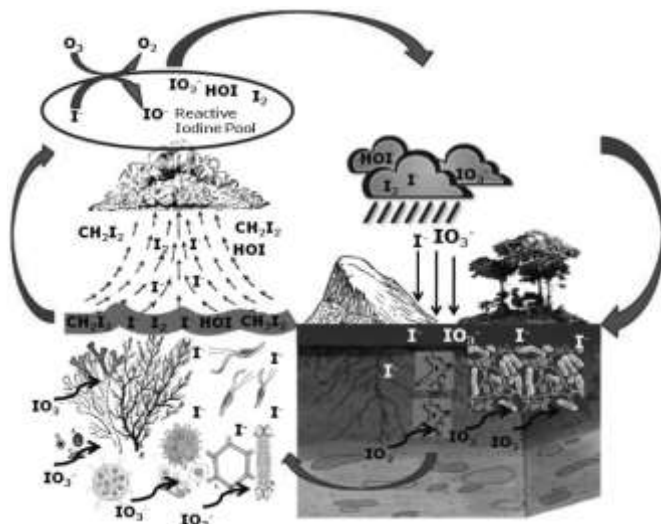


Figura 55

Ciclos del yodo desde la tierra (por erosión de la roca y disolución en agua) al océano, donde se ve absorbido por organismos marinos y liberado en diversas formas orgánicas e inorgánicas, algunas de las cuales se volatilizan a la atmósfera, donde reaccionan con el ozono (O_3) y otros gases atmosféricos y forman partículas de nubes. Las nubes que van a tierra devuelven el yodo, disuelto en agua de lluvia (en gran parte en forma de yodato, IO_3^- , y yoduro, I^-), una parte del cual es absorbido por bacterias del suelo y otros organismos terrestres y vuelve a ser liberado al suelo y el agua freática.

La relación entre el yodo utilizado por organismos marinos unicelulares y los ciclos atmosféricos tiene con casi total seguridad una larga historia evolutiva. Hace tres o cuatro mil millones de años, la atmósfera terrestre era muy pobre en oxígeno. Cuando se produjo un drástico incremento en la cantidad de cianobacterias fotosintéticas, también subió la cantidad de oxígeno atmosférico. Como la fotosíntesis tiene precisamente como subproducto el oxígeno, se entiende que el incremento súbito de oxígeno en la atmósfera fue consecuencia de la actividad biológica. Las bacterias marinas fotosintéticas modernas liberan cantidades considerables de yodo, que pasan igualmente a entrar en la atmósfera. Esto sugiere que desde un punto de vista evolutivo el yodo se convirtió en un componente importante de la atmósfera al mismo tiempo que el oxígeno. Esto parece haber constituido un punto de inflexión en la historia de la vida en la Tierra, ya que solo una vez que estos dos elementos estuvieron presentes en grandes cantidades en la atmósfera surgieron eucariontes y organismos multicelulares. Prácticamente todas las especies taxonómicas tienen la capacidad de transformar el yodato en yoduro y en muchas este último puede entrar dentro de las células. Esto apunta a que el yodo siempre ha participado en la bioquímica esencial. Las yodotirosinas son muy reactivas con otras moléculas, lo que sugiere que posiblemente han sido una de las primeras y más cruciales moléculas en efectuar la señalización célula-célula en organismos pluricelulares¹⁹⁰.

El yodo y otros nutrientes del cerebro en la alimentación

Ante lo expuesto hasta este punto, parece claro que el yodo tiene que haber sido un componente fijo de la dieta en el desarrollo de la especie humana. La dependencia que tenemos con respecto a este elemento en la alimentación sugiere que el desarrollo evolutivo tuvo lugar en un entorno rico en yodo y, por tanto, en un marco costero o de estuario. El hecho de que también los demás minerales selectivos para el cerebro, a saber,

el hierro, el zinc, el cobre y el selenio, están presentes en grandes cantidades en los alimentos marinos y en particular en los moluscos es un indicio más en esta dirección, al igual que la amplia presencia de DHA, el ácido graso cerebral por excelencia, en el pescado^{191, 192}.

Fenotipos hormonales tiroideos

Las variaciones fenotípicas individuales en los ritmos hormonales tiroideos regulados genéticamente motivan variaciones individuales coordinadas en morfología, reproducción y conducta dentro de las poblaciones. La selección de un fenotipo determinado en una población antecesora selecciona todas las características del control tiroideo, lo cual lleva a modificaciones rápidas y bien coordinadas en los descendientes. Esto ofrece una explicación plausible de, entre otras cosas, la evolución convergente del bipedismo en homínidos primitivos, dimorfismo sexual específico de la especie, cambios coordinados en morfología, función cerebral y longitud del tracto digestivo, adaptación al frío en el Homo neanderthalensis, posible evolución independiente del H. sapiens en Asia y adaptación regional de poblaciones de homínidos (ver figura 56)¹⁹³.

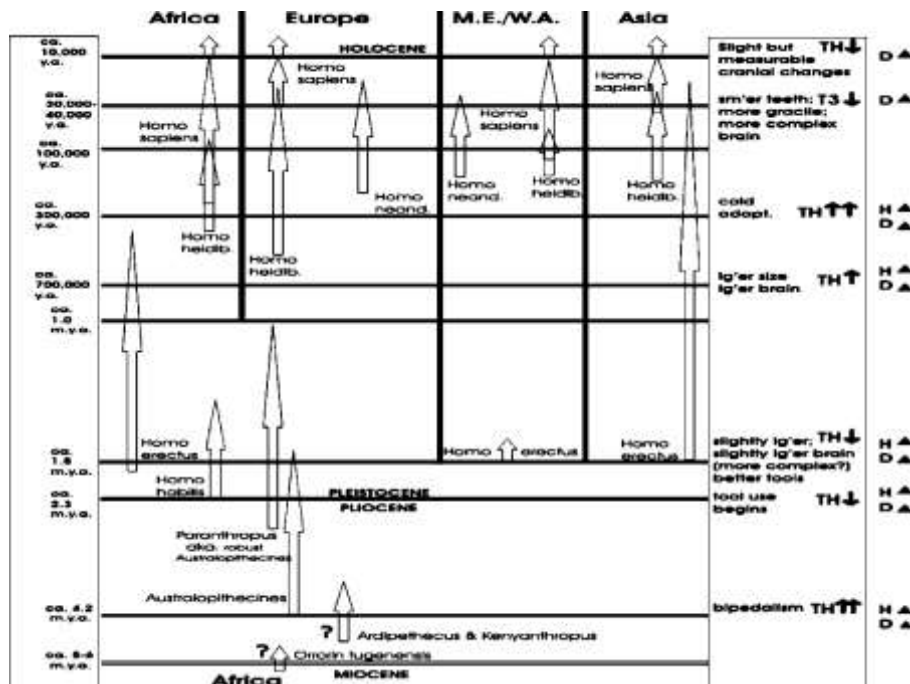


Figura 56

Síntesis de la evolución humana y del papel de las hormonas tiroideas en ella, tal y como se desprende de la ubicación regional de fósiles significativos y las modificaciones morfológicas que atestiguan.

HA representa un cambio de hábitat, D de dieta; TH↑ y TH↑↑ indican un incremento respectivamente ligero y fuerte de hormonas tiroideas en la dieta; TH↓ y T3↓ marcan respectivamente una reducción de hormonas tiroideas y T3; M.E es Oriente Medio, W.A. Asia Occidental, lg'er = mayor, m.y.a. = hace X millones de años, y.a. = hace X años.

3.6.4 La tiroides y el estrés: relación entre el eje HHT y el HHA

En una situación normal sin el eje del estrés activo, el HHT controla la gestión energética mediante la activación de mitocondrias y, de esta manera, el metabolismo se lleva a cabo mediante combustión aeróbica (ciclo de Krebs). Al activarse el eje HHA en una situación de estrés agudo, se necesita energía rápidamente, que se obtiene a través de glucólisis anaeróbica. El metabolismo aeróbico se desactiva todo lo posible y con ello quedan en gran medida relegados todos los procesos que no son necesarios para la supervivencia. Esto tiene la consecuencia práctica de bloquear la actuación de la T3, por la producción de cortisol tras la activación del eje HHA: por influencia del cortisol, se transforma T4 en rT3 a través de la deiodinasa, y la rT3 bloquea los receptores de hormonas tiroideas. En situaciones de estrés agudo, esta es una reacción fisiológica ya que la supervivencia tiene prioridad y el organismo se prepara para luchar o huir. Si lo que hay es estrés crónico, esto lleva a un funcionamiento tiroideo insuficiente, que se expresa en síntomas de hipoactividad. Los valores en sangre de T3 y T4 al principio apenas cambian. Los de rT3 presentan un incremento, lo cual resulta en una relación T3/rT3 más baja (ver también la sección de diagnóstico).

El cuadro completo de la solicitud y distribución de energía en la reacción al estrés agudo tal y como se ha descrito hasta ahora en este apartado se resume de forma gráfica en la figura 57. El estrés agudo provoca la activación del simpático, del eje HHA (impulsada desde el hipotálamo a través de CRH para liberar glucosa), el RAAS (impulsada desde el hipotálamo a través de AVP para liberar agua y sodio e incrementar el flujo de sangre). La inervación simpática de la tiroides ocasiona la liberación de T3 (TH), que activa el receptor de hormonas tiroideas (TR) y motiva así que tanto la hipófisis como las glándulas suprarrenales y los órganos diana reciban permiso para consumir energía. El órgano/tejido consume primero la T3 presente, mientras que la T4 permite mantener la actividad si se necesita una prolongación, pasando por una transformación en T3. La rT3 va a los tejidos y órganos que no son necesarios para la supervivencia, lo que bloquea la absorción de energía en ellos.

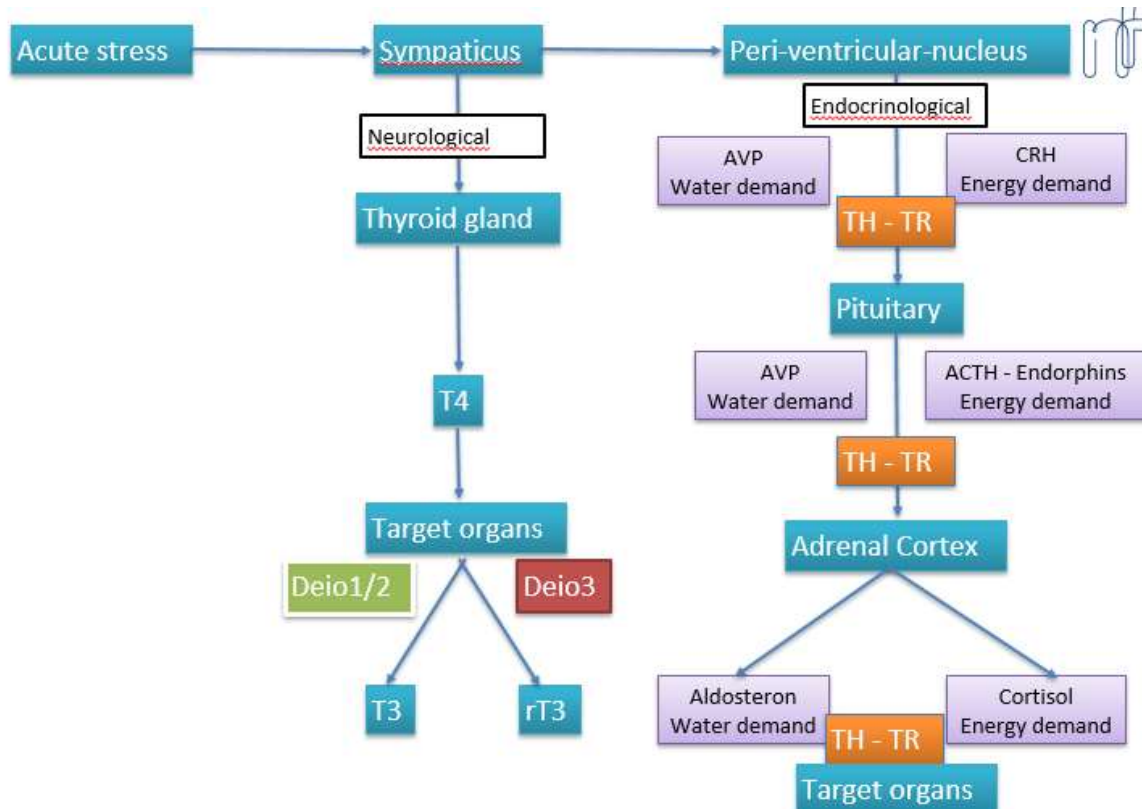


Figura 57
Reacción de los ejes tiroideo y del estrés en caso de estrés agudo.

3.6.5 La tiroides y el sistema inmune

La TSH se compone de moléculas de cadena alfa y de cadena beta. Como la cadena alfa se comparte con la hormona foliculoestimulante, la luteinizante y la gonadotropina coriónica, el responsable de otorgar a la TSH la especificidad de su actividad hormonal es el componente beta. La TSH no solo la produce la hipófisis sino también células del sistema inmune. Esta TSH extrahipofisaria puede tener efectos a través de al menos dos maneras. En primer lugar, tiene un efecto directo: la TSH puede ser producida por leucocitos y en este contexto probablemente tiene una función regulatoria tipo citocina en el sistema inmune. El otro efecto es indirecto, mediado por la hormona tiroidea inducida por la TSH: la TSH producida por el sistema inmune podría modificar la liberación de T3 y T4 por parte de la tiroides y, de esta forma, influir en la actividad funcional o de desarrollo de células en la médula ósea y en tejidos linfoides secundarios. La figura 58 presenta un ejemplo de esta actuación en un modelo de infección aguda. Mediadores inflamatorios liberados en la circulación estimularían la transformación de T4 en T3 en tanicitos (células cerebrales) presentes en el tercer ventrículo, con un efecto inhibitorio en la TSH y la producción de hormona tiroidea. Desde un punto de vista fisiológico, esto iniciaría y respaldaría una situación general pasajera de baja actividad metabólica. La baja actividad metabólica fomentaría el ahorro energético en el huésped y desincentivaría los intentos de hacer esfuerzos durante el tiempo de infección, un tiempo en el que es importante el reposo. Una vez que la infección está bajo control

por la generación de respuesta inmune innata y adquirida, el sistema inmune daría la señal que lleva a una adaptación de la actividad de la hormona tiroidea con la recuperación simultánea de la actividad metabólica¹⁹⁴.

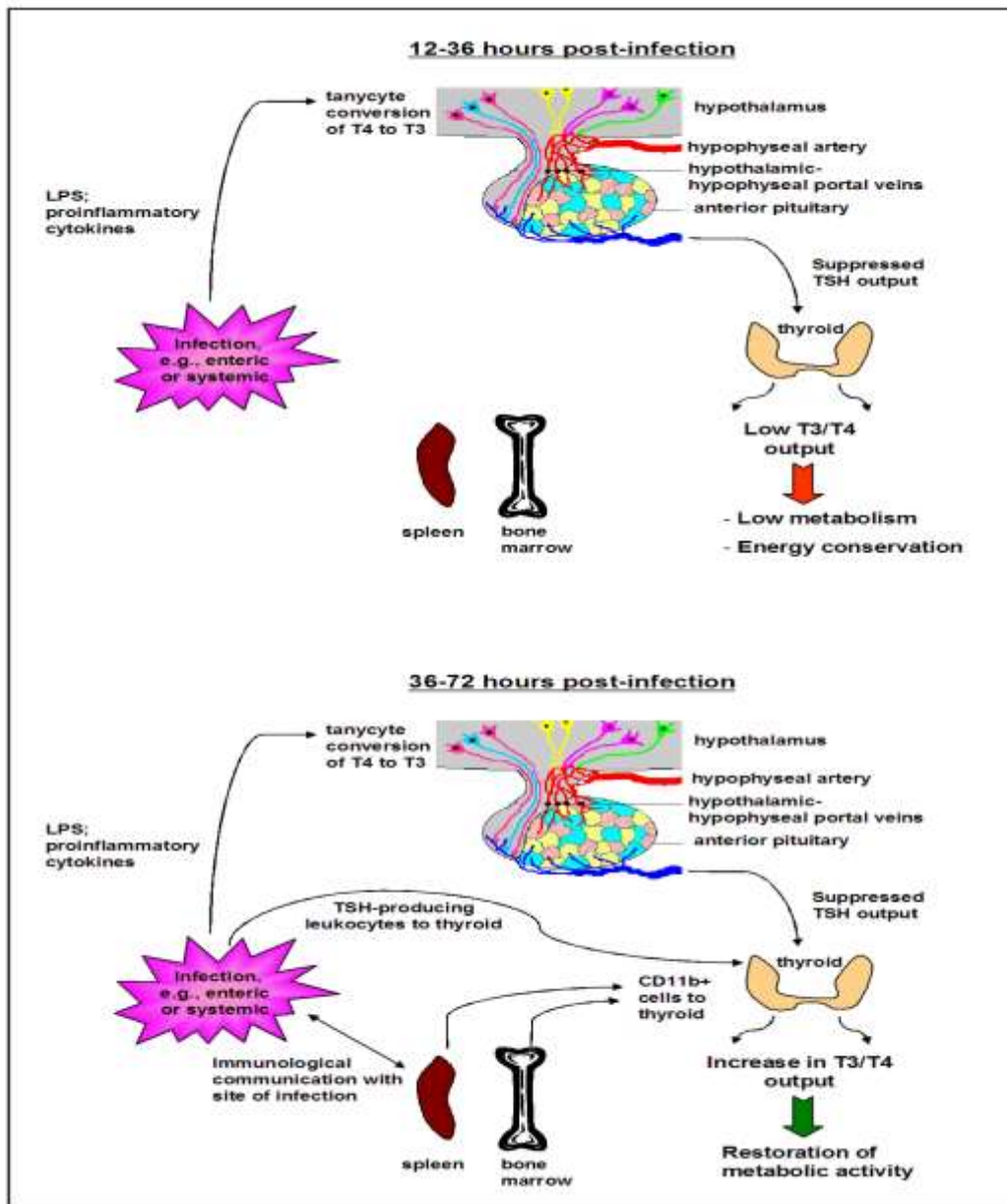


Figura 58

Modelo de regulación inmunitaria de la actividad hormonal tiroidea durante una infección aguda.

A. En la primera fase (12-36 horas) de una situación como una infección entérica por virus, por ejemplo un rotavirus o reovirus, o una infección sistémica vírica o bacteriana, las citocinas proinflamatorias o los productos derivados de las bacterias estimulan la transformación de T4 en T3 en tanicitos del tercer ventrículo, lo que inhibe la liberación de TRH y TSH y reduce la producción de T3 y T4. Surge una sensación general de malestar a consecuencia de una actividad metabólica limitada, que lleva a ahorrar energía. B. El sistema inmune reacciona al proceso infeccioso mediante la generación de reacciones innatas y adquiridas. Como la infección está bajo control, se movilizan selectivamente células CD11b+ en la médula ósea, los tejidos linfoides periféricos y posiblemente el propio lugar de infección y circulan a la tiroides, donde liberan TSH. Esto provoca la secreción de hormona tiroidea, lo que a su vez lleva a una subida de la actividad metabólica. Un aspecto decisivo de este modelo es la adaptación de la actividad hormonal tiroidea por parte del sistema inmune, ya que este último es el más capacitado para determinar los tiempos óptimos en el contexto de la reacción del huésped ante el reto infeccioso.

Recientes estudios apuntan a que en el sistema inmune se produce una TSH derivada del propio sistema, en concreto una variante de la TSH β con empalme alternativo, la TSH β v, por parte de un subconjunto de células hematopoyéticas que migran a la tiroides^{195, 196}. El sistema inmune parece, de esta forma, constituir un participante activo en la regulación del metabolismo basal. En condiciones normales, la voz cantante la lleva la

TSH hipofisaria. Cuando hay una infección aguda por virus o bacterias, el sistema inmune, mediante la TSH β v, toma el control del metabolismo a través de la regulación tiroidea, de la manera que se acaba de describir (ver también la figura 59). La TSH β v parece igualmente desempeñar un papel en enfermedades como la de Hashimoto y la de Graves. En la tiroiditis de Hashimoto, la actividad de autoanticuerpos contra la tiroperoxidasa y la tiroglobulina lleva a la destrucción de folículos tiroideos, lo que resulta en menores niveles de T3 y T4. Probablemente, en circunstancias normales la expresión de la TSH β de origen inmunitario pueda verse regulada en sentido negativo por la T3 y la T4. Por tanto, en reacción a los bajos niveles de T3 y T4 en el torrente sanguíneo, se reclutarían unas mayores cantidades de leucocitos productores de TSH para la tiroides^{197, 198}. La presencia continuada de leucocitos productores de TSH β en la tiroides seguiría fomentando la destrucción de folículos tiroideos. A la inversa, en la enfermedad de Graves, la activación del TSHR por autoanticuerpos llevaría a una producción excesiva de hormonas tiroideas y podría alterar así el equilibrio natural entre la TSH β nativa y su variante alternativa como reguladores de la síntesis de hormonas tiroideas¹⁹⁹.

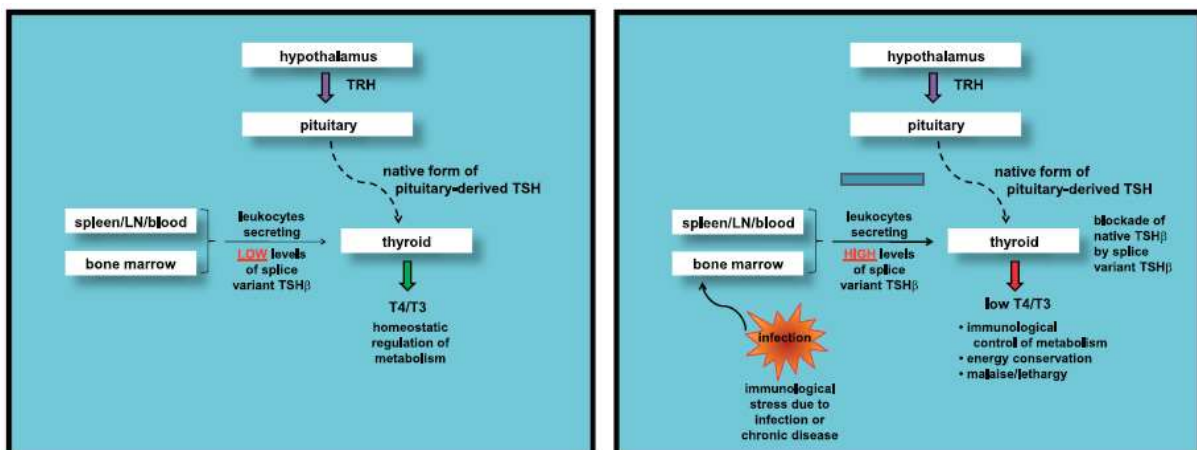


Figura 59

Modelo del papel de la variante con empalme alternativo de la TSH β procedente de leucocitos en la regulación del metabolismo. Con una homeostasis normal (recuadro izquierdo), la producción de hormonas tiroideas se regula mediante la forma original de TSH β , generada por la hipófisis. En esta situación, la previsión es que la contribución de la TSH derivada de leucocitos sea mínima. En periodos de estrés inmunológico, como en casos de infección (recuadro derecho), los leucocitos tendrían una mayor contribución a la regulación de la producción hormonal tiroidea y la regulación metabólica a través de la producción de altos niveles de la variante alternativa de la TSH β , que compite con la forma original por el acceso a los puntos de fijación. El efecto neto son unos niveles inhibidos de hormonas tiroideas circulantes y una menor actividad metabólica.

3.6.6 Valores tiroideos y patofisiología

A efectos de ofrecer una visión completa, en esta sección se recapitula brevemente una serie de aspectos relevantes con relación al diagnóstico y la patofisiología, si bien se da por supuesto que ya son conocidos.

3.6.6.1 Diagnóstico

Examen de la función tiroidea

Para determinar una disfunción de la tiroides, son varios los recursos diagnósticos de que disponemos. Tales recursos comprenden la formulación de preguntas (anamnesis), la realización de un examen corporal y el empleo de pruebas de laboratorio. En los capítulos 8 y 9 se profundizará en el diagnóstico y la anamnesis. Con relevancia especial para la tiroides cabe referir lo indicado a continuación.

Examen corporal de la tiroides: los seis aspectos

Las personas con h́per o hipotiroidismo presentan śntomas corporales espećficos, referidos a seis aspectos: actitud, cabeza, cuello, manos, piel y coraz3n. Como curiosidad, en idiomas como el holandés o el alemán estos seis sustantivos empiezan todos con h.

Hipertiroidismo

Hipotiroidismo

Actitud	nerviosa, exceso de movimiento	lenta
Cabeza	ojos, exoftalmia (el ojo sobresale)	ojos hundidos, mirada apagada
Cuello	bocio, dolor	a veces bocio; si es así, inactivo no hay dolor
Manos	temblor	frías y rígidas
Piel	cálida, húmeda	fría y seca
Corazón	taquicardia	pulso tranquilo/muy lento

Síntomas de hipertiroidismo

En el hipertiroidismo pueden presentarse los siguientes síntomas:

- Palpitaciones (taquicardia)
- Pérdida de peso pese a un mayor apetito (pero en algunos casos incremento de peso)
- Fatiga
- Falta el aliento al hacer esfuerzos
- Pulso rápido
- A veces latido rápido e irregular
- Aumento de tamaño de la tiroides (bocio)
- Molestias con el calor (sudoración excesiva), preferencia por el frío
- Manos cálidas y húmedas
- Temblor en las manos y los dedos
- Nerviosismo y agitación
- Debilidad muscular (pérdida de fuerza en los músculos)
- Aumento del apetito, pero a veces también disminución
- Trastornos en la menstruación
- Problemas intestinales, diarrea o deposiciones más frecuentes
- Irritabilidad, angustia, otras molestias psíquicas
- Molestias oculares

Síntomas de hipotiroidismo

En el hipotiroidismo pueden presentarse los siguientes síntomas:

- Cansancio, somnolencia, lentitud
- Aumento de peso
- Acumulación de líquidos, falta de aliento
- Sensación de hinchazón
- Estreñimiento
- Molestias por el frío
- Caída del cabello
- Trastornos en la menstruación
- Trastornos de la fertilidad
- Secreciones por el pezón
- Pérdida de la libido (disminución del apetito sexual)
- Rigidez muscular
- Calambres musculares
- Molestias en las articulaciones
- Hormigueo y adormecimiento en zonas como las manos (síndrome de túnel carpiano)
- Cambios psíquicos como apatía, pero también psicosis o demencia
- La persona puede presentar un aspecto hinchado y apático, la piel y el cabello una sensación seca y la voz un tono más pesado.

Pruebas de laboratorio

Los valores de hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos pueden determinarse mediante análisis de sangre. Pueden analizarse los niveles de TSH, T3 libre, T4 libre, T3 reversa, anti-TG (anticuerpo contra la

tiroglobulina), anti-TPO (anticuerpo contra la tiroperoxidasa) y anti-TSHR (TSI, inmunoglobulina estimulante de la tiroides). Los valores normales para estas sustancias varían de un laboratorio a otro, en función de las referencias manejadas. El Centro Médico Universitario de Groninga utiliza (2018) los siguientes valores de referencia (pero a la hora de hacer determinaciones deben solicitarse siempre los valores de referencia del laboratorio en cuestión):

TSH 0,5 – 4,0 mU/L

T3 libre (fT3) 4,4 – 6,7 pMol/L

T4 libre (fT4) 11,0 – 19,5 pMol/L

T3 reversa (rT3) 138,6 – 331,1 pMol/L

anti-TG negativo < 10 IU/mL

anti-TPO negativo < 60 IU/mL

anti-TSHR (TSI) < 1 IU/L

Si la TSH está en valores normales, muchas veces no se hacen más pruebas, ni siquiera aunque otras señales apunten a una posible disfunción tiroidea y por ello pueda estarse como mínimo ante una problemática subclínica. Si la TSH no está en cifras normales, se procede a determinar la T4 libre y (a veces) la T3 libre. Lo común es que la T3 reversa no se mida prácticamente nunca, cuando en realidad es precisamente uno de los valores más interesantes. Con la T3 libre y la T3 reversa se establece la relación fT3/rT3 (ver más abajo). Si se sospecha inflamación de la tiroides pueden determinarse la velocidad de sedimentación globular y los leucocitos. También pueden medirse los anticuerpos antitiroideos: anti-TG, anti-TPO y TSI. La presencia de estos anticuerpos puede señalar una afección autoinmune contra la tiroides: Hashimoto o Graves.

Interpretación de los valores en sangre en las pruebas tiroideas

La siguiente tabla recoge las interpretaciones que se desprenden de los distintos valores de hormonas tiroideas:

TSH	FREE T4	FREE OR TOTAL T3	PROBABLE INTERPRETATION
High	Normal	Normal	Mild (subclinical) hypothyroidism
High	Low	Low or normal	Hypothyroidism
Low	Normal	Normal	Mild (subclinical) hyperthyroidism
Low	High or normal	High or normal	Hyperthyroidism
Low	Low or normal	Low or normal	Non-thyroidal illness; rare pituitary (secondary) hypothyroidism
Normal	High	High	Thyroid hormone resistance syndrome (a mutation in the thyroid hormone receptor decreases thyroid hormone function)

Tabla 1 Interpretación de los valores tiroideos

Si también se conoce la rT3, puede calcularse, aplicando la fórmula correspondiente, la relación T3 libre-rT3. A la hora de determinar esta proporción, cabe destacar un par de puntos. En primer lugar, hay que prestar atención a que las unidades manejadas sean las mismas para ambas mediciones (como las indicadas arriba, ambas en pMol/L). De otro modo, no es posible ponerlas en relación, salvo que calculemos la conversión o utilicemos una herramienta informática. Tanto si se calcula una conversión como si se usa un programa de conversión u otra herramienta, hay que proceder de forma sumamente cuidadosa. El resultado de la relación fT3/rT3 en pMol/L es bueno si es superior a 10. Si fuese menos de 10, esto significa que hay proporcionalmente un exceso de rT3, lo cual puede apuntar a un eje HHA activo o a un sistema inmune activo (ver explicación más arriba). Si no se

tiene el dato de la T3 libre (fT3) pero sí el de T3 total (tT3), puede calcularse la relación T3 total/rT3, que debe ser mayor de 20.

La presencia positiva de anti-TG y anti-TPO indica que se están produciendo anticuerpos contra la tiroglobulina y la tiroperoxidasa; se trataría de procesos autoinmunes por los que el organismo ataca a sus propios tejidos, lo cual lleva a la aparición de la enfermedad de Graves y la de Hashimoto (ver más abajo).

3.6.6.2 Patofisiología

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo, es decir, la función insuficiente de la tiroides, está causado por anomalías estructurales o funcionales en la tiroides que impiden la producción de niveles suficientes de hormonas tiroideas. Constituye un trastorno muy frecuente. Su prevalencia se incrementa con la edad y se presenta casi diez veces más en mujeres que en hombres. La insuficiencia de la actividad tiroidea puede deberse a la propia glándula (hipotiroidismo primario) pero también a una producción deficiente de TSH por parte del eje hipotalámico-hipofisario (hipotiroidismo secundario).

El primario supone la mayor parte de los casos y puede ir asociado a un aumento de tamaño de la tiroides (bocio). Puede ser congénito, adquirido o de origen autoinmune. En términos mundiales, el hipotiroidismo congénito se debe en la inmensa mayoría a una falta de yodo en la dieta. Otra forma de hipotiroidismo congénito, menos común, es a causa de la presencia de defectos innatos en el metabolismo tiroideo, que lleva a una síntesis incorrecta de hormonas tiroideas. También se presentan mutaciones en el gen de la tiroperoxidasa (TPO). Este gen es responsable de la expresión de la enzima por la que fue nombrado. Esta última, la tiroperoxidasa, oxida iones de yodo para liberar átomos de yodo que se añaden a residuos de tirosina en la tiroglobulina para formar tiroxina (T4) o triyodotironina (T3), las hormonas tiroideas.

El hipotiroidismo adquirido puede estar causado por la extracción quirúrgica de tejido tiroideo, por daños en este tejido por irradiación o por la inutilización de una parte de una tiroides hiperactiva tras administración de yodo radiactivo, un procedimiento empleado muchas veces para tratar tiroides que funcionan demasiado rápido (hipertiroidismo).

El hipotiroidismo autoinmune es en su gran mayoría consecuencia de una inflamación de la tiroides: la tiroiditis de Hashimoto. En esta afección se observan anticuerpos circulantes como anti-microsomales, anti-tiroperoxidasa y anti-tiroglobulina y a menudo la tiroides presenta un aumento de tamaño (bocio). Un importante factor de riesgo para la enfermedad de Hashimoto es el Neu5Gc. El Neu5Gc, ácido N-glicolilneuramínico, es un ácido siálico que sintetizan muchos animales pero no el ser humano ni las aves. Estos últimos no poseen la enzima CMP-Neu5Ac hidroxilasa, que convierte el Neu5Ac en Neu5Gc. No obstante, las células humanas pueden absorber Neu5Gc porque entra en el organismo a través de la alimentación, al estar presente en la carne de mamífero y los lácteos. Las moléculas que contienen Neu5Gc activan el sistema inmune, que produce anticuerpos en contra. Las altas concentraciones de anticuerpos anti-Neu5Gc pueden provocar citotoxicidad y contribuir así al desarrollo de inflamación crónica o enfermedades autoinmunes. En la enfermedad de Hashimoto, la prevalencia de unos valores incrementados de anticuerpos anti-Neu5Gc parece ser del 97,1%, mayor incluso que la de anticuerpos anti-TPO (80% según el estudio actual, 90% según la bibliografía). El del Neu5Gc es, por tanto, el autoanticuerpo más característico asociado a la enfermedad de Hashimoto²⁰⁰.

Causas menos frecuentes, pero relevantes, son también la tiroiditis vírica (generalmente de carácter pasajero), la ingesta excesiva de yodo, la tiroiditis postparto (temporal), el fallo hipofisario (que puede ser total) secundario a consecuencia de una hemorragia grave con shock profundo, por ejemplo en situaciones postparto (síndrome de Sheehan), que puede llevar a una reducción o incluso desaparición de todas las hormonas de la hipófisis. Finalmente, también está implicada la edad: en mayores de 60 años, se observa hipotiroidismo en el 17% (puede encontrarse enmascarado).

Los principales hallazgos de laboratorio en el hipotiroidismo son un valor inferior de T4 y T3, un bajo valor de PBI (protein bound iodine, yodo unido a proteínas), un mayor nivel de colesterol en sangre y una menor absorción de yodo radioactivo por la tiroides.

Hipertiroidismo

El término hipertiroidismo significa que la tiroides trabaja demasiado o, más propiamente, que presenta una hiperfunción: se da una situación hipermetabólica causada por un aumento en la secreción y los valores circulantes de T3 y T4 libres. Asimismo, en ocasiones se observa una tirotoxicosis: no hay una actividad excesiva de la tiroides, pero sí se liberan cantidades anormales de T3 y T4 de forma pasiva por destrucción total o parcial del depósito coloidal de la tiroides. Puede surgir una tirotoxicosis, por ejemplo, en casos de tiroiditis. En el caso de un adenoma en la tiroides, la actividad excesiva de esta glándula se limita a una hinchazón local que puede percibirse como un bulto en el cuello, que puede ser cálido. No obstante, la causa también puede ser una proliferación de tejido en la hipófisis, si por este tejido se produce un exceso de hormona estimulante de la tiroides (TSH). Esto tendría como consecuencia (secundaria) una tiroides difusa e hiperactiva. El hipertiroidismo puede también estar motivado por una secreción excesiva de un precursor de la hormona tiroidea o por una causa de fuera de la tiroides. Las manifestaciones clínicas del hipertiroidismo comprenden cambios motivados por la situación hipermetabólica y la actividad excesiva del sistema nervioso simpático.

NTIS (SEE)

Se utiliza el concepto de síndrome de enfermedad no tiroidea (NTIS), también conocido como síndrome del enfermo eutiroideo (ESS) o síndrome de T3 baja, para describir un patrón de alteraciones en las hormonas tiroideas en afecciones no tiroideas. La fase temprana adaptativa del NTIS se presenta generalmente como bajos niveles de triyodotironina (T3) o tiroxina (T4), sin aumento de TSH. Como circunstancias asociadas al NTIS pueden citarse inflamación sistémica, infarto de miocardio, adelgazamiento, sepsis, cirugía, trauma, enfermedades degenerativas crónicas, malignidad y toda otra afección con manifestación clínica de enfermedad grave. Estas anomalías siguen el principio de que, cuanto más grave la enfermedad, más extensas son y se desarrollan las modificaciones hormonales, a consecuencia de la actuación de las citocinas en diversas rutas de síntesis o degradación de las hormonas tiroideas. Las citocinas también pueden influir en la actividad de la enzima deiodinasa tipo D1 en el hígado. El principal cometido de la D1 es la transformación periférica de T4 en T3 y rT3 en T2. En el NTIS se da una reducción de la actividad de la D1 y un incremento de la actividad de la D3 que llevan a unas menores concentraciones de T3 y mayores de rT3. Todos estos cambios bajan los niveles de T3 circulante, pero las concentraciones de TSH en plasma suelen mantenerse normales. En una enfermedad crónica grave, surge una inhibición central del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo (HHT) que tiene como consecuencia una mayor reducción de las hormonas tiroideas, con bajos niveles en plasma de T4 libre y/o bajas concentraciones de TSH. Citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el interferón gamma (IFN- γ) y las interleucinas IL-1 e IL-6 son mediadores potenciales del NTIS. El NTIS puede ser dañino en una fase de prolongación²⁰¹. El NTIS es un síndrome que pide siempre una intervención que lleve a la restauración de las funciones hormonales normales.

RTH

La resistencia a las hormonas tiroideas (RTH) es una afección cuyo nombre indica claramente la naturaleza del problema. Hay dos tipos de RTH: por una parte está la RTH generalizada (GRTH), en la que se dan (a) niveles incrementados de hormonas tiroideas libres, (b) niveles séricos inadaptadamente normales de TSH y (c) diversidad de fenotipos que son clínicamente eutiroideos (no híper ni hipotiroideos). La otra forma es la RTH hipofisaria (PRTH), que presenta (a) niveles incrementados de hormonas tiroideas libres y (b) TSH inadaptadamente normal pero (c) signos y síntomas de hipertiroidismo. El fenotipo asociado a la RTH es sumamente variable; como características más frecuentes está la presencia de bocio (95%), taquicardia (80%), hiperactividad (72%) y trastornos emocionales (65%). Como rasgos diagnosticados con menor frecuencia están afecciones cardíacas (30%), dificultades de aprendizaje y limitaciones del lenguaje (ambos en un 28% de los casos), retraso del crecimiento (19%), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (11%) y pérdida de audición en un 8% de los casos. La mayoría de los casos son hereditarios ($80 \pm 90\%$) y están relacionados con diversas mutaciones en el dominio de unión de hormona TR β , lo cual lleva a una menor afinidad de unión con la T3. La mayoría de los pacientes son heterocigotos, con tanto una versión normal del gen TR β como una mutada, pero esta última inhibe la actividad normal TR β y TR α . Esta condición se describe como efecto dominante negativo²⁰².

3.6.6.3 Tratamiento de trastornos de la tiroides

En el tratamiento de los trastornos de la tiroides es fundamental la detección y el remedio de la causa subyacente, que se puede encontrar tanto en el sistema de estrés como en el sistema inmunológico. Para la solución al estrés crónico, se hace referencia a las siguientes secciones, que tratan específicamente el estrés

crónico como perturbador del funcionamiento normal de los ejes. Para resolver los problemas inmunitarios como causas subyacentes de los problemas de la tiroides, se hace referencia a la siguiente sección. En caso de problemas de tiroides, es importante en cualquier caso asegurar el suministro de suficientes nutrientes específicos para la tiroides en los alimentos y como suplementos, tales como la l-tirosina, el yodo, selenio y zinc, así como las vitaminas A y D y los ácidos grasos esenciales (EPA) para un buen funcionamiento de los receptores tiroideos. Como se mencionó anteriormente, los alimentos del mar son una excelente fuente de todos estos nutrientes. Además, es particularmente importante en casos de Hashimoto excluir todos los Neu5Gc (ver arriba), así como los granos y las legumbres. En vista del hecho de que la glándula tiroides regula, entre otras cosas, la temperatura corporal, se indica la exposición (intermitente) al calor (sauna) y al frío (ducha) (ver también sección 3.9). Se deben realizar protocolos adicionales, como la reparación intestinal o la reparación del hígado, si es necesario.

En resumen

En la presente sección se han tratado la actuación de la tiroides y la relación del eje HHT con el HHA y el sistema inmune. La relación entre la tiroides y el sistema inmune se continúa en el capítulo 4. La interacción con el sistema del estrés permite ver la conexión entre el eje HHA y el HHT. Queda claro que el HHA tiene la capacidad de inhibir el HHT. En situaciones de estrés agudo esto constituye un proceso fisiológico, pero en las de estrés crónico deriva en patología. El estrés crónico se examina en el apartado siguiente.

3.7 Estrés crónico: alteración de la respuesta de estrés normal

En los anteriores apartados se habló de la reacción de estrés aguda normal y los sistemas que esta activa, y se hizo referencia en un par de ocasiones al estrés crónico. El estrés se vuelve crónico cuando los sistemas de estrés permanecen activados después de la exposición a un estresor agudo. El propio estresor puede estar aún presente, haber desaparecido ya o haber sido sucedido por otros estresores. El punto de inflexión del estrés agudo al crónico presenta grandes variaciones individuales. Una de las causas es la programación del estrés que tiene lugar ya en el útero materno. Otro factor que influye ya ha sido tratado aquí anteriormente, a saber, la SBC, la sensibilidad biológica al contexto. En todos los casos, una reacción de estrés puede representarse de la forma siguiente (figura 60):

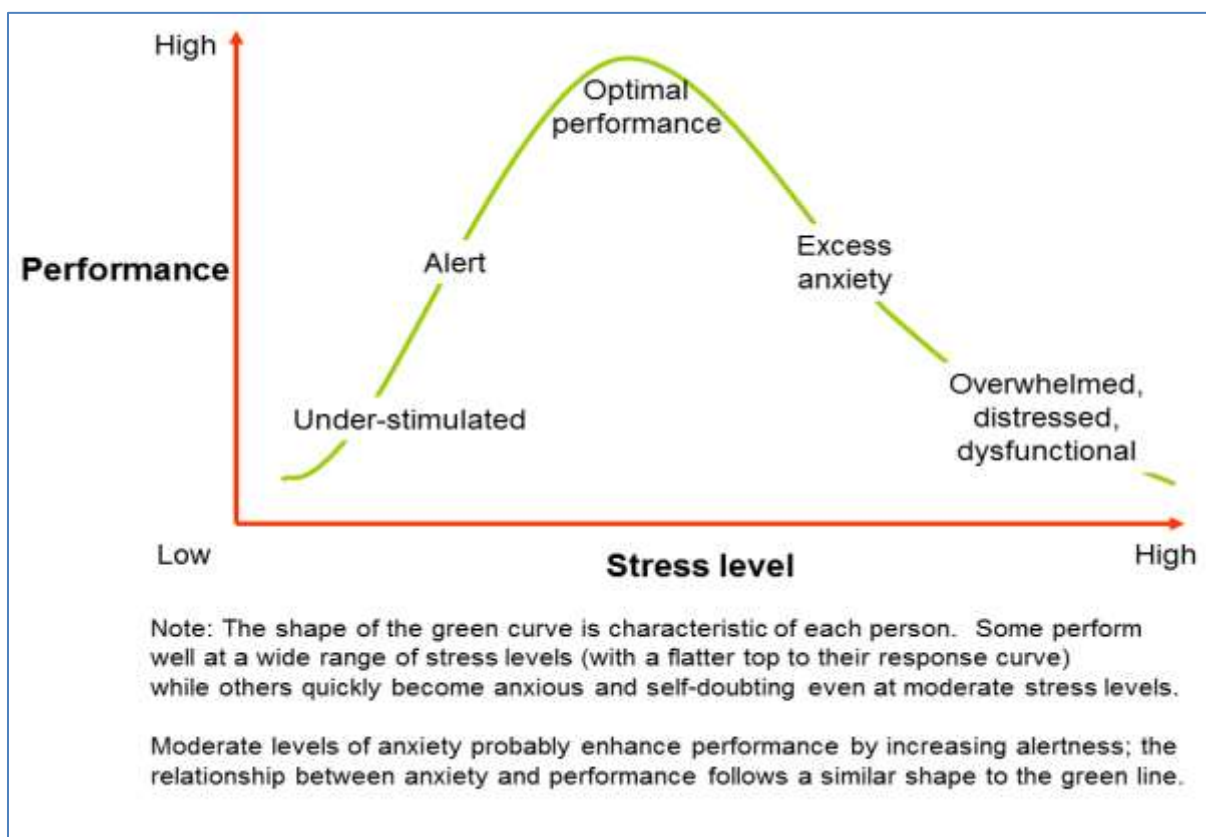


Figura 60

La curva verde representa la reacción de estrés. Cuando el nivel de estrés es bajo, la activación del eje del estrés es insignificante y sus consecuencias, en forma de aumento de la alerta y mayor capacidad de rendimiento, son reducidas. A medida que crecen los niveles de estrés, también se incrementa el estado de alerta y la capacidad de rendimiento, pero no de manera indefinida: tienen un tope, y cuando se sobrepasa por sobreestimulación de los ejes de estrés, lo único que ocurre es que se produce una reacción al estrés disfuncional. La forma de la curva puede variar de un individuo a otro en función de la programación de la reacción de estrés.

3.7.1 Todo tiene su ritmo

En circunstancias basales (es decir, no bajo tensión), se liberan glucocorticoides a un ritmo marcadamente circadiano, caracterizado por picos de estas sustancias durante la fase activa (en los seres humanos, por el día). El ritmo circadiano del eje HHA se caracteriza por una liberación pulsátil de glucocorticoides desde las glándulas suprarrenales que tiene como resultado rápidas oscilaciones (variaciones) ultradianas de los niveles hormonales, tanto en la sangre como en tejidos diana, incluido el cerebro. Al igual que otras funciones fisiológicas circadianas, el ritmo circadiano del eje HHA está regulado principalmente por el marcapasos central del núcleo supraquiasmático (NSQ). Esto ocurre en parte por la modulación de la secreción de CRH por parte de las neuronas del NPV, y en parte a través del sistema nervioso autónomo mediante una ruta neural multisináptica del NSQ hacia las glándulas suprarrenales (véase más arriba). Además, resulta que existe un marcapasos circadiano intraadrenal que puede regular la síntesis de glucocorticoides independientemente del NSQ. El patrón de pulsatilidad de la liberación de glucocorticoides tiene una periodicidad aproximada de una hora (figura 61B). La liberación pulsátil de hormonas es de vital importancia para conservar la homeostasis, la reactividad ante estrés y unas funciones metabólica y cognitiva óptimas. Factores que pueden tener un efecto perturbador grave sobre la liberación pulsátil son el estrés crónico y la programación neonatal, que será abordada más adelante en este apartado.²⁰³

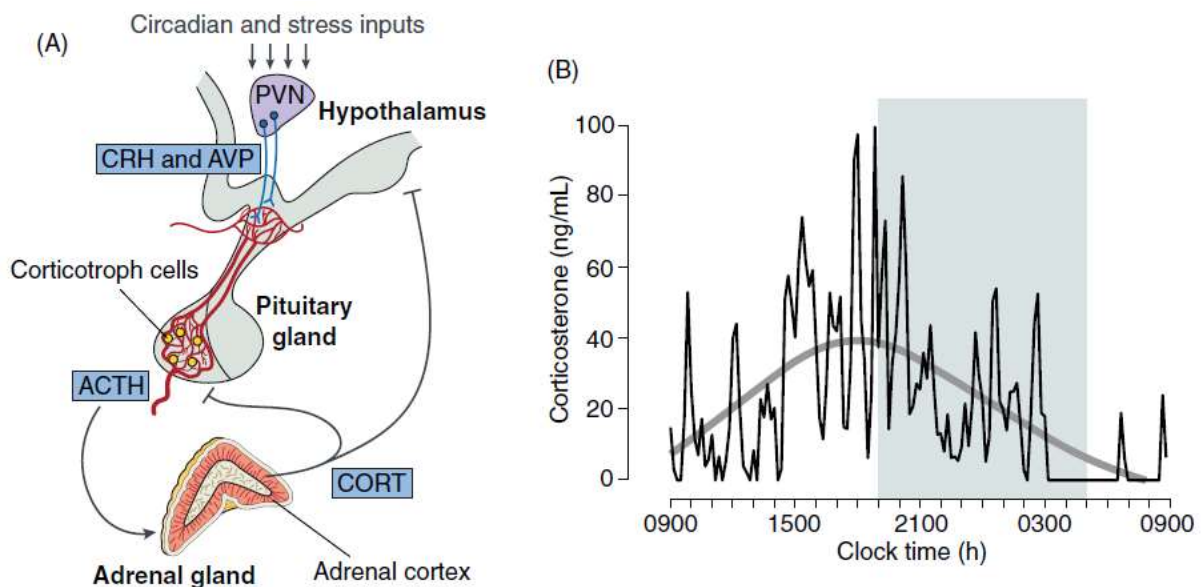


Figura 61
El eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA) y los ritmos de glucocorticoides.

(A) La ya bien conocida reacción de estrés.

(B) En circunstancias basales (es decir, sin tensión), la dinámica de la secreción de glucocorticoides se caracteriza por tener tanto un ritmo circadiano (línea gris) como otro ultradiano en ciclos de aproximadamente una hora (línea negra). La zona sombreada indica las horas oscuras (nocturnas).

También la adrenalina y la noradrenalina tienen una regulación circadiana. Los niveles de adrenalina son significativamente más bajos durante el sueño nocturno que en estado de vigilia. Paralelamente, el ritmo cardíaco y la presión sanguínea bajan significativamente durante el sueño. Las fases del sueño también influyen: durante el sueño REM, tanto la adrenalina como la noradrenalina son significativamente más bajas que durante las demás fases. Si bien las concentraciones de adrenalina van aumentando paulatinamente después de despertarse por la mañana, la noradrenalina no está significativamente más alta en ese momento. Hasta el momento de levantarse no se produce un fuerte aumento de las concentraciones de noradrenalina, mientras que la adrenalina no reacciona tanto a ese acto. La reducción de la actividad de la parte

simpatoadrenal del sistema nervioso simpático probablemente esté relacionada con el ciclo de sueño-vigilia, mientras que la baja actividad de la parte noradrenérgica depende mayormente del decúbito durante el sueño.²⁰⁴

3.7.2 Sensibilización y adaptación

El ritmo circadiano puede evitar la sensibilización y la adaptación. Sensibilización quiere decir que se reacciona de forma más susceptible a determinados estímulos: la exposición a un estímulo produce una reacción cada vez más rápidamente. La adaptación es lo contrario: hay una menor reacción a la exposición continua al estímulo. En general se puede decir que la cronificación del estrés sensibiliza la reacción del sistema nervioso simpático (adrenalina y noradrenalina) y adapta la reacción del eje HHA (cortisol). El ritmo circadiano hace que haya fluctuaciones en la disponibilidad de sustancias como hormonas y neurotransmisores, y gracias a ello no se produce ni adaptación ni sensibilización. Dentro del ritmo circadiano, cada sustancia tiene su propia división en fases, siendo el nadir la fase en la que se produce poca cantidad de sustancia, con la consecuente alta sensibilidad de los receptores, y la acrofase, aquella en la que hay gran cantidad de sustancia, pero hay pocos receptores activos (figura 62). Esta fluctuación es necesaria para conservar la flexibilidad, y está controlada por el biorritmo.

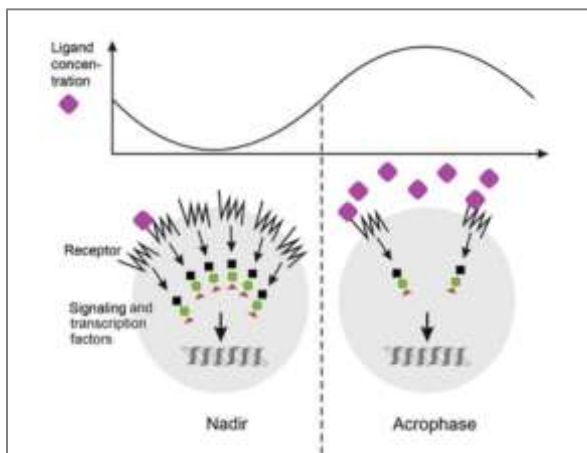


Figura 62
Nadir y acrofase

El ritmo circadiano también regula la distribución de energía y la cooperación evolutiva entre el cerebro y el sistema inmune como sistemas egoístas. Ambos son tan importantes para la fisiología humana y la adecuación biológica que han desarrollado un comportamiento egoísta a lo largo de la evolución por su capacidad de atraer energía y otros recursos con el fin de conservar su propia anatomía y un funcionamiento óptimo. Sobre el sistema inmune y el cerebro como sistemas egoístas se hablará ampliamente más adelante. Cuando hay desafíos, la respuesta humana óptima depende de la flexibilidad a la hora de (re)distribuir la energía y con ello evitar, en primer lugar, los conflictos energéticos entre el cerebro y el sistema inmune. El ritmo circadiano se ocupa de que el cerebro domine durante el día y el sistema inmune, por las noches, evitándose así el conflicto energético (figura 63).²⁰⁵

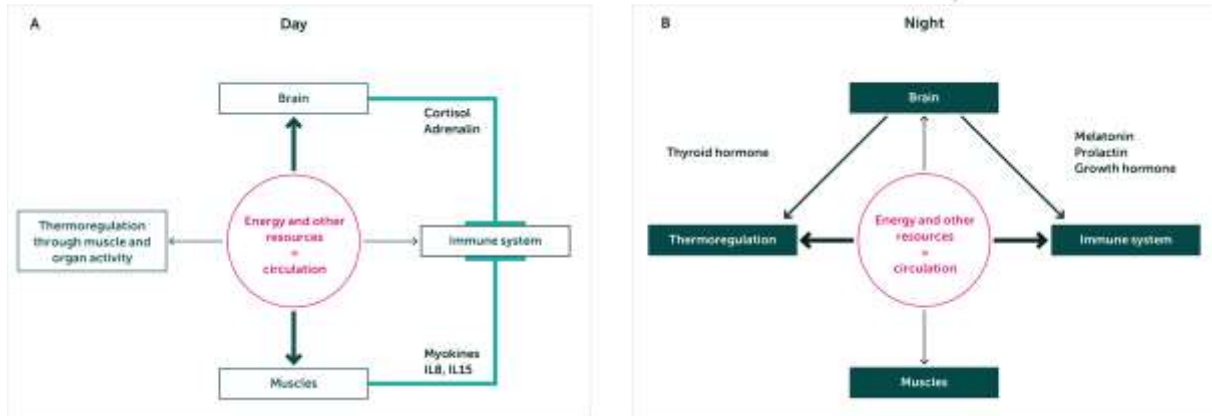


Figura 63

Por el día (A): las hormonas de estrés inmunosupresivas, el cortisol y la adrenalina, junto con miocinas antiinflamatorias, desactivan el sistema inmune.

Por la noche (B): la hormona del crecimiento, la prolactina y la melatonina, segregadas poco después de empezar a dormir, activan el sistema inmune.

3.7.3 La respuesta de estrés crónica y traumática

En el apartado 3.4 se describió la reacción de estrés aguda (véase también la figura 9 en este apartado). Normalmente, una reacción de estrés así termina cuando el estresor ha desaparecido, y el sistema vuelve al estado de reposo. Pero si el estrés perdura, aparece una reacción de estrés prolongada, crónica. Cuando el factor estresante supera cierta intensidad o duración, la respuesta simpática es más intensa, y el sistema en su conjunto puede mantenerse ajustado en esta respuesta intensa (figura 64). Es como si el sistema fallara a la hora de restablecerse a su funcionamiento normal. Este estado se puede mantener indefinidamente, y el resultado es que el sistema reacciona con excesiva activación a los desafíos del entorno. Esto no es "desgaste alostático", la incapacidad de volver a la homeostasis porque ya no funciona bien la capacidad de adaptación, sino un estado alterado (dis)funcional del sistema. Un estado crónico de tal naturaleza contribuye en gran medida a la sobrecarga alostática.²⁰⁶

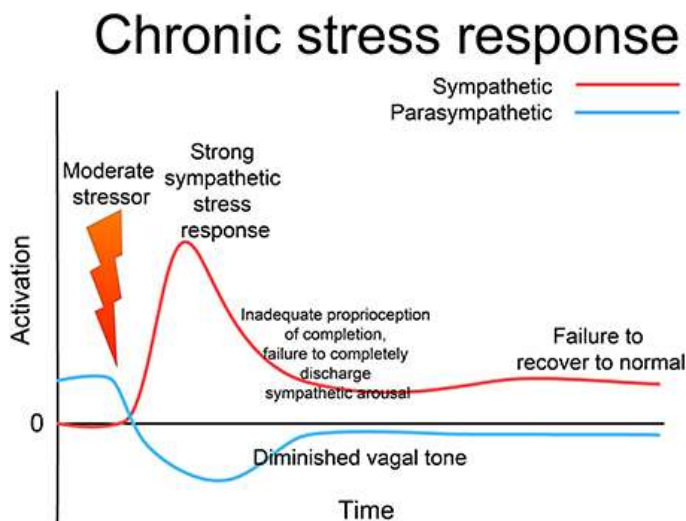


Figura 64

La respuesta de estrés crónica con perturbación de los ejes normales como consecuencia

La respuesta de estrés crónica provoca que el eje HHA esté claramente "pasado de rosca". Todos los neurotransmisores y hormonas implicados (entre ellos, CRF, ACTH y cortisol) se producen en exceso para poder satisfacer la activación continuada del eje HHA. La consecuencia es que la secreción normal rítmica (circadiana) se ve alterada. La actividad basal del eje HHA está regulada por un marcado ritmo circadiano (véase más arriba), con un claro pico al despertar (respuesta del cortisol al despertar, CAR, en sus siglas en inglés), niveles en descenso durante el día y valores mínimos durante la primera mitad de la noche. Las diferentes formas de estrés severo o crónico producen diferentes adaptaciones en la respuesta de estrés. La amenaza física crónica

acarrea un ritmo más plano, mientras que, por el contrario, la amenaza social crónica conlleva una liberación excesiva de cortisol (hipercortisolemia) con una respuesta más fuerte del eje HHA. Cualquier forma de estrés crónico tiene por consecuencia final un nuevo ajuste del ritmo normal que conlleva, o bien hiperreactividad del sistema de estrés, o bien hipoactividad, o bien una alteración del funcionamiento rítmico. Además, no solo se perturba el eje HHA, sino también el tono simpático. Como ya se ha hablado, el sistema nervioso simpático tiene tendencia a sensibilizarse, y el eje HHA, a desensibilizarse. Esto acarrea en último término la desincronización de estos importantes ejes (figura 65), con consecuencias para el funcionamiento de todo el organismo y, especialmente, para la aparición de enfermedades, debido a la alteración de la función reguladora que el sistema nervioso simpático y los neurotransmisores y hormonas endocrinos tienen sobre el sistema inmune (véase también el capítulo 4).

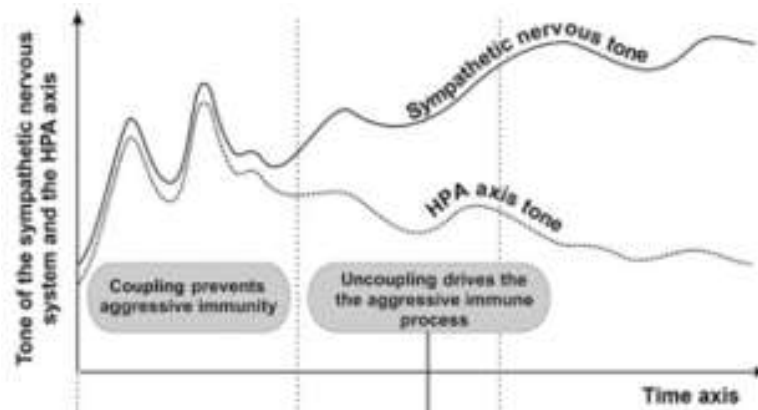


Figura 65

Desacoplamiento del sistema nervioso simpático y el eje HHA por sensibilización y desensibilización, respectivamente, con la consecuencia final de desincronización y aparición de enfermedad.

La reacción de estrés traumática es otra forma de alteración de la respuesta de estrés que tiene, además, consecuencias comparables al estrés crónico. En caso de desafíos extremos, cuando la situación es abrumadoramente amenazadora y la capacidad del organismo de reaccionar de forma efectiva se ve sobrepasada, hay en primer lugar una activación simpática exagerada, con pérdida de tono vagal. Si el desafío perdura, tiene lugar una intensa y repentina coactivación del sistema parasimpático (dorsal vagal), junto con el sistema simpático, lo cual conlleva parálisis, derrumbe o disociación. El sistema nervioso autónomo cae prácticamente en un estado disfuncional de extrema activación tanto del sistema simpático como del parasimpático, y puede oscilar entre extremos a capricho (figura 66). Esto se puede manifestar como encierro depresivo alternante y miedo o ira extremos. Tampoco esto es consecuencia de desgaste alostático, sino un estado específico de funcionamiento disfuncional del sistema dinámico complejo.²⁰⁷ En este caso, se puede observar en el eje HHA tanto un ritmo plano alterado como bajos niveles generales de cortisol.

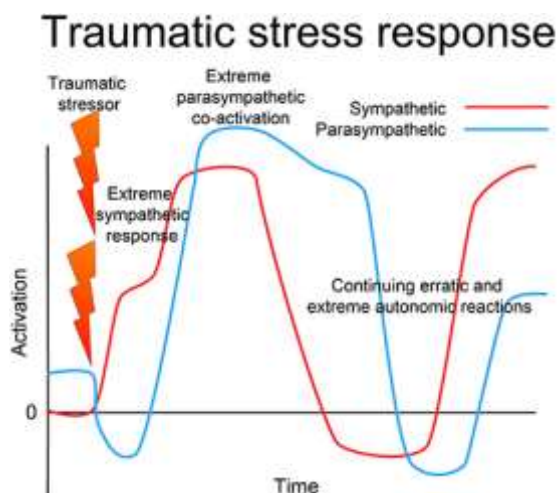


Figura 66
La respuesta de estrés traumática

Consecuencias de la alteración del eje HHA

Las alteraciones en el funcionamiento del eje HHA repercuten ineludiblemente en el funcionamiento del organismo a todos los niveles. El aumento crónico de cortisol incrementa la glucemia, la presión sanguínea y el catabolismo de las proteínas y provoca represión de las células inmunes inflamatorias (véase el apartado 3.4), insomnio (por interacción con la melatonina) e inhibición de la función gastrointestinal y la digestión, así como degradación neuronal de las regiones del hipocampo, desencadenando trastornos cognitivos. La bajada de los niveles de cortisol provocan que cualquier pequeño estresor suponga ya una gran presión sobre el sistema, porque las reacciones que normalmente media el cortisol dejan de funcionar bien. Así, saltarse una comida (= hambre, por tanto, estrés) desencadena un estado hipoglucémico como consecuencia de la ausencia de cortisol que aumenta la glucemia, y las alergias, una reacción inmune en la que el cortisol tiene un efecto inhibitor, pueden convertirse en asma por falta del efecto mediador de esta sustancia. Cuando las glándulas suprarrenales ya no pueden reaccionar de forma adecuada al estrés por sobrecarga continua, las consecuencias para todo el organismo, entre ellas, para el funcionamiento del sistema inmune, son cada vez mayores. Este proceso aparece representado en la figura 67.

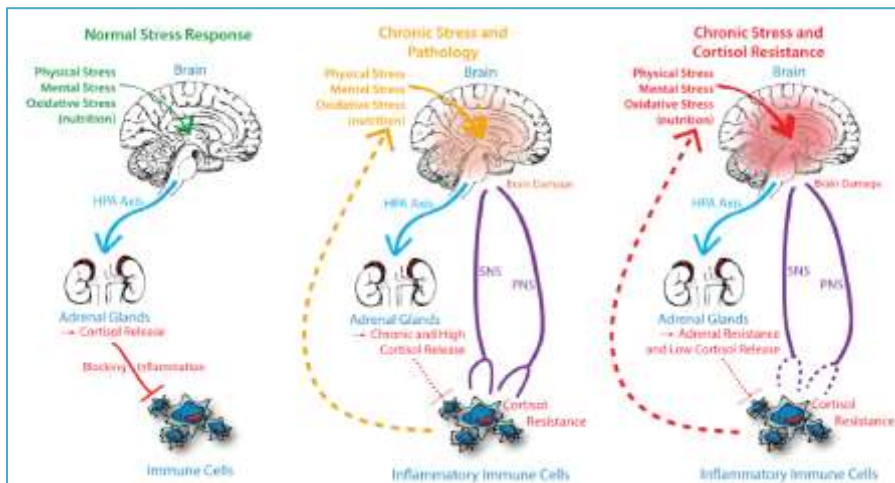


Figura 67

Papel de la activación inducida por estrés del eje HHA, el cortisol y los sistemas nerviosos simpático (SNS) y liberación parasimpática (SNP) de neurotransmisores para combatir la activación de las células inmunes.

A la izquierda: El estrés (flecha verde que actúa sobre el cerebro) influye en la función cerebral directamente a través del locus cerúleo en el tronco del encéfalo, el hipotálamo y otras regiones cerebrales. Normalmente, este estrés está compensado por el cortisol (segregado a través del eje HHA), que también bloquea la activación de las células inmunes inflamatorias.

En el medio: Bajo estrés crónico, el cortisol está continuamente activado, tras lo cual las células inmunes inflamatorias rebajan sus receptores celulares para el cortisol, volviéndose así resistentes a esta sustancia. El cortisol deja de poder inhibir estas células. De este modo, contribuyen con citocinas inflamatorias a incrementar el estrés en las zonas cerebrales (línea discontinua amarilla). Las glándulas suprarrenales producen niveles de cortisol continuamente elevados, lo que acarrea resistencia central al cortisol.

A la derecha: A medida que se prolonga en el tiempo el estado de estrés, las glándulas suprarrenales también se vuelven resistentes a la activación y pierden su capacidad de producir suficiente cortisol, entre otros, por agotamiento de los cofactores. En esta situación, también se ven afectadas las funciones de comunicación y regulación del SNS y el SNP. Esto trae consigo enormes consecuencias sistémicas, por ejemplo, para el sistema inmune, así como un incremento o cronificación de infecciones o enfermedades autoinmunes. De ello se hablará con más profundidad en el siguiente capítulo.

3.7.4 La influencia del estrés crónico sobre la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 β -HSD)

La 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 β -HSD) es una familia de enzimas que cataliza la conversión de la cortisona inactiva en cortisol activo y viceversa. Gracias a ello, esta enzima regula el acceso de los glucocorticoides a los receptores de esteroides (gluco- y mineralocorticoides), lo cual activa la respuesta de estrés, entre otras consecuencias. La sustancia inactiva no produce efecto en estos receptores, la activa, sí. La 11 β -HSD1 reduce la cortisona, convirtiéndola en la hormona activa cortisol, que activa los receptores. La 11 β -HSD2 oxida el cortisol y lo transforma en cortisona, evitando la activación de los receptores.

La 11 β -HSD2 tiene un papel importante en el embarazo como barrera feto-placentaria contra los glucocorticoides. Aunque los glucocorticoides son moléculas muy lipófilas y pueden atravesar fácilmente

barreras biológicas como la de la placenta, las concentraciones de estas sustancias en el feto son normalmente más bajas que las registradas en la circulación materna. Este proceso está mediado por la 11 β -HSD2 placentaria, que cataliza la conversión de los glucocorticoides activos y los convierte en sus metabolitos 11-ceto inactivos (11-deshidrocorticosterona) (figura 68)²⁰⁸.

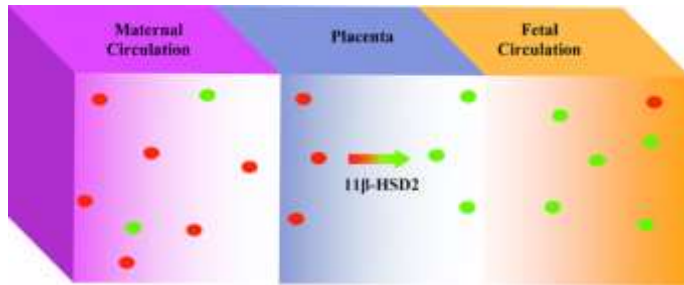


Figura 68
Conversión del cortisol activo (puntos rojos en cortisona inactiva (puntos verdes) realizada por 11 β -HSD2

La enzima 11 β -HSD2 se expresa en la placenta allí donde se produce el intercambio maternofetal, donde sirve de barrera para la transmisión de glucocorticoides. La exposición del feto a cantidades excesivas de glucocorticoides puede conllevar retraso de crecimiento intrauterino: el significado fisiológico de esta barrera de 11 β -HSD placentaria probablemente sea, por tanto, proteger al feto de los efectos dañinos de los glucocorticoides maternos. Los niveles más bajos de actividad de 11 β -HSD2 placentaria y, presumiblemente, la máxima exposición fetal a los glucocorticoides maternos, se aprecian en los bebés con los menores pesos al nacer. Mecanismos epigenéticos pueden modificar la expresión del gen que codifica la 11 β -HSD2. La restricción proteica materna en roedores disminuye la actividad de la 11 β -HSD2 en la placenta, lo que sugiere que la actividad de esta enzima está influenciada por factores ambientales maternos, y que los desafíos del entorno, como la malnutrición de la madre, pueden repercutir en la capacidad de los glucocorticoides para producir sus efectos programados (figura 69).²⁰⁹

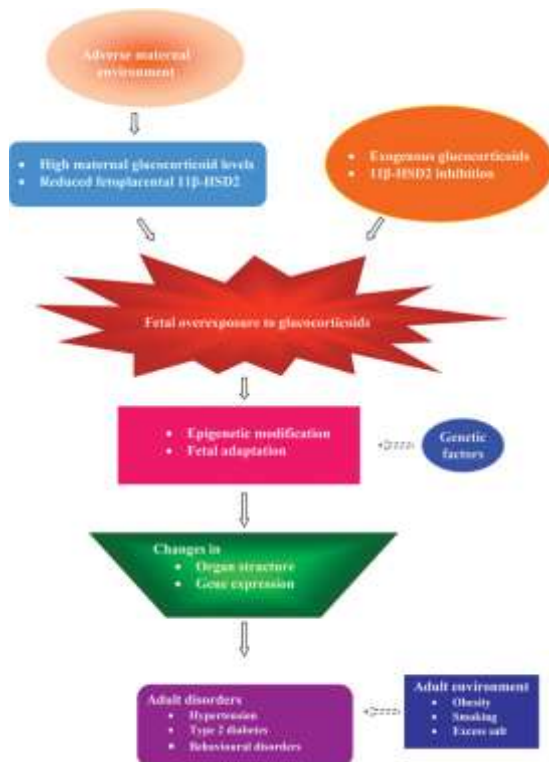


Figura 69
El papel de los glucocorticoides en la programación del feto

Una exposición excesiva a los glucocorticoides fetales puede ser consecuencia de la inhibición de la actividad de la 11 β -HSD2 fetoplacentaria o de la administración exógena de glucocorticoides sintéticos. Además, los obstáculos en el entorno de la madre aumentan las concentraciones de glucocorticoides en circulación y/o reducen la actividad de la 11 β -HSD2 placentaria, por lo que podría producirse un incremento en el traspaso de glucocorticoides al feto. Una mayor carga fetal de glucocorticoides influye en el desarrollo de diferentes sistemas fisiológicos y programa reacciones tisulares desviadas, lo que acarrea más adelante enfermedades. En la figura se muestran las posibles interacciones con factores ambientales genéticos y postnatales.

Exposición temprana al estrés

La 11 β -HSD2 es una enzima muy abundante en la placenta durante el embarazo para proteger del estrés al feto. Se ha visto que la exposición a estrés agudo en el embarazo regula por incremento inmediatamente la 11 β -HSD2 placentaria en un 160%, protegiendo en el acto al feto de los niveles altos de cortisol de la madre. El estrés crónico, por el contrario, no tiene prácticamente ninguna influencia sobre el funcionamiento de la 11 β -HSD2 placentaria, por lo que no ofrece una mayor protección contra los corticosteroides maternos elevados, a la vez que reduce drásticamente la capacidad de reacción ante un estresor agudo. Así pues, la exposición al estrés crónico reduce considerablemente la protección contra el estrés agudo.²¹⁰

Como ya se ha dicho, la 11 β -HSD2 placentaria proporciona una barrera contra los glucocorticoides maternos durante el desarrollo del feto. Se cree que los mecanismos moleculares son la base de los efectos programadores del estrés a edad temprana, y los glucocorticoides implican cambios epigenéticos en la cromatina diana, que influye especialmente en la expresión tisuloespecífica del receptor de glucocorticoides (GR) intracelular. El exceso de glucocorticoides a edad temprana por sí solo puede modificar permanentemente la señalización del tejido para estas sustancias. Esto puede tener ventajas adaptativas efímeras, pero aumenta también el riesgo de enfermedad más adelante. En circunstancias estresantes, la activación del eje HHA acarrea una mayor producción y segregación de CRH y AVP procedente del NPV. Estas hormonas son liberadas en el sistema sanguíneo portal y actúan sobre células del lóbulo anterior para estimular la expresión y excreción de ACTH, lo que a su vez incrementa la producción de glucocorticoides en las glándulas suprarrenales. A continuación, los altos niveles de glucocorticoides en circulación se ven reducidos para inhibir la actividad del eje HHA y evitar el exceso de producción de hormonas de estrés. La retroalimentación negativa tiene lugar al nivel del cerebro y en la hipófisis, y, en particular, son los *inputs* inhibidores provenientes de las neuronas hipocámpales los que hacen que se expresen los GR (véase la figura 70A). La menor retroalimentación negativa del eje HHA es achacable en parte a una reducción de la señalización del receptor de glucocorticoides (GR) hipocámpal. La relativa falta de GR hipocámpal puede reducir la retroalimentación negativa del eje HHA, lo que motiva una hiperactividad e incremento de los glucocorticoides en circulación (tal como se representa en la figura 70B). Ese leve exceso crónico de glucocorticoides trae consigo efectos perjudiciales a nivel metabólico, cardiovascular y neuropsiquiátrico con el paso del tiempo.²¹¹

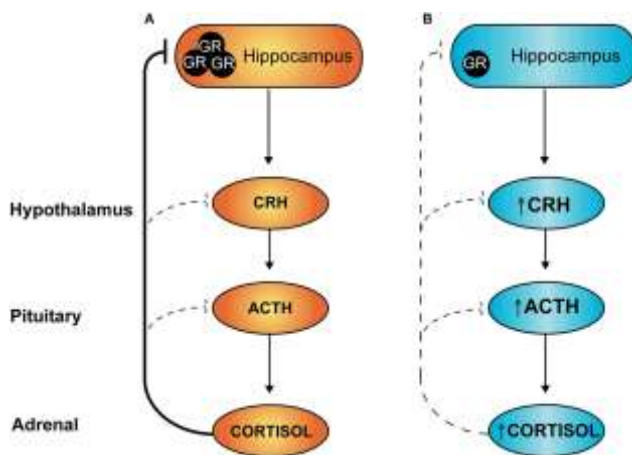


Figura 70

Programación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) por estrés al comienzo de la vida. En circunstancias estresantes, la activación continua del eje HHA debilita los glucocorticoides en circulación a través de actos de retroalimentación negativa. Al menos un componente de esta debilitación se produce por la activación de los receptores de glucocorticoides (GR) hipocámpales, tal como se refleja arriba en (A). Los individuos expuestos a estrés durante el desarrollo temprano y/o el exceso de glucocorticoides tienen una menor expresión de GR en el hipocampo (B), lo cual origina una pérdida de esta inhibición de retroalimentación y un eje HHA hiperactivo, tanto en el estado basal como bajo circunstancias estresantes.

Además de los efectos centrales, la excesiva exposición fetal a los glucocorticoides también está asociada con cambios en la estructura y funcionamiento de numerosos tejidos. En términos de regulación de la presión sanguínea, la administración prenatal de glucocorticoides o una dieta materna hipoproteínica trae consigo una reducción permanente del número de nefronas, hipersensibilidad a los efectos de los vasoconstrictores y una mayor expresión local de GR en el tejido nefrítico (todo ello relacionado con el funcionamiento del RAAS, véase el apartado 3.5). Desde una perspectiva evolutiva, los resultados fenotípicos de esta exposición parecen lógicos. Los hijos expuestos a glucocorticoides o estrés están adaptados a una vida relativamente problemática: disponen de eficiencia metabólica, llegan precozmente a la pubertad, tienen mayor presión sanguínea y reacciones elevadas al estrés que harán posible la supervivencia hasta la edad reproductiva en circunstancias de escasez de alimentos y amenaza. En la sociedad occidental actual, raramente se dan estas amenazas, por lo que el entorno real entra en conflicto con aquel para el que tuvo lugar la programación. Probablemente esta sea la causa de la aparición de enfermedades, especialmente pasada la edad fértil.²¹²

Además del estrés prenatal crónico ampliamente descrito anteriormente, la 11 β -HSD2 también es inhibida por fumar durante el embarazo²¹³ y por la exposición a otras toxinas, así como por hipoxia (falta de oxígeno).²¹⁴ La inhibición de la 11 β -HSD2 placentaria y la consecuente mayor exposición a los glucocorticoides durante el embarazo provoca que sea mayor la sensibilidad al estrés posteriormente en la vida: un bajo peso al nacer debido a la inhibición de la 11 β -HSD2 origina, por consiguiente, una menor tolerancia al estrés, medible en unos niveles elevados de cortisol.²¹⁵ Considerando que la leptina desempeña un papel importante en el crecimiento fetal y es capaz de inhibir la represión de la 11 β -HSD2, es posible que esta sustancia sea un importante mecanismo con el que poder modular a edad temprana la propensión de los hijos a padecer enfermedades con posterioridad.²¹⁶

3.8 Las consecuencias del estrés: apertura de barreras, endotoxemia, inflamación, neuroinflamación y, finalmente, IBG.

La ruta universal de la enfermedad (ver también el capítulo 1) comienza con una activación de la respuesta al estrés que después no se desactiva (figura 71).



Figura 71

La ruta universal de la enfermedad, paso 1

Tal y como se explica en secciones precedentes, una respuesta de estrés crónica tiene como consecuencia que los ejes (comenzando con el simpático y el HHA) se desincronicen (figura 72).



Figura 72

La ruta universal de la enfermedad, paso 2

Esta desincronización tiene consecuencias en los otros ejes de gestión central, como el de la hormona de crecimiento o el de las gónadas, que se tratarán en capítulos posteriores. Tiene también impactos en el sistema inmunitario, ya que las catecolaminas y el cortisol tienen en este sistema un efecto mediador complementario (ver capítulo siguiente) que se ve así alterado.

Otra consecuencia de la activación de los ejes del estrés es que las barreras del organismo se ven abiertas (figura 73).



Figura 73
La ruta universal de la enfermedad, paso 3

Como se expuso en el apartado 3.5, toda respuesta de estrés acarrea demanda de agua, sodio, glucosa y oxígeno. La resorción de agua, sodio y glucosa de los intestinos y los riñones solo puede tener lugar abriendo las barreras para poder dejar pasar estos elementos, por rutas transcelulares o paracelulares (entre otros a través de las SGLT). En el caso de una respuesta de estrés de corta duración y de flora intestinal sana, esto no supone un problema. Sin embargo, cuanto más tiempo permanezcan abiertas las barreras y cuantos más patógenos haya en la población intestinal mayor será la probabilidad de que estos últimos y sus productos tóxicos, como las endotoxinas (componentes tóxicos de la pared celular de bacterias gramnegativas), se introduzcan por estas barreras en el organismo. Una alteración en la función de barrera inducida por estrés y un consiguiente incremento en los niveles de endotoxinas en circulación pueden sentar las bases del comienzo y la progresión de la enfermedad.

Una medida de la función de barrera del intestino es la permeabilidad intestinal, concepto referente al espacio paracelular en la superficie del borde en cepillo de los enterocitos y las uniones estrechas. El complejo de uniones estrechas es un importante regulador de la ruta paracelular y permite el paso de agua, sustancias disueltas e iones, pero en circunstancias normales constituye una barrera para moléculas mayores. Las claudinas, una familia de proteínas transmembranales de las uniones, tienen un efecto sustancial en la permeabilidad paracelular y pueden tanto hacer que las barreras sean menos permeables como más. La presencia de proteínas claudinas varía de unos tejidos a otros, lo cual explica las diferencias de permeabilidad que presentan en sus uniones estrechas. La ruta paracelular comprende dos vías: la que depende de los poros y la que no. La vía de los poros está principalmente determinada por la expresión de las claudinas. La otra funciona por la contractilidad citoesquelética. El citoesqueleto es un complejo entramado de filamentos y túbulos en las células conectados entre sí que se extienden por el citoplasma, desde el núcleo hasta la membrana plasmática. Las contracciones posibilitan el paso de sustancias a través del citoesqueleto. Esta vía es

sensible a las alteraciones citoesqueléticas. El movimiento citoesquelético puede ser inducido por fosforilación de la cadena ligera de miosina (Myosin Light Chain, MLC) reguladora, inducida por la MLC-quinasa (MLCK), por la que se une miosina, que aporta posibilidad de movimiento, a actina, que aporta fuerza de movimiento. Paralelamente a la fosforilación de la MLC se desarrollan la activación de la SGLT1 y los correspondientes incrementos de permeabilidad, lo que indica que la MLCK constituye un importante mediador en la regulación de la permeabilidad paracelular y de las uniones estrechas (figura 74). La hiperpermeabilidad crónica del intestino parece poder resultar en un fenotipo proinflamatorio, inducido por la mayor translocación paracelular de antígenos microbianos (y alimentarios) por la barrera intestinal²¹⁷.

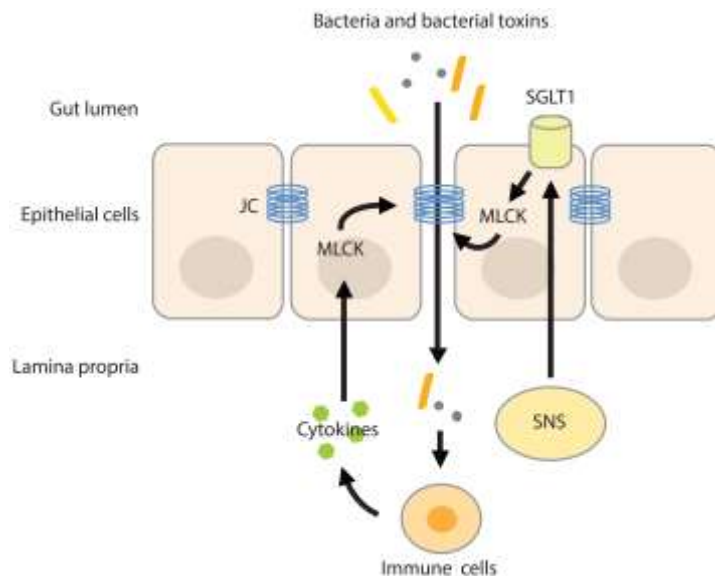


Figura 74

La fosforilación de la MLC aumenta la permeabilidad intestinal. La activación del simpático incrementa la permeabilidad intestinal por estimulación de la actividad de la SGLT1 en células epiteliales. La activación de la SGLT1 actúa en paralelo con la fosforilación de la MLC por medio de la MLCK, la inducción de contracción de la actomiosina y la reorganización de las uniones estrechas. El aumento de permeabilidad paracelular que de esto resulta aumenta la posibilidad de translocación de bacterias o sus toxinas a través de esta barrera intestinal más permeable. Las citocinas proinflamatorias producidas por células inmunitarias activadas que permanecen en la lámina propia incrementan aún más la permeabilidad intestinal por activación de la MLCK. JC = complejo de unión.

También la CRH tiene influencia en la permeabilidad y es responsable de un aumento significativo de la expresión de la proteína formadora de poros, la claudina 2, en el epitelio, mediado por un aumento en la expresión de TLR4. La activación de TLR4 motiva la activación del factor de transcripción factor nuclear kappa beta, NF- κ B, que tiene puntos de unión específicos en el gen promotor de claudina 2, lo cual indica que la CRH en células epiteliales influye tanto en la permeabilidad intestinal como en rutas de inflamación. Estas modificaciones parecen estar mediadas por mastocitos intestinales que en caso de activación secretan mediadores proinflamatorios como IFN- γ y TNF- α .

La activación del eje HHA a través de la CRH por mediadores inflamatorios tiene como fin posibilitar la asignación energética al sistema inmune. Se ha mostrado que las citocinas aumentan la disponibilidad de nutrientes para satisfacer la mayor demanda metabólica causada por la inflamación. Así por ejemplo, la citocina IL-1 α sube el metabolismo de la glucosa en todo el organismo a nivel central y otras, como la IL-6, el TNF- α , la IL-1 y el IFN, suscitan de manera independiente una respuesta del HHA. Los mediadores inmunitarios pueden comunicarse con el cerebro a través de diversas rutas. Mediante estimulación de fibras nerviosas sensoriales aferentes, infiltración a través de los órganos circunventriculares o fijación al endotelio vascular de órganos cerebrales, estos mediadores desvían eficazmente al sistema inmune sustratos energéticamente ricos. Además de las citocinas inflamatorias, también las prostaglandinas como la PGE2 desempeñan un papel central en las inflamaciones y la activación del eje HHA. La activación del TLR4 estimula la liberación de PGE2 por parte de células inmunitarias, adipocitos, células endoteliales, células epiteliales y probablemente también las glándulas suprarrenales. Asimismo, la activación del TLR4 estimula periféricamente la secreción de glucocorticoides de la glándula suprarrenal, que median en el aumento de la cantidad de energía y la reacción inflamatoria. La PGE2 también activa la producción de glucocorticoides por activación del eje HHA a nivel del

hipotálamo y la hipófisis (ACTH). Macrófagos perivasculares que se encuentran en vasos sanguíneos del cerebro se ven activados de forma directa por señales de peligro como los LPS. La activación de estos macrófagos especiales induce la producción de PGE2 que estimula el núcleo paraventricular del hipotálamo, lo que lleva a una mayor producción de glucocorticoides y la transformación de células gliales en inmunitarias, que probablemente tienen que proteger frente a posible inflamación del cerebro. La prolongación de los trastornos inducidos por estrés en la barrera intestinal crea un círculo vicioso por el que citoquinas inflamatorias activan persistentemente el sistema nervioso central y el eje HHA, lo cual provoca alteración de las barreras, más translocación de endotoxinas y un estado proinflamatorio²¹⁸, es decir, los pasos 5 y 8 de la ruta universal de la enfermedad:



Figuras 75 y 76

La ruta universal de la enfermedad, pasos 5 y 8.

Los pasos intermedios se examinan en otra sección.

En la figura 77 se presenta un resumen esquemático de las complejas interacciones neuro-endocrino-inmunitarias y su relación con la función de las barreras intestinales.

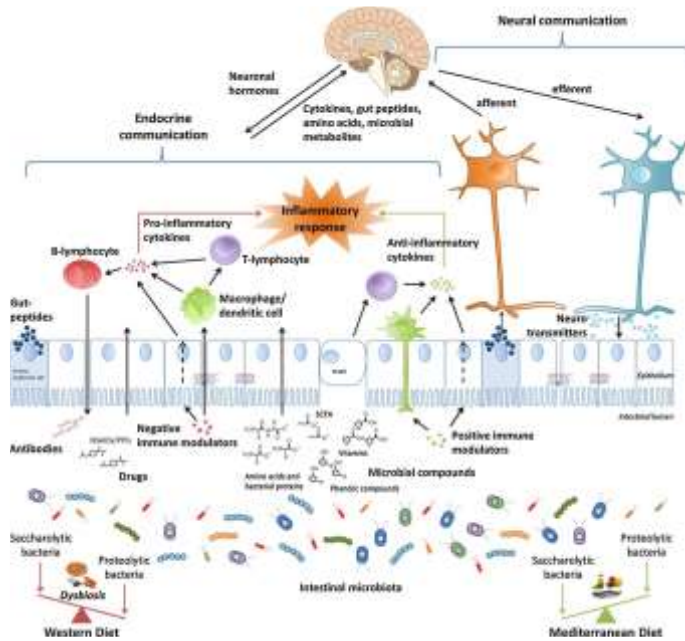


Figura 77²¹⁹

Resumen de mecanismos generales por los que la microbiota intestinal influye en el epitelio intestinal del huésped, la reacción inflamatoria inmune y el cerebro. La capa epitelial se compone de una sola capa de células epiteliales cerradas por proteínas de unión estrecha que evitan el paso paracelular. El tejido conjuntivo pegado a las células epiteliales (lámina propia) contiene una gran cantidad de células inmunitarias, tanto del sistema inmune innato (p. ej. macrófagos, células dendríticas, mastocitos) como del adquirido (p. ej. células T, plasmocitos derivados de células B que producen anticuerpos). Además, hay células del sistema nervioso central y el entérico inervando la lámina propia. Como factores que influyen en la función de la barrera intestinal podemos citar, entre otros, los alérgenos alimentarios, las bacterias (patógenas o comensales) y compuestos microbianos (lipopolisacáridos, metabolitos como ácidos grasos de cadena corta (SCFA), metabolitos relacionados con el triptófano, neurotransmisores y péptidos) así como medicamentos como los antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) y los inhibidores de la bomba de protones (PPIs). Cuando los linfocitos se ven activados por los moduladores inmunitarios, liberan citocinas anti y/o proinflamatorias que causan o regulan una reacción inflamatoria y que activan mecanismos inmunomoduladores en el sistema nervioso central, como la ruta inhibitoria de inflamación colinérgica y el eje hipotálamico-hipofisario-adrenal. Además, neurotransmisores intestinales o sus precursores pueden modular funciones del sistema nervioso central. La activación neuronal eferente también puede tener influencia directa en el epitelio y la composición de la flora intestinal. Esta comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro tiene lugar a través del eje intestino-cerebro-intestino.

Cuadro 1 El eje intestino-cerebro-intestino

El eje intestino-cerebro-intestino, o intestino-microbiota-cerebro-intestino, comprende la compleja coordinación de toda una serie de factores y sistemas. La microbiota puede influir en la periferia y el SNC a través de diversas vías de comunicación, como la activación nerviosa vagal, la producción de citocinas, neuropéptidos y neurotransmisores, ácidos grasos de cadena corta y subproductos microbianos y mediante la circulación linfática y sistémica. Estas señales pueden atravesar la barrera hematoencefálica. De esta forma, es posible la comunicación del intestino al cerebro, donde estas señales influyen, entre otras cosas, en la maduración de microglías y, así, en la neuroinflamación y en el eje HHA (figura A^I). Por ello, la composición de la microbiota intestinal puede ejercer influencia en el cerebro y, por esta vía, en la conducta.

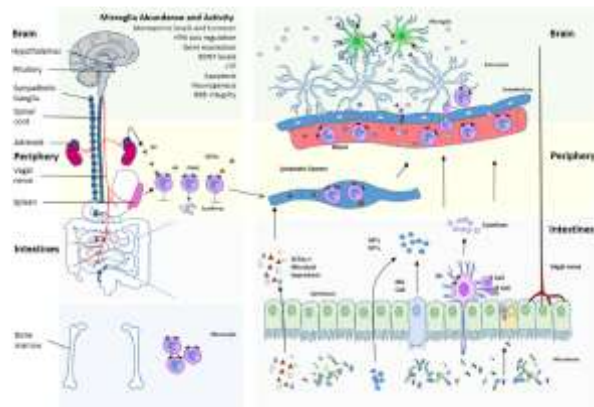


Figura A

Esquema de la regulación de la neuroinflamación y la actividad del eje HHA por parte de la microbiota.

HPA=eje hipotalámico-hipofisario-adrenal; BDNF=factor neurotrófico derivado del cerebro; LTP=potenciación a largo plazo; BBB=barrera hematoencefálica; GC=glucocorticoides; GR=receptor de glucocorticoides; FFAR=receptor de ácidos grasos libres; SCFA=ácido graso de cadena corta; NP=neuropéptido; NT=neurotransmisor; DC=célula dendrítica; EEC=célula enteroendocrina.

La comunicación entre el intestino y el cerebro es bidireccional, funciona en ambos sentidos. Está mediada por rutas neuroinmunitarias, neuroendocrinas y nerviosas sensoriales. Las sendas neuroendocrinas directas van a través del eje HHA. Las neurales directas lo hacen a través del nervio vago. No obstante, esta comunicación neuroendocrina y neuronal también puede ser por vía indirecta, mediada por diversos metabolitos o por la modulación de sustancias neuroactivas como la serotonina, la noradrenalina, la dopamina, el glutamato y el GABA. El estrés provoca una alteración significativa en la diversidad de la flora intestinal. La figura B muestra las principales rutas de comunicación entre el intestino (círculo verde) y el cerebro (círculo naranja)^{II}.



Figura B

Las principales rutas de comunicación entre el intestino (círculo verde) y el cerebro (círculo naranja).

Un estado cerebral depresivo induce cambios en la microbiota a través del eje HHA y el sistema inmunitario (flechas naranjas). Esto puede llevar a síntomas intestinales que pueden agravar aún más el estrés. Las modificaciones de la microbiota del intestino producen diversas moléculas que a través de aferentes vagales motivan cambios de conducta en el cerebro (flechas azules).

Abreviaturas: ENS=sistema nervioso entérico; HPA= eje hipotálamo-hipofisario-adrenal; NTS=núcleo del tracto solitario; SCFA =

ácidos grasos de cadena corta

La apertura de las barreras y la filtración continua de microbios intestinales y sus subproductos a la circulación sanguínea hace que una parte de estos últimos no sea capturada por el sistema inmune. Estas bacterias podrían entonces “escondersse”. Tales microorganismos “durmientes” parecen alojarse sobre todo en células en la sangre y los tejidos y pasan a formar así la microbiota sanguínea y la tisular. Las bacterias durmientes pueden despertar periódicamente, proliferar y producir lipopolisacárido (LPS). En la sangre el LPS está generalmente unido a una proteína fijadora (LBP) o a una lipoproteína (ApoE) que protege frente al LPS. Si la cantidad de LPS es lo suficientemente alta y supera la capacidad que tenemos de fijarlo, pasa a circular libre en el torrente sanguíneo, donde puede causar muerte celular e inflamaciones. Las bacterias durmientes pueden, además, cruzar las diversas otras barreras, como la hematoencefálica o la hematotesticular, si estas se ven abiertas (ya sea por motivos fisiológicos o patológicos). La infiltración de bacterias durmientes en el cerebro puede llevar a neuroinflamación si “despiertan” y con ello se vuelven activas. La activación de la microbiota durmiente en la sangre y los tejidos se produce por todo tipo de factores, subsumibles bajo la rúbrica común del estrés. En la figura 78 se representa gráficamente el proceso así esbozado²²⁰.

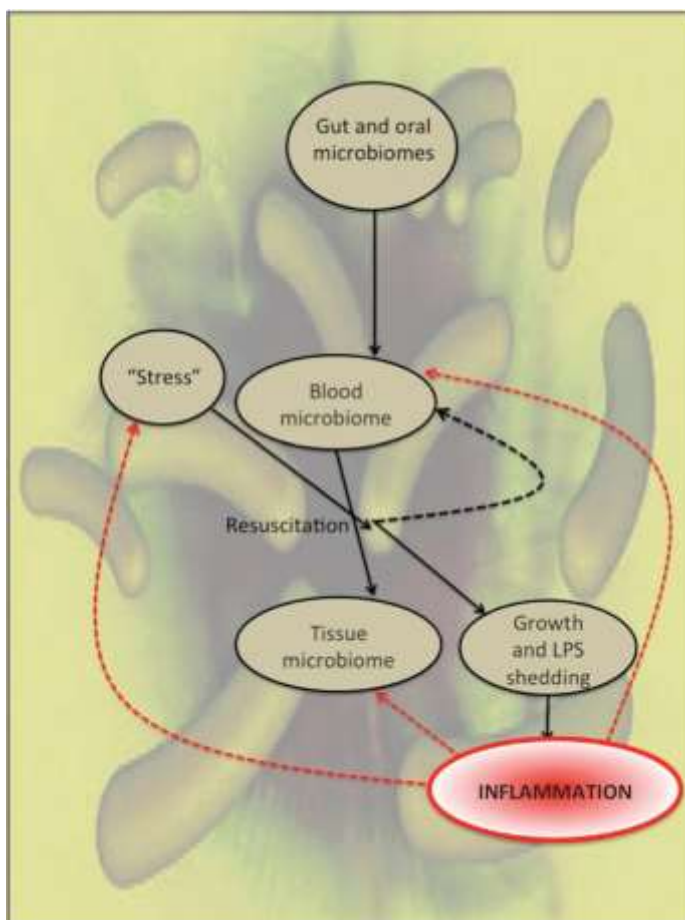


Figura 78

Algunas de las varias translocaciones de bacterias durmientes y proliferantes entre diferentes tejidos tal y como aquí se comenta. Las líneas punteadas rojas indican la influencia de la inflamación. La línea punteada negra marca la reactivación. Las líneas negras continuas implican tipos de translocación probables.

3.8.1 Neuroinflamación

3.8.1.1 Evolución del hipotálamo

A lo largo de la evolución, en el proceso de sobrevivir y reproducirse, siempre ha sido una importante tarea para todos los organismos el enfrentarse a una serie de estresores y retos manteniendo la homeostasis. En las primeras formas de vida unicelulares, las moléculas de reacción al estrés más conservadas son las proteínas de choque térmico (heat shock proteins, HSP), una familia de proteínas producidas por las células como respuesta a la exposición a condiciones estresantes. Miles de millones de años más tarde, los animales invertebrados

primitivos, como las ascidias, parecen no haber tenido todavía un sistema del estrés completo, pero sí un conjunto muy complejo de precursores moleculares de tal sistema y sus receptores, como la hormona liberadora de gonadotropina (GRH) y sistemas periféricos ligando-receptor de péptidos tipo insulina y yodotirosina que regulan el crecimiento y el metabolismo. En los hemocitos de algunos invertebrados están presentes hormona liberadora de corticotropina (CRH) y moléculas similares al cortisol, así como péptidos derivados de POMC, como la hormona adrenocorticotropa (ACTH). Desde un punto de vista evolutivo, es probable que estos sistemas se hayan desarrollado en animales marinos originariamente como mecanismo excretor para eliminar el exceso de sodio absorbido del entorno de agua salada, mientras que el sistema renal evolucionó más tarde para posibilitar la retención de sodio en el organismo. Además, se observan moléculas de señalización multifuncionales comparables en los sistemas inmunitarios de invertebrados y de vertebrados, que incluyen los neuropéptidos de POMC, que permiten la comunicación bidireccional entre el sistema inmunitario y el endocrino. La práctica totalidad de los 40 neuropéptidos aislados en anélidos (invertebrados segmentados con aspecto de gusano) también se han identificado en vertebrados. Estos hallazgos parecen confirmar la existencia de un sistema neuroendocrino primitivo en anélidos, si bien los tejidos neurales de estos últimos no presentan correlato anatómico alguno del hipotálamo o la hipófisis. En general, el prototipo de la respuesta al estrés en algunos invertebrados parece estar concentrado en una sola célula, el hemocito, que probablemente actuaba de forma autónoma. Tras ello vino la diversificación en subtipos sensoriales, neurosecretorios e interneuronales y, posteriormente, tipos celulares individuales optimizados que cumplían una única función en la respuesta al estrés. En la evolución, esta reacción al estrés conservada se vio concentrada localmente en un solo órgano, el timo (en el que estaban presentes todos los mediadores importantes de esta reacción biológica, como la CRH, la ACTH y los glucocorticoides (GC)). Al final de este proceso surgieron complejos centros cerebrales, como el hipotálamo, que integran múltiples entradas sensoriales, como la luz, la temperatura, la osmolaridad y estímulos químicos, y orquestan diferentes salidas neurosecretorias, como la vastocina/vasopresina/oxitocina, esteroides y gonadotropina. Probablemente todos estos productos comparten una participación primigenia en el control reproductivo antes de que se vieses centrados en el cerebro y el eje HHA²²¹. Con la aparición del cráneo surgieron también los órganos internos y, con ello, un órgano necesario para mediar entre estos últimos (el hipotálamo), así como un reloj central (el núcleo supraquiasmático) y todos los ulteriores mecanismos de regulación centrales²²².

3.8.1.2 Señalización por parte del hipotálamo

Para lograr una cantidad óptima de sueño, alimento y agua, el cerebro tenía que poder percibir el entorno interno e influir en la conducta produciendo sensaciones que describimos como cansado/desperto, hambriento/harto y sediento/saciado. Estos complicados estados conductuales están a menudo gestionados por parte de poblaciones específicas de neuronas. Todas estas poblaciones tienen la capacidad de captar señales del entorno interno y de influir en la conducta mediante proyecciones difusas en el cerebro. Un término que se usa a menudo para describir las acciones de estos grupos de neuronas es el de “orquestar”. De esta manera se refleja el que estas neuronas movilizan y unifican distintas acciones discretas para alcanzar un resultado que es mayor que la suma de las partes²²³.

Un componente central de la señalización por parte del hipotálamo es la orexina (también conocida como hipocretina, términos intercambiables que muchas veces se usan simultáneamente; aquí mantendremos la denominación de orexina), producida por neuronas en el hipotálamo lateral. El hipotálamo lateral envía señales a una gran cantidad de otras zonas cerebrales, entre las que están las responsables del hambre en el núcleo arqueado, donde están las neuronas que expresan el péptido r-agouti, y de la sed en el órgano vascular de la lámina terminal OLVT (ver apartado 3.5), y guía así conductas dirigidas a restaurar una homeostasis alterada. La orexina se presenta en dos formas, la orexina A y la orexina B, elaboradas a partir del mismo precursor genético, la prepro-orexina. En el cerebro estos péptidos se expresan exclusivamente en el hipotálamo lateral. Hablamos de neuronas glutamatérgicas que causan efectos de excitación en dianas postsinápticas y a su vez llevan a la expresión de otros neuromoduladores. Las neuronas de orexina reciben proyecciones aferentes de numerosos núcleos del cerebro. En concordancia con el papel que se les conoce a la hora de fomentar el estado de vigilia, estas neuronas se ven activadas por neurotransmisores que promueven la excitación, como el ATP, la CRH, la TRH, la noradrenalina y la acetilcolina. Las moléculas que favorecen el sueño, como el GABA y la adenosina, inhiben la orexina²²⁴.

Las neuronas de orexina se proyectan a neuronas productoras de factor liberador de corticotropina (CRF) en el núcleo paraventricular que activan el eje HHA. Las neuronas de orexina pueden provocar conductas asociadas

al miedo mediante proyecciones al núcleo del lecho de la estría terminal (bed nucleus of the stria terminalis, BNST) y la amígdala central. También se ha mostrado que estas neuronas ponen en marcha aspectos fisiológicos de un estado de mayor excitación, como el aumento del pulso y la presión arterial, el del consumo de oxígeno y el de la termogénesis de tejido graso pardo y la temperatura corporal. Las numerosas funciones de la orexina se ilustran en la figura 79²²⁵.

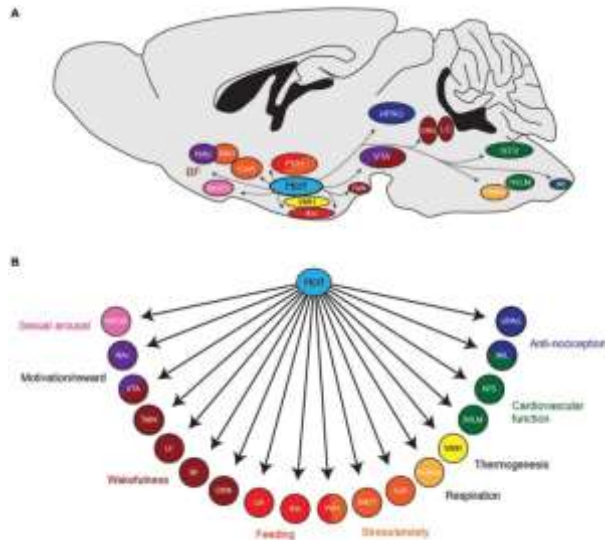


Figura 79

A. Proyecciones aguas abajo de las neuronas de orexina (Hcr) y

B. sus papeles funcionales potenciales en la vigilia y la excitación.

Arc = núcleo arqueado; BF = prosencéfalo basal; BNST = núcleo del lecho de la estría terminal; CeA = núcleo central de la amígdala; DRN = núcleo dorsal del rafe; IML = columna intermediolateral de la médula espinal; LC = locus cerúleo; LH = hipotálamo lateral; MPOA = área preóptica medial; NAc = núcleo accumbens; NTS = núcleo del tracto solitario; PreBöt = complejo preBötzing; PVH = hipotálamo paraventricular; RVLM = médula ventrolateral rostral; TMN = núcleo tuberomamilar; vPAG = gris periacueductal ventrolateral; VMH = núcleo hipotalámico ventromedial; VTA = área tegmental ventral.

Las neuronas de orexina hipotalámicas también señalan y regulan el balance energético por medio de un mecanismo de integración hipotalámica de señales de macronutrientes. La glucosa tiene aquí un efecto inhibitorio (señaliza que hay energía suficiente) y los aminoácidos no esenciales, que no necesariamente proceden de la alimentación, un efecto de activación (señalizan falta de energía)²²⁶. Este efecto activador lleva a actividad física espontánea (AFE), una actividad física no estructurada y poco intensiva. La AFE la regula una red neuronal con diversos puntos encefálicos y neurotransmisores. Tiene como resultado, por ejemplo, las conductas de forrajeo (buscar alimentos) en caso de hambre. La orexina A y la orexina B actúan por medio de dos receptores acoplados a la proteína G: el OX1R y el OX2R. La orexina A tiene una mayor afinidad por el OX1R, mientras que la B presenta la misma para ambos receptores. Además de la AFE, los péptidos de orexina modulan también el sistema de recompensa, la ingesta alimentaria y el ciclo sueño/vigilia, conductas todas ellas en las que la orexina A muestra efectos más robustos que la B²²⁷.

En el núcleo arqueado cabe destacar la presencia de neuronas orexígenas y anorexígenas que constituyen un contrapeso mutuo en la adaptación del balance energético. Las orexígenas expresan neuropéptido Y y péptido r-agouti (AgRP), que juntos aumentan la ingesta alimentaria, reducen el consumo energético y contrarrestan el efecto anorexígeno de la hormona estimulante de melanocitos α (α -MSH). Por el contrario, otras neuronas producen la hormona anorexígena proopiomelanocortina (POMC), que estimula la α -MSH para causar así sensación de saciedad y subir el consumo energético. Las neuronas del núcleo arqueado son sensibles a las señales metabólicas del tejido periférico, como la leptina y la insulina. La leptina es una hormona endocrina esencial liberada por los adipocitos (células de grasa) y media en la comunicación entre el tejido adiposo y el sistema nervioso central. Su funcionamiento implica un sistema de feedback negativo. La hipertrofia (crecimiento) de los adipocitos estimula la producción de leptina. Esta última se une a su receptor en el núcleo arqueado e inhibe las neuronas de NPY/AgRP y estimula las de POMC, lo cual pone fin a la ingesta de alimentos y aumenta el consumo energético. Esto lleva a la oxidación de ácidos grasos y a la reducción de la producción de leptina. Por su parte, la insulina tiene un efecto anorexígeno en las neuronas del núcleo arqueado

comparable al de la leptina. Ambas desempeñan, así, un importante papel en la regulación energética (figura 80). La dieta rica en grasas es un posible desencadenante de resistencia a la insulina y la leptina en el hipotálamo, lo cual altera la regulación homeostática del hambre y la saciedad y provoca modificaciones en el control metabólico²²⁸.

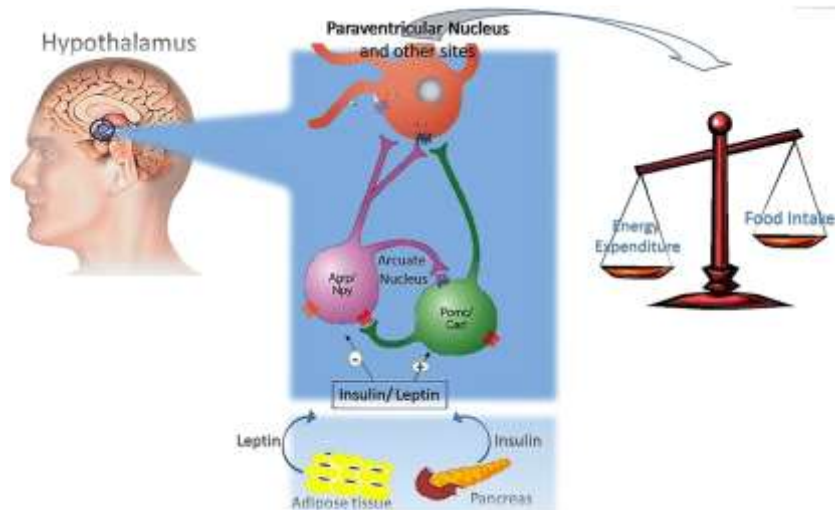


Figura 80

Control del balance energético por la leptina y la insulina. La leptina y la insulina son secretadas respectivamente por el tejido adiposo y el páncreas y van al hipotálamo, donde inhiben las neuronas de AGRP/NPY y estimulan las de POMC/CART. Las neuronas de POMC/CART utilizan sus proyecciones al núcleo paraventricular y otros lugares y estimulan la detención de la ingesta de alimentos y el incremento del consumo energético.

Hasta aquí el funcionamiento fisiológico del hipotálamo en sus aspectos relevantes para el presente apartado. Resulta destacable que el hipotálamo es susceptible de inflamación, un mecanismo que en primer lugar sirve como protección pero que puede llevar a consecuencias desastrosas si la inflamación se cronifica. La inflamación hipotalámica crónica conduce a inflamación de las demás partes del cerebro.

3.8.1.3 Inflamación del hipotálamo

La eminencia media (ME) del hipotálamo, órgano circunventricular que queda fuera de la barrera hematoencefálica, es un importante punto de transferencia de información. Por ello, el hipotálamo puede detectar información procedente de la periferia, centralizarla y combinarla con información de otras áreas cerebrales mediante conexiones neuronales. Estos datos entrantes permiten al hipotálamo ejercer su función reguladora. La barrera hematoencefálica (BHE) da un acceso limitado y regulado de moléculas traídas por la sangre al cerebro. Se caracteriza por la presencia de estrechos puntos de encuentro entre células endoteliales, que impiden la difusión libre de moléculas por esta capa. Los órganos circunventriculares, entre los que está la ME, se definen como áreas en las que la BHE se interrumpe. En este lugar, ejercen de barreras ventriculares los tanicitos, que entre otras cosas limitan la difusión de moléculas traídas por la sangre al núcleo arqueado. La permeabilidad de la ME se ve modulada ante cambios en las situaciones fisiológicas, por ejemplo por ayuno, y en ello están implicados los tanicitos (se ha mostrado que funcionan como sensores de glucosa). Los tanicitos pueden inducir una mayor permeabilidad vascular, lo que da lugar a una mayor penetrabilidad hacia el hipotálamo y este último se vuelve más vulnerable a inflamaciones²²⁹. La inflamación del tejido hipotalámico puede inducir inflamaciones en tejidos cerebrales vecinos y, de esta manera, provocar una neuroinflamación a mayor escala. Sobre las causas de la inflamación del hipotálamo, ver más abajo.

3.8.1.4 Neuroinflamación

La neuroinflamación es la reacción del sistema nervioso central ante patógenos, toxinas, lesiones y degeneración. Comienza a menudo con una inflamación del hipotálamo. Además de por los desencadenantes clásicos, la neuroinflamación también puede estar causada como reacción a actividad neuronal dirigida a mantener la homeostasis de forma que el SNC pueda ser capaz de hacer frente a las mayores demandas metabólicas de una inflamación y responder de forma adecuada. Este tipo se denomina neuroinflamación neurógena. Si la integridad de tejidos corporales se ve en peligro a causa de patógenos microbianos, toxinas,

lesiones o degeneración, se produce un minucioso trabajo conjunto de células del sistema inmunitario innato y adquirido, células vasculares y neuronas en reacciones de defensa para mantener o restaurar la integridad del tejido. En un primer momento, las células inmunitarias innatas, como los macrófagos, los mastocitos y las células dendríticas, se activan y reaccionan de una forma no específica ante las señales de peligro exógenas o endógenas. Esto lleva a reacciones en los tejidos que varían desde leves respuestas homeostáticas hasta el paso a una inflamación completa, en la que también el SNC se ve implicado de la manera que antes se ha descrito. La inflamación en el propio SNC difiere considerablemente de la que se da en tejidos periféricos, ya que el SNC cuenta con células inmunitarias menos invasivas. La impermeabilidad de la barrera hematoencefálica hace, además, que las células inmunitarias de la periferia no puedan infiltrarse fácilmente en el cerebro, con la excepción de los linfocitos T activados (ver capítulo 4). Por ello, son generalmente estas células de defensa innatas residentes del SNC quienes tienen que reaccionar directamente a patógenos y daños tisulares. Las células gliales, células auxiliares que desempeñan un papel crucial en la alimentación y mantenimiento de las neuronas, tienen su origen en las células madre hematopoyéticas (células madre de la médula ósea de las cuales también proceden las células inmunitarias periféricas). Esto les da la capacidad de transformarse en células inmunitarias, por ejemplo tras exposición a un desencadenante como se ilustra en la figura 10. Entonces, se vuelven inflamatorias, con el fin de proteger el cerebro. La exposición a patógenos provoca la activación de macrófagos perivascuales, que son residentes en el cerebro y tienen función de señalización de peligro. Mediante la producción de prostaglandina E2 (PGE2) inducen una reacción inmune, tras lo cual se da la conversión de células gliales en inmunitarias. Las reacciones inflamatorias en el SNC son en general leves y no tienen por qué llevar a una neuroinflamación intensa. Resulta más adecuado el concepto de “señalización inmune”, para describir la liberación aislada de moléculas de relevancia inmunitaria en el SNC sin expresión simultánea de otros rasgos de neuroinflamación. En la figura 81 se exponen los desencadenantes de la neuroinflamación, así como las consecuentes acciones del SNC y los resultados de tales acciones²³⁰.

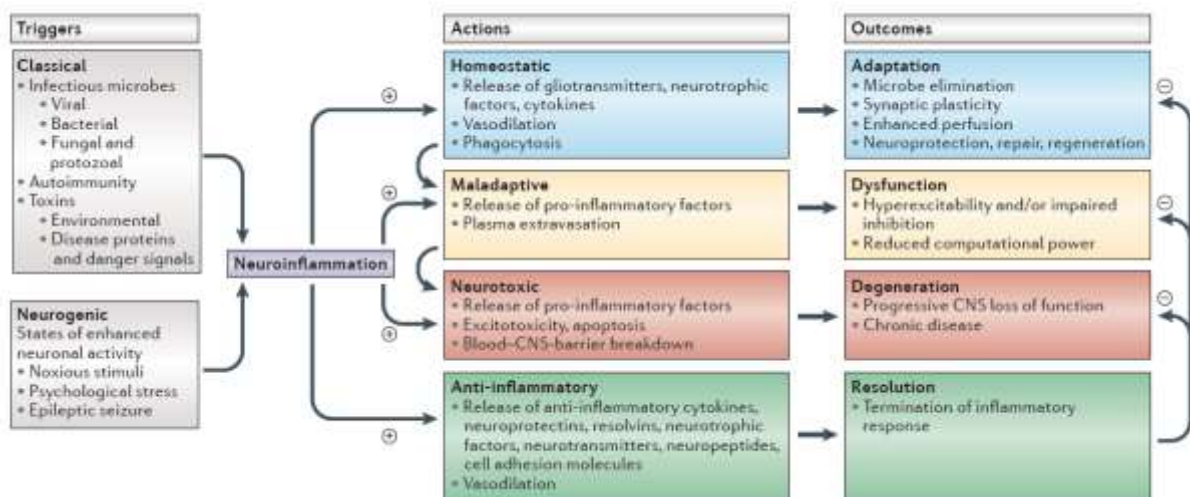


Figura 81
 Desencadenantes, acciones y resultados de la neuroinflamación. Puede estar causada por factores “clásicos” (infección, autoinmunidad o toxinas) pero también por factores (como estímulos nocivos, estrés psicológico o ataques epilépticos) que exigen una potenciación de la actividad neuronal para poder hacerles frente de forma adecuada. Células inmunitarias, células vasculares y neuronas fomentan diversas reacciones independientes y en interacción (señaladas con signos más). Estas reacciones pueden ser homeostáticas, que conducen a una adaptación, o disfuncionales/neurotóxicas, que llevan a una patología. Paralelamente pueden activarse mecanismos antiinflamatorios que sirven para poner fin a la neuroinflamación y mitigar resultados patológicos (funciones señaladas con signos menos). Los tratamientos e intervenciones pueden estar enfocados a distintos niveles para frenar los desencadenantes y los procesos neuroinflamatorios o para promover la solución de las inflamaciones.

3.8.1.5 Causas de la neuroinflamación

Alteración de la homeostasis energética

Los adipocitos, además de su papel en la señalización mediante la leptina, tienen también una importante función a la hora de reclutar células inmunitarias; esto se produce o bien ejerciendo como células presentadoras de antígeno para los linfocitos T y para las células T asesinas naturales invariantes (iNKT) o bien secretando factores quimiotácticos que median en el reclutamiento de monocitos al tejido adiposo blanco

(WAT). Esto fomenta un incremento del estado inflamatorio del WAT, caracterizado por la infiltración de macrófagos y el cambio del fenotipo de macrófago antiinflamatorio M2, que induce sensibilidad a la insulina, al fenotipo proinflamatorio clásico M1, que induce resistencia a la insulina. Además de los macrófagos, contribuye a la inflamación del tejido adiposo una larga lista de otros leucocitos, compuesta por células tanto del sistema inmune innato como del adquirido. La inflamación y la resistencia a la insulina también pueden verse reguladas por la activación directa de receptores tipo Toll (toll-like receptors, TLR). Estos receptores reconocen principalmente patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), son activados por patógenos y por daños asépticos y provocan una respuesta inmune. Se trata, aquí, de una inflamación leve, de bajo grado, del hipotálamo. Los mediadores proinflamatorios implicados de forma clásica en la inflamación del tejido adiposo son la IKK β , el TNF y los TLR. Estas moléculas tienen también un papel significativo en la inflamación del hipotálamo. Parece que la inflamación hipotalámica surge antes que la del tejido adiposo, ya que las células neuronales son más sensibles a los mediadores inflamatorios circulantes que el tejido graso. En las inflamaciones del hipotálamo tienen un papel protagonista los ácidos grasos saturados (ver también más abajo). Comer excesivamente induce actividad proinflamatoria directamente en células neuronales del núcleo arqueado e impulsa así una ingesta aún mayor y un menor consumo energético, lo que acaba conduciendo a obesidad. Una dieta rica en grasas también activa las microglías, lo cual fomenta la inflamación hipotalámica y esta última, a su vez, causa daños neuronales que promueven la obesidad²³¹.

La inflamación grave del hipotálamo se presenta en casos de inflamación periférica, cuando células inmunitarias inflamatorias liberan en el torrente sanguíneo citocinas como el TNF, la IL-1 β y la IL-6, que a continuación son transportadas cruzando la barrera hematoencefálica hasta el cerebro, o bien son producidas directamente en el SNC por parte de neuronas y células gliales. La influencia de las citocinas en el hipotálamo es independiente del lugar donde fueron secretadas, por la expresión de una alta densidad de receptores de citocinas en el cerebro. El circuito neural con el que las citocinas ponen en marcha la inflamación hipotalámica comprende la activación del receptor de IL-1 que provoca la expresión de neuronas de POMC en el núcleo arqueado del hipotálamo mientras que unos niveles de hormona liberadora de tirotropina (TRH) y hormona liberadora de corticotropina (CRH) inducidos por el TNF avivan el consumo energético mediante señalización adrenérgica al tejido adiposo pardo. Una inflamación grave del hipotálamo tiene como consecuencia la inhibición del apetito y un mayor consumo de energía, lo cual produce anorexia y fuerte pérdida de peso. En la figura 82 se esquematiza el proceso de inflamación hipotalámica leve y grave²³².

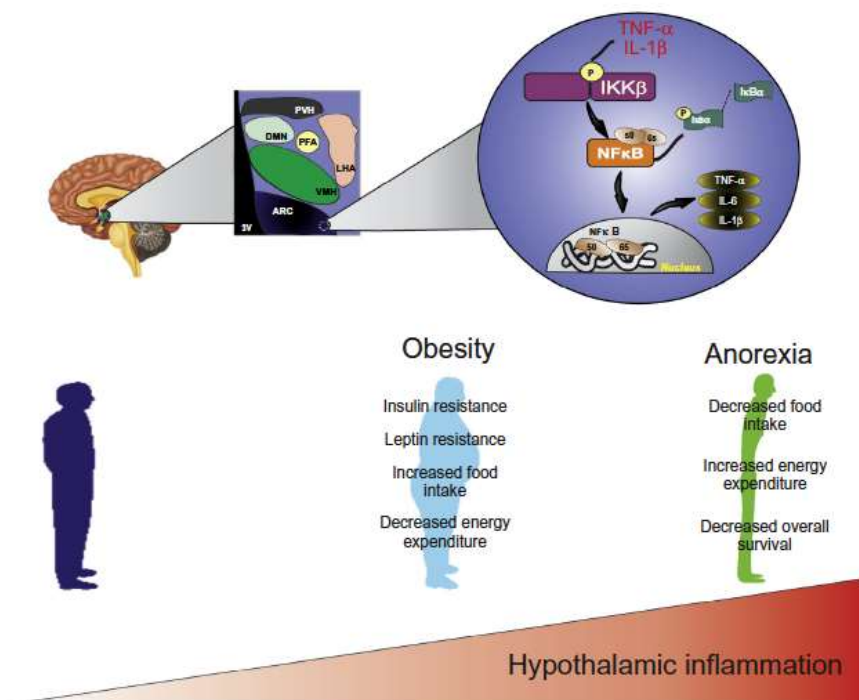


Figura 82

Representación esquemática de las consecuencias de la inflamación hipotalámica en la homeostasis energética. Una inflamación hipotalámica de bajo grado promueve la activación de rutas de señalización intracelulares que inhiben la señalización de insulina y leptina y

fomenta la obesidad. Por el contrario, las inflamaciones de alto grado inducen anorexia. Los mismos mediadores inflamatorios asociados con la obesogénesis están también implicados en el desarrollo del estado anoréxico. Todavía no está claro cuál es el umbral inflamatorio hipotalámico exacto que provoca que el sistema nervioso central cambie de un programa a otro.

ARC: núcleo arqueado; DMN: núcleo dorsomedial; IKB: inhibidor de factor de transcripción nuclear; LHA: núcleo lateral; NFkB: factor nuclear kappaB; PVH: núcleo paraventricular; VMH: núcleo ventromedial.

En la figura 83 se muestra la forma en la que las neuronas del hipotálamo y la BHE controlan el balance energético. El núcleo arqueado, con neuronas de proopiomelanocortina (POMC) y péptido r-agouti (AgRP) que reciben registros directos de hormonas circulantes como la leptina, manda señales a neuronas en áreas como el núcleo paraventricular y el hipotálamo ventromedial para regular este balance. La BHE está controlada por tanicitos, que en caso de bajos niveles de glucosa posibilitan la difusión al núcleo arqueado de señales metabólicas traídas por la sangre y en caso de niveles altos de glucosa bloquean tal difusión²³³.

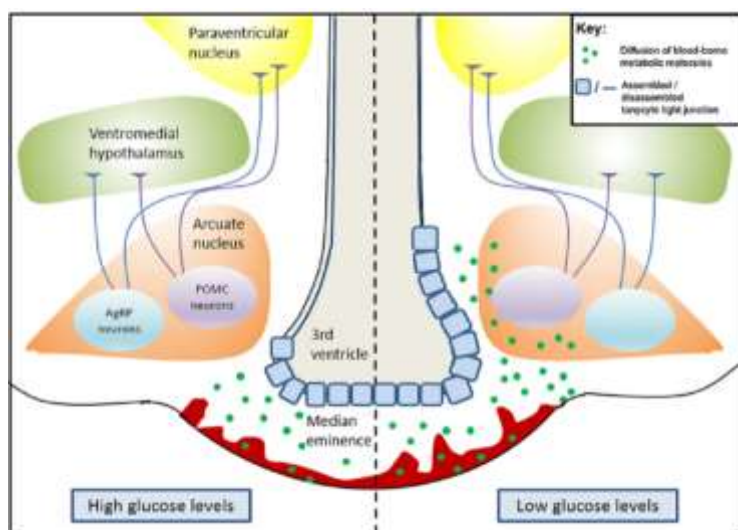


Figura 83

Control del balance energético

Dietas ricas en grasas

Las dietas ricas en grasas con una alta cantidad de grasas saturadas pueden provocar perturbaciones en las células gliales (gliosis) y daños neurales directos. La gliosis es una reacción del SNC ante los daños neurales y se caracteriza por el reclutamiento, activación y proliferación de células inmunitarias neurales. Los mecanismos moleculares aquí implicados son la activación del receptor tipo Toll 4 (TLR-4), la inducción de estrés del retículo endoplasmático (ER, ver capítulo 2) y activación de la IKK β (subunidad beta de la quinasa IKK, que degrada los inhibidores de κ B), lo cual produce la activación del NF κ B (los mecanismos exactos que hay tras ello se tratarán en el próximo capítulo). Al igual que los macrófagos de la periferia, las microglías expresan profusamente el TLR-4, un receptor transductor de señales que reacciona a las grasas saturadas a través de la ruta IKK β /NF κ B. Esto libera citocinas proinflamatorias (como IL-6 y TNF- α). La activación de IKK β /NF- κ B puede causar resistencia a la leptina y la insulina en el SNC a través de la expresión del supresor de señalización de citocinas 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3), un inhibidor de la señalización de la leptina y la insulina. Este proceso se muestra en la figura 84. Las grasas procedentes de la alimentación pueden entrar fácilmente en el hipotálamo y las microglías tienen acceso rápido a ellas. Todavía no está claro si el estrés neuronal es

consecuencia de la reacción de las microglías a las grasas saturadas o una reacción directa de las neuronas a estos ácidos grasos o una combinación de ambas cosas^{234, 235}.

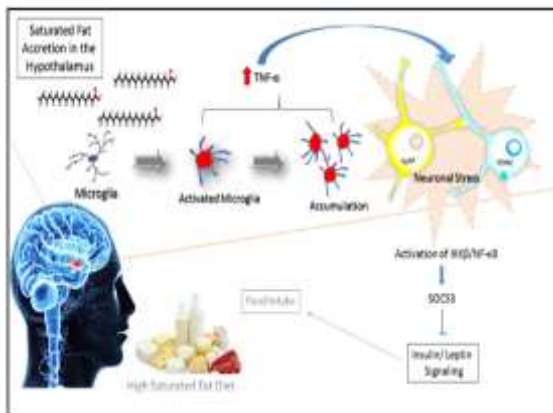


Figura 84

Mecanismo de inflamación hipotalámica inducida por grasas saturadas, conducente a la alteración del control del apetito. Una dieta rica en grasas con alta cantidad de ácidos grasos saturados promueve la llegada de ácidos grasos saturados al hipotálamo, lo cual provoca la activación y acumulación de microglías y una mayor producción de TNF- α y esto lleva a estrés neuronal. La activación de IKK β /NF κ B lleva a la expresión de SOCS3, que inhibe la señalización de leptina e insulina, lo cual a su vez conduce a una mayor ingesta de alimentos.

Frente a los referidos efectos proinflamatorios de las grasas saturadas en el cerebro, los ácidos grasos insaturados, como el aceite de oliva, pueden desencadenar una reacción antiinflamatoria. El DHA presenta un potente efecto antiinflamatorio en el cerebro, capaz de reducir la producción de TNF- α e IL-6 de las microglías activadas.

La figura 85 muestra qué interacciones contribuyen a la inflamación metabólica del hipotálamo. La función normal del hipotálamo (lado izquierdo) incluye la interacción entre el péptido relacionado agouti (AgRP) / el neuropéptido Y (NPY) y la proopiomelanocortina (POMC) / la Transcripción regulada de cocaína y anfetamina (CART) en el núcleo arcuato. Dichas neuronas responden a las señales de la leptina y la insulina, y regulan tanto la ingesta de alimentos como el gasto de energía. En caso de excedentes nutricionales crónicos (lado derecho), este refinado control se ve interrumpido debido a la acumulación de nutrientes. En este contexto inflamatorio, la actividad normal de las neuronas AgRP / NPY y POMC / CART le hacen lugar a la disfunción, con efectos potencialmente dañinos sobre la homeostasis de la energía, los lípidos y la glucosa.

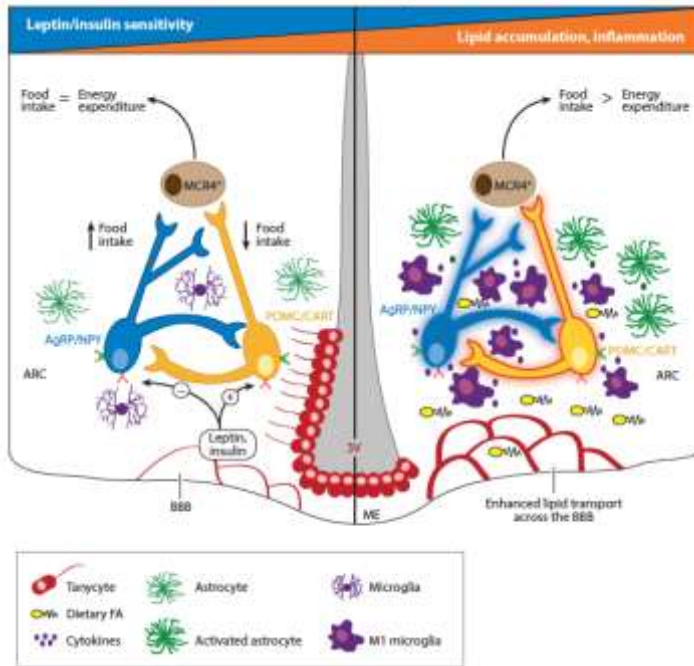


Figura 85 Interacciones que contribuyen a la inflamación metabólica del hipotálamo

Abreviaturas: 3V, tercer ventrículo; AgRP, péptido relacionado agouti; ARC, núcleo arcuato del hipotálamo; BBB, barrera hematoencefálica; CART, transcripción regulada de cocaína y anfetamina; FA, ácido graso; ME, eminencia media del hipotálamo; NPY, neuropeptido Y; POMC, proopiomelanocortina.

PPIR: fisiológica o patológica

Otro mecanismo relacionado con la alimentación que está detrás de la neuroinflamación hipotalámica es la respuesta inflamatoria postprandial (postprandial inflammatory response, PPIR). La PPIR es consecuencia de una ingesta frecuente y copiosa y constituye un importante factor de riesgo de actividad de bajo grado crónica del sistema inmunitario. Esto puede suponer una pesada carga para la disponibilidad de energía para el organismo en su conjunto, cerebro incluido, tal y como se percibe en el típico “bajón” en energía y actividad mental que se nota tras una comida rica en grasas y de alta carga glucémica. La inflamación postprandial aumenta con el tamaño de las porciones, la frecuencia de las comidas, comer tarde y el consumo de alimentos cuestionables (ricos en patógenos). La PPIR es una reacción fisiológica a la ingesta de alimentos, dada la posible presencia de patógenos en ellos. Esta reacción inmune está, en condiciones normales, basada en la producción de moléculas de defensa inhibitoras de la inflamación, como la lactoferrina, la inmunoglobulina A (IgA) y las lisozimas. Esto evita la activación del sistema inmune innato, que es una reacción muy cara energéticamente. No obstante, cuando este mecanismo falla o es insuficiente, por ser la comida demasiado cuantiosa o los patógenos demasiado numerosos o por comer demasiado tarde o con demasiada frecuencia, se produce una (costosa) reacción inflamatoria que, entre otras cosas, provoca cansancio. Si esta reacción inflamatoria se ve activada una y otra vez, surge un cuadro de PPIR patológica, con una inflamación de bajo grado presente de forma constante. También se observa inflamación postprandial tras el consumo de comidas con mucha grasa, muchos hidratos de carbono refinados o mucho azúcar, fructosa, ácido linoleico u otros alimentos altamente calóricos²³⁶. Las comidas muy calóricas pueden causar endotoxemia, caracterizada por un aumento de la actividad de endotoxinas en el plasma sanguíneo. Las endotoxinas (lipopolisacáridos, LPS) bacterianas que desencadenan la endotoxemia son partículas proinflamatorias procedentes del intestino que migran a la circulación por los procesos descritos más arriba y provocan así la PPIR. Ya con solo 20 semanas de patrón alimentario rico en grasas se observa un aumento de inflamación de las neuronas orexígenas y anorexígenas²³⁷. Se detecta PPIR incluso tras una comida modesta que contenga cereales, un alimento relativamente nuevo desde el punto de vista evolutivo, y tras el consumo de una nueva forma de carne de vaca híbrida²³⁸.

Cuadro 2 Resumen de factores alimentarios que causan inflamación hipotalámica

Densidad calórica e inflamación del hipotálamo

Dieta alta en calorías	225 kcal/100gr
Dieta alta en grasas	> 40 gr/comida ^{I, II}
Dieta alta en fructosa	> 10%/comida ^{III}

I Teng. Atherosclerosis 242 (2015) 281e287

II Vors. J Clin Endocrinol Metab, septiembre 2015, 100(9):3427–3435

III Stanhope. Am J Clin Nutr 2015;101:1144–54

Para una explicación de la influencia de la glucosa y la fructosa, ver el capítulo 2, apartado 2.8.1.3.

Inflamación cutánea periférica

Además de la alimentación, también otros procesos pueden suscitar neuroinflamación. La inflamación cutánea en tejidos específicos periféricos está asociada a una infiltración significativa de leucocitos en el encéfalo. Uno de los principales mediadores aquí son las quimiocinas (citocinas quimiotácticas, ver también el capítulo siguiente). Esta señalización tiene lugar entre otros a través del TLR7, al desencadenar la activación periférica de este receptor una reacción inflamatoria central, posiblemente para proteger al organismo frente a infecciones sistémicas²³⁹. Un ejemplo de ello sería la psoriasis. Por lo demás, probablemente la neuroinflamación tenga alguna participación en todas las enfermedades autoinmunes. En la figura 86 se muestran los procesos aquí implicados. Junto a la activación del TLR4 por los LPS (o, como se acaba de describir, del TLR7 por una inflamación cutánea), otro elemento que puede desempeñar un papel en este sentido es un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica²⁴⁰.

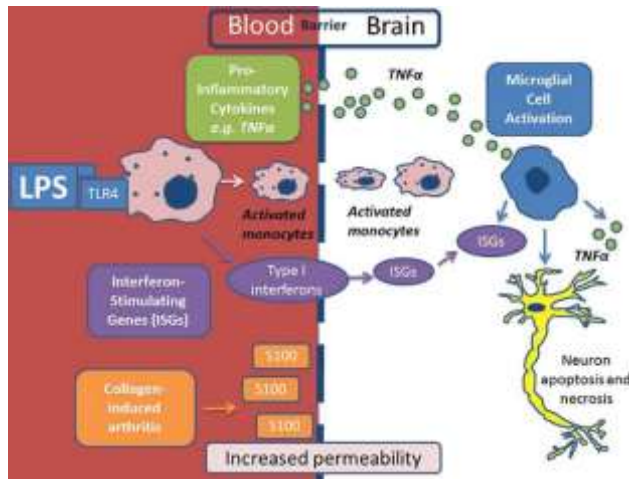


Figura 86

Esquema del mecanismo de neuroinflamación en enfermedades autoinmunes. En este caso el lipopolisacárido (LPS) es el factor inflamatorio que causa la activación de monocitos en la circulación sistémica a través del receptor tipo Toll 4 (TLR4). La activación por LPS/TLR4 lleva a la producción de citocinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) y genes estimuladores de interferón (ISGs) que activan células microgliales en el cerebro. A continuación, los monocitos activados se ven reclutados a través de la BHE y todo esto puede tener como consecuencia apoptosis y necrosis neuronal, lo que a su vez lleva a neuroinflamación y neurodegeneración. En un modelo de artritis inducida por colágeno, se mostró que la S100 aumenta la permeabilidad de la BHE a las células inflamatorias.

Activación inmunitaria periférica

La infección o inflamación sistémicas provocan que el sistema inmunitario innato libere citocinas proinflamatorias que estimulan al cerebro a iniciar una respuesta del sistema nervioso central. Esta última comprende una constelación de reacciones de fase aguda, como somnolencia, fiebre, letargia, anorexia y efectos metabólicos. También pueden influir en los mecanismos efectores inmunitarios intrínsecos del cerebro, en particular la activación de las microglías, lo cual lleva a neuroinflamación y neurodegeneración. Un importante sistema reactivo ante una infección aguda es el eje HHA. La activación de este eje motiva la producción de cortisol, que libera reservas energéticas para contener reacciones inmunitarias y con el que se inhiben reacciones inflamatorias. Este último efecto tiene un papel regulador decisivo para evitar excesos de producción de citocinas y proliferación de células inmunitarias. Los mecanismos mediante los cuales los estímulos inmunitarios influyen en el cerebro para activar el eje HHA todavía no están completamente claros. En todo caso, la prostaglandina E2 (PGE2) desempeña una destacada función activadora en reacción a la presencia de IL-1 o LPS. La figura 87 muestra la activación del eje HHA por una activación inmunitaria periférica²⁴¹. La activación del HHA motiva, como ya se ha dicho, la producción de cortisol, inhibidor de la inflamación, en la periferia y también de ACTH, igualmente inhibidora de la inflamación, en el sistema nervioso central. Este es el mecanismo fisiológico; quede claro que en caso de activación prolongada o de inflamación intensa, por ejemplo inducida por LPS, esto ya no funcionaría bien porque el sistema no puede producir suficiente cortisol y ACTH para mantener la reacción inflamatoria bajo control.

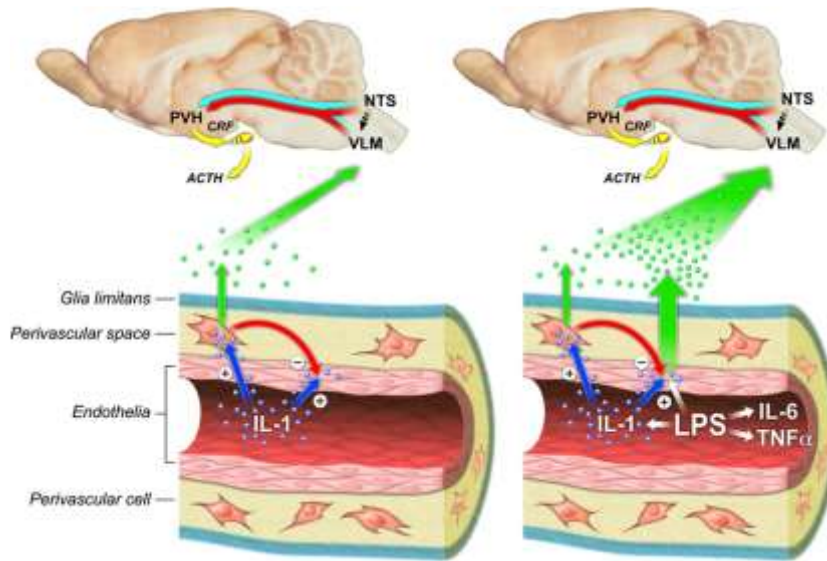


Figura 87

Mecanismos celulares para aplicar el circuito de regulación HHA ante situaciones problemáticas por la IL-1 o el LPS.

Arriba: circuitos nucleares necesarios para activar el eje HHA; se indican las proyecciones de grupos celulares medulares adrenérgicos y noradrenérgicos (flechas azules y rojas) a neuronas neurosecretorias que expresan CRF en el PVH.

Abajo: mecanismos vasculares para la transducción de señales de citocinas circulantes, con un seguimiento inicial por parte de células endoteliales y posteriormente activación de síntesis/liberación de PGE2 (puntos verdes) por parte de células perivasculares inducida por la IL-1 (izquierda) y tanto por parte de las células perivasculares como de las endoteliales ante el estímulo más complejo del LPS (derecha). La flecha roja indica una influencia limitante de las perivasculares sobre las endoteliales, que en circunstancias difíciles tiene una presencia claramente menor. Todavía están por identificar los mediadores paracinos de las interacciones bidireccionales entre ambos tipos de células.

En pocas palabras, lo escrito hasta ahora significa que una dieta rica en grasas, calorías o fructosa/glucosa produce PPIR y con ello una subida de los niveles de triglicéridos, colesterol y glucosa, lo cual lleva en un plazo de 4 minutos a una inflamación del hipotálamo. Tras la señalización del aumento en los valores de triglicéridos, colesterol y glucosa, macrófagos perivasculares en el cerebro producen prostaglandina E2 e indican así a las células gliales que en la periferia se ha captado una gran cantidad de energía. Esto pone el hipotálamo en modo de insaciabilidad, ya que a lo largo de la evolución los excedentes de energía en la dieta eran muy escasos. Las células gliales se vuelven inmunitarias y motivan una inflamación hipotalámica leve. Si hay LPS presente en la periferia, y por tanto una posible infección, la inflamación del hipotálamo es mucho más intensa y, ahora, surge una sensación de saciedad, para evitar que a través de la alimentación entren aún más patógenos.

3.9 La solución al estrés crónico: reparación de todos los ejes

3.9.1 Neurogénesis y gliogénesis en el hipotálamo

Partiendo de tanicitos, en el hipotálamo se produce la neurogénesis postnatal, esto es, la formación de nuevas neuronas, y la gliogénesis, la formación de nuevas células gliales. La eminencia media (EM) del hipotálamo, un órgano circunventricular que está fuera de la barrera hematoencefálica, es un importante lugar de transmisión de información. Con él, el hipotálamo puede detectar información procedente de la periferia, centralizarla y combinarla con la información que viene de otras áreas del cerebro a través de conexiones neuronales. Con estos *inputs*, el hipotálamo puede ejercer su función reguladora. Una población de células gliales/células madre

especializadas del hipotálamo, los tanicitos, tienen propiedades gliogénicas y neurogénicas. Los tanicitos son una población celular heterogénea con diferentes subtipos, que están en contacto tanto con la EM como con el tejido hipotalámico y los diversos núcleos que este incluye. Estos tanicitos son únicos en el sentido de que tienen acceso ilimitado a las señales transmitidas por la sangre y, además, al líquido cefalorraquídeo. Esto hace que funcionen como sensores hipotalámicos y como centinelas. Una parte de los tanicitos son células madre neurales hipotalámicas, y pueden diferenciarse en otras formas celulares presentes en el hipotálamo, como astrocitos y neuronas. La figura 88 representa la distribución de los diferentes subtipos de tanicitos (tanicitos $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ y $\beta 2$) a lo largo de la superficie ventricular.²⁴²

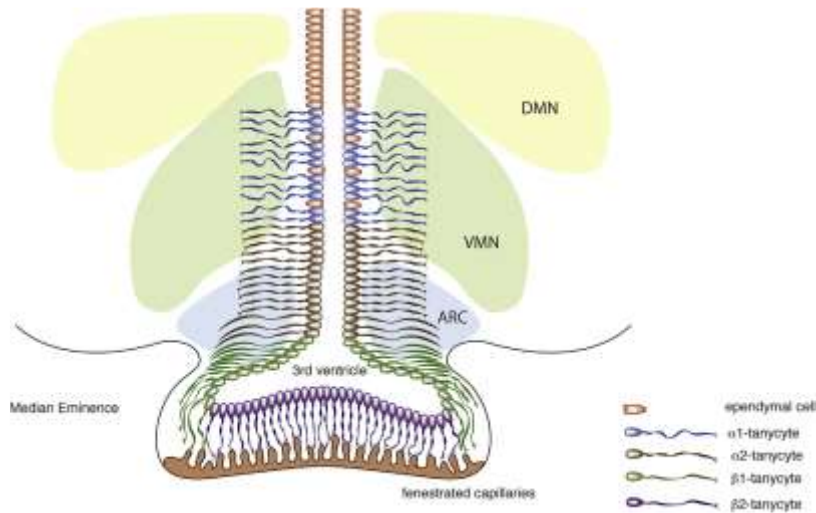


Figura 88

Distribución de los diferentes subtipos de tanicitos a lo largo de la superficie del tercer ventrículo. Aquí se ilustra la organización dorsoventral de tanicitos y células endodimales en relación con la eminencia media (EM). Los tanicitos $\beta 2$ son los más ventrales. Están en contacto con los capilares de la EM y el líquido cefalorraquídeo del tercer ventrículo, donde evitan la libre difusión de señales transmitidas por la sangre. Los tanicitos $\beta 1$ desempeñan la misma función de barrera para el núcleo arcuato (explicación más abajo). ARC = núcleo arcuato, VMN = núcleo ventromedial, DMN = núcleo dorsomedial.

La barrera hematoencefálica (BHE) permite que las moléculas que van por la sangre accedan al cerebro de forma limitada y regulada. La BHE se caracteriza por tener estrechas intersecciones entre células endoteliales, lo cual evita la libre difusión de moléculas por esta capa. Los órganos circunventriculares, incluyendo la EM, se definen como áreas en las que la BHE está interrumpida. Estos órganos se caracterizan por la presencia de tanicitos que están en contacto tanto con las células endoteliales como con los ventrículos cerebrales. En este lugar, los tanicitos funcionan como barreras ventriculares. En la EM, la función de barrera está limitada a los tanicitos $\beta 2$ ventrales, mientras que los $\beta 1$ restringen la difusión de las moléculas traídas por la sangre hacia el núcleo arcuato. La permeabilidad de la EM está modulada por situaciones fisiológicas cambiantes como, por ejemplo, el ayuno, que afecta a los tanicitos, lo cual demuestra que funcionan como sensores de glucosa. Como reacción al ayuno y a la consecuente bajada del nivel de glucosa en sangre, pueden inducir una mayor permeabilidad vascular. Los tanicitos son en parte responsables de regular la reacción del hipotálamo a la leptina. Incluyen una población de células madre neurales hipotalámicas, por lo que puede producirse neurogénesis y gliogénesis (figura 89).²⁴³

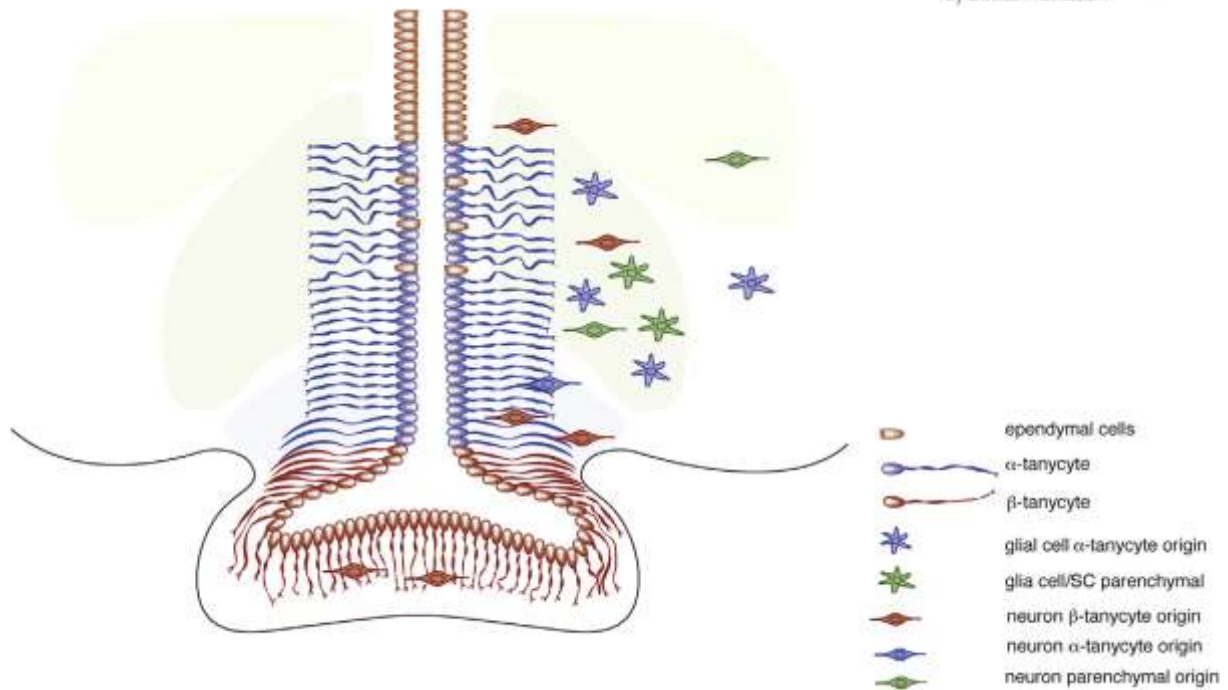


Figura 89

Células madre hipotalámicas y su descendencia. Los tanicitos β pueden generar neuronas que pueblan la EM y el hipotálamo mediobasal (HMB). Los tanicitos α generan en su mayoría astrocitos parenquimales y algunas neuronas poco comunes. Se supone que los tanicitos α también generan tanicitos β , lo que define a los primeros como células madre y a los segundos como células precursoras. Finalmente, se considera que los precursores parenquimales se encuentran en el HMB y que pueden convertirse en neuronas o células gliales.²⁴⁴

Las señales a las que reaccionan las células madre pueden ser endógenas: hormonas, factores de crecimiento o neurotrofinas. También pueden ser externas (por ejemplo, de la alimentación). Las neurotrofinas y los factores de crecimiento son reguladores positivos de la neurogénesis: el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) o el factor de crecimiento endotelial vascular hacen que ascienda la proliferación celular y/o estimulan la supervivencia o la diferenciación celular en el giro dentado (GD) del hipotálamo. Una gran variedad de hormonas también puede afectar a la neurogénesis: el estrógeno, la progesterona y la dehidroepiandrosterona estimulan la neurogénesis en el GD, mientras que los corticosteroides reducen la proliferación y diferenciación celular. Las hormonas peptídicas también pueden modificar la neurogénesis: la leptina favorece la proliferación celular en el GD, y la insulina estimula la diferenciación neuronal. Los péptidos intestinales pueden influir en la renovación celular: la ghrelina, que tiene un papel en la sensación de hambre, el péptido YY (implicado en la digestión) y la colecistoquinina (que influye en la descomposición de grasas y proteínas) pueden incrementar la proliferación celular en el GD, mientras que la ghrelina tiene un efecto positivo sobre todas las etapas de la neurogénesis en la zona subventricular. Los factores ambientales son agentes eficaces a la hora de regular la neurogénesis, y la alimentación tiene un importante papel en estas interacciones.¹³⁷

La neurogénesis es un proceso flexible sujeto a influencias positivas y negativas. Las moléculas y procesos proinflamatorios activan el factor nuclear kappa beta (NF- κ B) que induce la transcripción de citocinas proinflamatorias, mientras que, por el contrario, las moléculas antiinflamatorias incitan la renovación celular en el cerebro. Posiblemente, la microbiota intestinal tenga también influencia debido a su interacción directa con la alimentación y su comunicación con el cerebro a través del eje cerebro-intestinal. Recientes datos de pacientes obesos y no obesos han revelado que la microbiota intestinal y la microestructura del cerebro están asociados. En la figura 90 se representan las influencias sobre la neurogénesis y su frágil equilibrio.¹³⁸

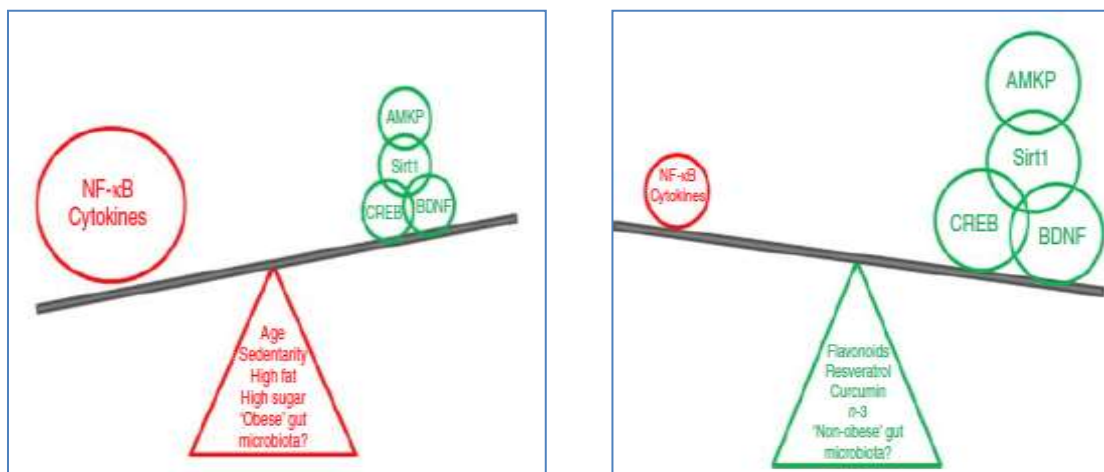


Figura 90 Influencia de factores ambientales sobre la neurogénesis

3.9.2 Reparación del hipotálamo

La regeneración de neuronas en el hipotálamo está muy relacionada con la ingesta de alimento y la leptina. Una dieta calórica y una deficiencia/resistencia de leptina provocan una menor regeneración y, por tanto, la degeneración del hipotálamo. Para restaurar la neurogénesis y la gliogénesis en el hipotálamo y, por tanto, regenerar y recuperar la funcionalidad del hipotálamo, es indispensable una intervención dietética. Como ya se ha mencionado, la dieta y la frecuencia de las comidas tienen un fuerte efecto inflamatorio para el hipotálamo. Por tanto, la intervención para regenerar esta región cerebral tiene que consistir en primer lugar en reducir el valor inflamatorio de la comida y en periodos de ayuno. Teniendo en cuenta que para la regeneración es necesario el descanso (entre 13 y 16 horas) y que el hipotálamo se regenera por la noche, durante el sueño, está indicado el ayuno nocturno. Y es necesario prestar atención a la calidad del sueño, porque el hipotálamo solo se regenera en su fase profunda. En consecuencia, además del ayuno nocturno también es necesaria una intervención sobre el biorritmo si está alterado. En el apartado 3.5.6 se habla del funcionamiento del reloj biológico. Ya se ha señalado cómo los ritmos circadianos regulan el ritmo de la presión sanguínea y que se puede apreciar su alteración en la medida del descenso nocturno de la presión arterial. La medida de la presión

sanguínea es, por consiguiente, un buen método para evaluar la alteración de los ritmos circadianos. Otro método es la medición de la temperatura corporal y los valores del cortisol. La temperatura corporal es indicativa de la melatonina, que la reduce. Por el contrario, el cortisol aumenta la temperatura corporal. Así pues, la temperatura corporal debería seguir la curva de la melatonina, como se ve en la figura 91.¹³⁹

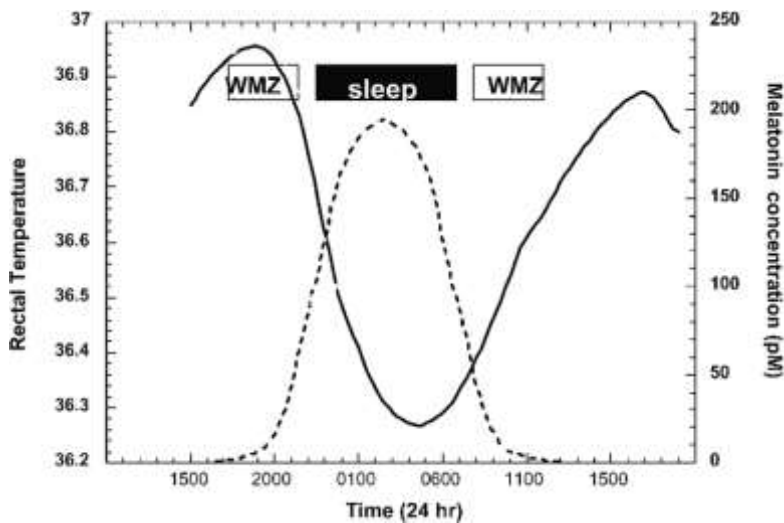


Figura 91

Representación gráfica del ritmo de la melatonina (línea punteada) y la temperatura corporal nuclear (línea continua) durante un periodo de 24 horas

Es importante comparar la curva de melatonina (temperatura corporal) de un día determinado con la curva de cortisol del día siguiente. La melatonina y el cortisol son antagonistas mutuos, es decir, se contrarrestan. El solape de las curvas produce disfunción del ritmo normal (figura 92).¹⁴⁰

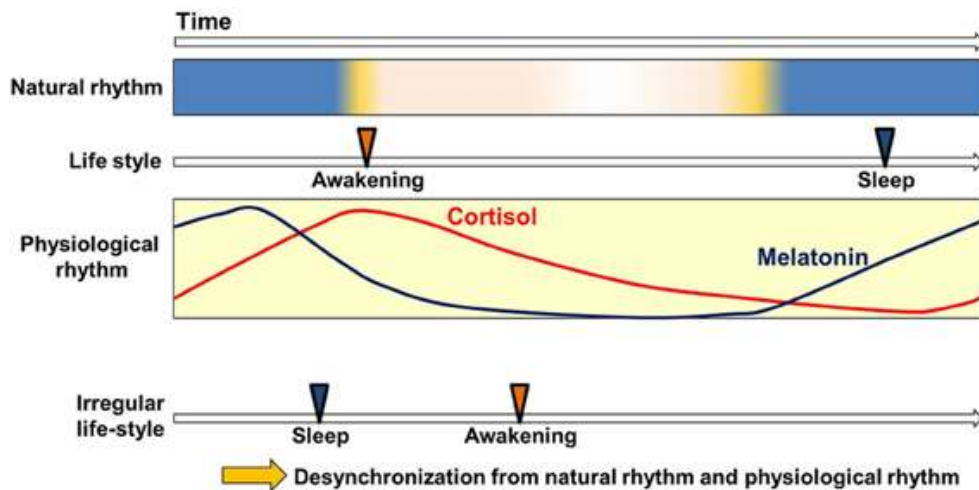


Figura 92

Variación circadiana de las funciones fisiológicas. Los estilos de vida irregulares desincronizan los ritmos fisiológicos.

Presión sanguínea como medida de los ritmos circadianos

- Modo de proceder
 - Mida la presión sanguínea en el brazo justo después de levantarse, en posición sentada, y repita tres veces la medición. La última es la que guía.
 - Mida la presión sanguínea a través del brazo justo antes de irse a la cama, en posición sentada, y repita tres veces la medición. La última es la que guía.
 - Calcule la presión sanguínea media y la capacidad de descenso nocturno de la PA (presión arterial) según los cálculos indicados en el apartado 3.5.6.
 - Repita esto varios días seguidos.

- Interpretación
 - o Un valor entre el 10% y el 20% es normal: el biorritmo no está desviado.
 - o Una valor por debajo del 10% indica un biorritmo retrasado.
 - o Una valor por encima del 20 % indica un biorritmo adelantado.
 - o Un valor negativo es un biorritmo totalmente invertido.

Temperatura corporal y niveles de cortisol como medida de los ritmos circadianos

- Modo de proceder
 - o Mida rectalmente la temperatura corporal cada dos horas durante 24 horas, empezando una mañana al despertarse.
 - o El día de la última medición de temperatura, mida el nivel de cortisol en saliva mediante un test específico, tomando muestras de saliva entre cuatro y cinco veces a lo largo del día.
 - o Haga una curva con los resultados.
- Interpretación
 - o La curva refleja el curso de la melatonina y el cortisol a lo largo de 24 horas.
 - o En un ritmo normal son alternos, como se ve en la figura 5. No se pueden dar los momentos exactos en los que hay que cumplir un valor determinado por la variación interpersonal de las horas de sueño/vigilia.
 - o Un retraso en el ritmo circadiano se puede apreciar en una curva de melatonina desplazada a la derecha con respecto al cortisol (la producción de melatonina se pone en marcha demasiado tarde).
 - o Un adelanto en el ritmo circadiano se reconoce por una curva de melatonina desplazada a la izquierda con respecto al cortisol (la producción de melatonina empieza demasiado pronto).

3.9.3 Intervenciones

Intervención en caso de retraso: adelantar el ritmo

Para adelantar el biorritmo, la intervención para personas con ritmo retrasado, es importante que la producción de melatonina se ponga en marcha antes. Proporcionar actividades tranquilas por la noche, una luz suave y evitar la exposición a la luz azul (pantallas), dado el caso con ayuda de unas gafas con filtro para este tipo de luz, permite crear unas circunstancias en las que la producción de melatonina se ponga bien en marcha. Además, durante un mes se administra un mínimo de 3 mg de melatonina a las 20:00. La melatonina adelanta el ritmo entre media hora y tres cuartos al día: después es necesario un periodo para consolidar la curva. Inversamente, por las mañanas es importante exponerse a mucha luz (si hace falta, con ayuda de un emisor de luz brillante). El ejercicio (deporte) tiene que hacerse por las mañanas, y en cualquier caso nunca por la tarde, porque el deporte produce precisamente un aumento del cortisol. Al hacer que la primera comida sea rica en triptófanos se puede conseguir que el triptófano se convierta en melatonina a lo largo del día. Por el contrario, la última comida tiene que ser rica en melatonina. Se debe evitar el alcohol por las tardes porque descompone la melatonina.

Intervención en caso de adelanto: retrasar el ritmo

Para retrasar el biorritmo se debe, por así decirlo, prolongar la noche, y durante una semana se administra melatonina (0,6 mg) al despertar. Esto no tiene un efecto somnífero, sino que retrasa el ritmo entre media hora y tres cuartos al día. Además, es importante mantener la luz por la mañana lo más suave posible y, en caso necesario, utilizar gafas anti luz azul. En este caso, se emplea una lámpara de luz brillante por la tarde, alrededor de las 18:00, para prolongar el día. Este ritmo también se consolida tras la primera semana con 3 mg de melatonina a las 20:00 durante un mes.

Adaptógenos sistémicos

Los adaptógenos son hierbas y otras sustancias naturales que aumentan la resistencia no específica contra el estrés agudo y crónico. Tienen un efecto de aumento del rendimiento, tanto a nivel mental como físico. Además, influyen en los procesos patológicos y de envejecimiento por su influencia sobre el estrés (crónico). Por este motivo, los adaptógenos son de amplia aplicación. Un adaptógeno es una sustancia que posee las siguientes características:

1. Aumenta la resistencia física no específica (general) contra los estresores de naturalezas dispares.

2. Equilibra mejor el cuerpo, independientemente del estado físico subyacente: ayuda a reforzar las funciones y sistemas de los órganos al conservar o restablecer la homeostasis.

3. Es inofensivo, no tiene efectos secundarios ni un efecto perturbador sobre las funciones fisiológicas normales.

Con los adaptógenos, un cuerpo sano puede tener un mejor rendimiento (mayores capacidad de aguante físico y resistencia al estrés, aumento de productividad, mejor resistencia frente a las infecciones, más energía), un cuerpo envejecido puede regenerarse mejor y tener a punto las funciones corporales (efecto antienviejecimiento, más vitalidad, mejor capacidad de adaptación), y un cuerpo enfermo puede recurrir mejor a su capacidad de autocuración (reducción de la presión sanguínea, sistema inmune más sano, mejor regulación glucémica, disminución de la actividad inflamatoria y del dolor, mejor estado de ánimo). Los adaptógenos tienen un efecto de amplio espectro, inespecífico, gradual y profundo. Además de tener unas características comunes, los adaptógenos tienen su propio carácter y, por tanto, su propia área de aplicación en cierta medida (véase la tabla 1).

Tabla 1 Aplicación de adaptógenos en la neuroinflamación

Hipotálamo	CRF	Curcumina
Hipófisis	ACTH	Berberina
Gl. suprarrenal	Cortisol	Ribes nigrum
Amígdala	CRF	Curcumina
Núcleos rafe	Serotonina	Hipérico, Griffonia
Hipocampo	GABA	Valeriana
		Melisa
Sustancia negra	Dopamina	Mucuna pruriens
Locus cerúleo	Noradrenalina	Salvia officinalis
		L-arginina
		Acetil-L-carnitina

Limitación de la ingesta de energía

Limitar un 20-40% la ingesta de energía a través de la alimentación tiene muchos beneficios para la salud y prolonga el tiempo de vida. Se supone que el mecanismo implicado está relacionado con una reducción del estrés oxidativo. En ratas y ratones se ha demostrado que limitar el número de comidas aumenta día a día en el cerebro la cantidad de neuronas nuevas en el GD. Esto se ha relacionado con niveles más altos de FNDC en el hipocampo.¹⁴¹

Intervenciones alimentarias

Los polifenoles son nutrientes que tienen un papel estimulante en la neurogénesis. Son conocidos por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Los flavonoides como el resveratrol y la curcumina pueden favorecer la proliferación celular en el hipocampo y tener un efecto neuroprotector que beneficia el crecimiento de las neuritas y la diferenciación neural (*in vitro*). También el DHA puede contribuir a mejorar la neurogénesis al estimular la proliferación y diferenciación celular. Además, interesan todas las intervenciones alimentarias antiinflamatorias, como el aumento de la ingesta de omega 3 y la reducción del número de comidas, porque inhibir las inflamaciones en todo el cuerpo influye en la reducción de la neuroinflamación.¹⁴²

Suplementación con aceite de pescado¹⁴³

Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 son componentes críticos de las membranas biológicas, y tienen papeles clave en la integridad, homeostasis, desarrollo y función de las células. Además, se ha demostrado que los ácidos grasos omega 3 poseen propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y neurotróficas. El aceite de pescado puede inhibir la síntesis local de diferentes citocinas en el cerebro modulando, entre otros, el NF- κ B. La regulación del NF- κ B tiene un papel clave en la lucha contra las enfermedades asociadas a la neuroinflamación. El tratamiento con aceite de pescado es eficaz a la hora de reprimir la neuroinflamación inducida por LPS.

Inhibidores de TNF¹⁴⁴

Para ser exhaustivos, en este momento se tratará brevemente la influencia del factor de necrosis tumoral (TNF) y el glutamato sobre la neuroinflamación. El TNF está muy extendido en el organismo, y posee numerosas funciones. Los niveles excesivos de TNF en el cerebro influyen en las enfermedades neurodegenerativas, en las

que las que la neuroinflamación tiene un papel protagonista. El glutamato es el aminoácido extracelular más frecuente en el cerebro y el neurotransmisor excitatorio fisiológico más importante. El glutamato del cerebro se forma en las microglías, los astrocitos y las neuronas mediante la conversión de glutamina realizada por la enzima glutaminasa, tras lo que se convierte en extracelular. Normalmente existe un equilibrio en la conversión de glutamina en glutamato y en la reabsorción de este último por parte de proteínas de reabsorción que inician el reciclaje del glutamato en glutamina. El TNF está asociado a la regulación del glutamato. Tanto un exceso como un déficit de TNF son perjudiciales. El TNF aumenta los niveles de glutamato, por un lado, intensificando el efecto de la glutaminasa y, por otro, inhibiendo las proteínas de reabsorción. Esto puede provocar un aumento desmedido del glutamato cerebral extracelular, volviéndolo tóxico y causando muerte celular y neuroinflamación.

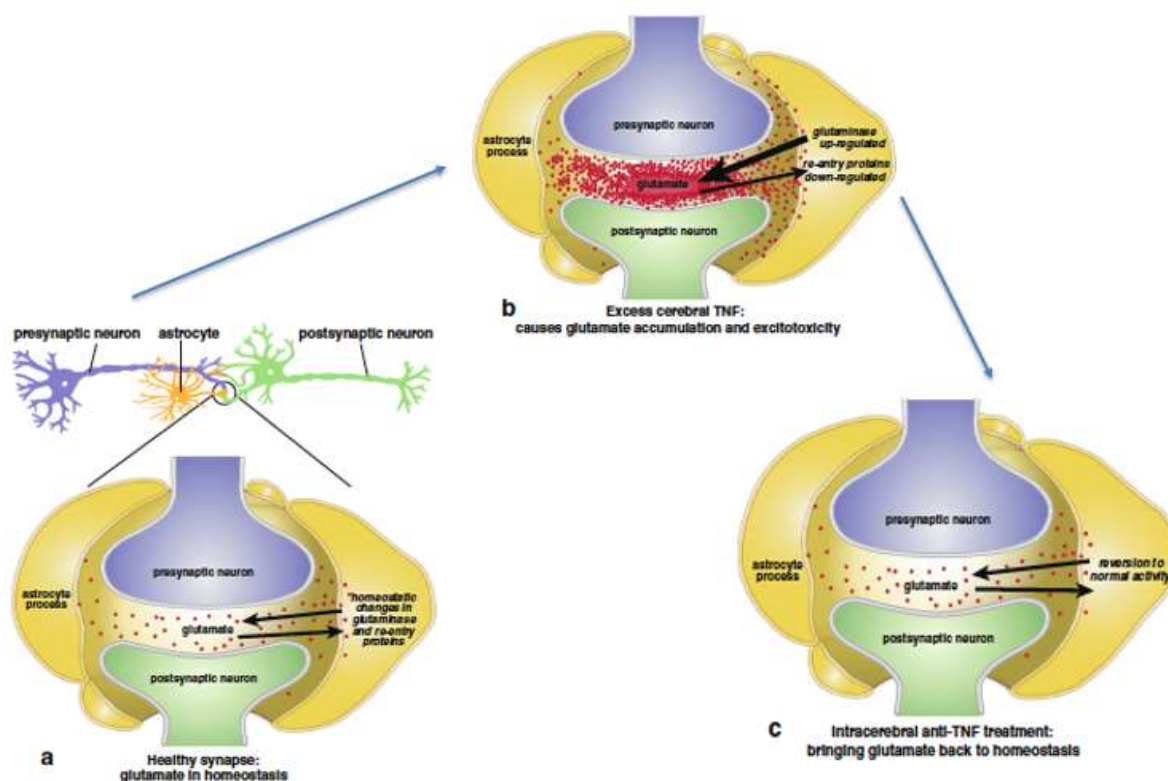


Figura 93

A. Sinapsis normal, en la que las variaciones fisiológicas del TNF controlan el nivel de glutamato en el espacio sináptico mediante la regulación de la actividad de la glutaminasa y las proteínas transportadoras de reabsorción.

B. Las altas concentraciones de TNF aumentan la glutaminasa e inhiben las proteínas transportadoras de reabsorción, lo que hace que el glutamato se eleve a niveles tóxicos.

C. El exceso de glutamato se extiende rápidamente por el espacio sináptico por la reducción de la glutaminasa y la regulación al alza de las proteínas transportadoras de reabsorción, con las consecuentes inhibición de los niveles de TNF y glutamato y reducción de la neuroinflamación. Este proceso tiene lugar tras el tratamiento con sustancias anti-TNF o inhibidores de TNF como los cannabinoides.

Los medicamentos anti-TNF específicos e inespecíficos como los cannabinoides tienen una efectividad compartida contra los niveles altos de TNF y glutamato en el cerebro. Se han identificado aproximadamente 90 fitocannabinoides (es decir, compuestos presentes en la planta), de los cuales los más investigados son el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD). El THC es un psicotrópico, por lo que está sometido a una legislación estricta. Por el contrario, el CBD no produce ningún cambio de comportamiento significativo y está mucho más estudiado. Los fitocannabinoides pueden atravesar la barrera hematoencefálica. Desde un punto de vista fisiológico, tienen propiedades como neurotransmisores y citocinas, así como hormonales. Se ha demostrado que tanto los endocannabinoides como el CBD son efectivos en las enfermedades neuroinflamatorias que traen consigo excesivos niveles cerebrales de TNF. Así pues, no es de extrañar que los cannabinoides, sintéticos, endógenos o de origen vegetal, hayan demostrado ser sustancias anti-TNF. Reducen la producción de TNF al disminuir los estímulos fisiológicos para la secreción de esta sustancia, regulando así los niveles y el funcionamiento del glutamato cerebral. También la palmitoiletanolamida (PEA), un ácido graso

endógeno con propiedades antiinflamatorias y analgésicas, es un potente inhibidor de los mecanismos que conducen a la neuroinflamación y puede ser utilizada como un buen análogo de la TNF- α . La neuroinflamación se caracteriza, entre otros, por la activación de los mastocitos, y la PEA modula esta a la baja. También regula el comportamiento de las células gliales. La PEA, administrada como suplemento (1200 mg al día), reduce así significativamente las inflamaciones y el dolor asociado a ellas.¹⁴⁵

Resumen de intervenciones

En resumen, las intervenciones para reparar la inflamación hipotalámica comprenden lo siguiente:

1. Ayuno nocturno durante entre 13 y 16 horas
2. Limitación del valor energético de la alimentación (menor valor calórico), limitación de la fructosa y de la grasa en cada comida
3. Restablecimiento (adelantamiento o retraso) del biorritmo
4. Inhibidores de prostaglandina E2 (inhibidores de COX2), como la vitamina E
5. Una combinación de nutrientes reparadores del hipotálamo: extractos de *Grifola frondosa* (maitake), *Hypericum perforatum* (hipérico), *Cimicifuga racemosa* (cimífuga), *Vitex agnus-castus* (sauzgatillo)
6. Ejercicio en ayunas (véase el capítulo 2)
7. Suplementación con aceite de pescado

3.9.4 La vida intermitente como intervención definitiva¹⁴⁶

La intervención definitiva para sincronizar todos los ejes es la vida intermitente. Durante la evolución nunca ha habido normostasis, esto es, un entorno que siempre permanece prácticamente igual. Los seres humanos han evolucionado a través de diversos factores de presión evolutiva. El entorno vital y sus desafíos hicieron posibles y necesarias toda clase de adaptaciones y el desarrollo de nuevos órganos y estrategias. El clima (frío, calor), las catástrofes naturales, las hambrunas, la sequía, las infecciones y la violencia (factores ambientales) eran las principales causas de muerte. Finalmente, todos estos factores conducen por el mismo último camino hacia el fallo multiorgánico por falta de agua, glucosa, sodio y/u oxígeno en combinación con oxidación aguda o crónica de los tejidos y órganos afectados. Por eso, todas las estrategias/mecanismos intrínsecos que han evolucionado para evitar el fallo multiorgánico activan las rutas que aumentan la presencia de H₂O, O₂, Na y glucosa en el torrente sanguíneo y se los proporcionan al cerebro y otros órganos y sistemas esenciales. Al mismo tiempo, se activa un sistema "vital" para evitar la citotoxicidad (toxicidad de la célula), reducir la actividad inflamatoria, desactivar las toxinas y reducir los radicales libres a H₂O y O₂, volviéndolos inocuos. Este sistema no solo protege de la muerte, sino también de los posibles daños irreparables causados por los factores de presión ambientales. Gracias a su mayor inteligencia, el ser humano finalmente ha conseguido eliminar todos los factores de presión del entorno que le han formado hasta convertirle en lo que es ahora. La cuestión es a qué precio: viviendo en una normostasis, los sistemas protectores ya no se ven estimulados. Mientras que para nuestros ancestros las principales causas de muerte eran el frío, el calor, el hambre y las infecciones recurrentes, la exposición a un frío y calor ligeros, cortos periodos de ayuno y consumo regular de pequeñas cantidades de nutrientes "tóxicos" ha dado como resultados unos desencadenantes hormonales que precisamente han hecho más robusto al sistema físico. Inversamente, la ausencia crónica de factores de estrés leves han hecho al ser humano moderno del siglo XXI menos resistente frente a los desafíos tóxicos, aumentando la tendencia a sufrir enfermedades del bienestar. En último término todo gira en torno a la hormesis. La hormesis se refiere a las reacciones adaptativas evolutivamente conservadas de cualquier organismo vivo ante desafíos leves de carácter ecológico, nutricional e incluso voluntario que modifican la tolerancia del sistema con respecto a más factores de estrés peligrosos. Los desencadenantes horméticos, también denominados hormetinas, estimulan varios efectos a nivel celular y sistémico. Así pues, los desencadenantes horméticos ayudan a mantener fuerte al sistema o volverlo a fortalecer. La consecuencia es que los sistemas y procesos vuelven a encontrar su equilibrio natural y sincronizan los ejes en lugar de desincronizarlos. Los desencadenantes leves pueden restablecer al menos en parte la disfunción fisiológica y metabólica. La vida intermitente no es ni más ni menos que la administración de estímulos horméticos con el objetivo de reencontrar el equilibrio y robustez naturales del sistema. Los estímulos horméticos se componen de una combinación de:

- Sentado intermitente
- Ayuno intermitente
- Comida intermitente
- Frío intermitente

- Calor intermitente
- Bebida intermitente
- Hipoxia intermitente
- Hipercapnia intermitente

Para saber más sobre el efecto de estas intervenciones sobre la salud, remitimos aquí a una publicación muy reciente (2018) de Pruimboom y Muskiet (Pruimboom L, Muskiet FAJ, Intermittent living; the use of ancient challenges as a vaccine against the deleterious effects of modern life - A hypothesis). Med Hypotheses. 2018 Nov;120:28-42). En el capítulo 17 se profundiza en la aplicación de la vida intermitente en la práctica y en el desarrollo de un programa de vida intermitente como terapia.

Resumen

El estrés, es decir, la alteración de la homeostasis, tiene un papel central en la activación de varios sistemas físicos (sistema nervioso simpático, eje HHA, RAAS, eje HPT), lo cual produce una redistribución energética para eliminar el estresor y restablecer la homeostasis. Este estresor puede ser de diferentes naturalezas: tanto los factores psíquicos como los ambientales y las amenazas físicas pueden causar estrés. Toda reacción de estrés activa el sistema inmune, lo cual será tratado ampliamente en el siguiente capítulo. El estrés es fisiológico siempre que sea de corta duración, pero se convierte en patológico cuando se vuelve crónico. Las consecuencias del estrés crónico, la desincronización, la apertura de las barreras del cuerpo, la endotoxemia y la inflamación, producen en última instancia neuroinflamación y la aparición de enfermedad. La intervención definitiva para resolver la desincronización es la vida intermitente.

En este capítulo ya se ha mencionado varias veces al sistema inmune. En el siguiente se profundizará más en este tema.

-
- ¹ E.Ch. Wolters, H.J. Groenewegen, Neurologie, Structuur, functie en dysfunctie van het zenuwstelsel, derde druk, 2004
 - ² L.D. Fricker, Neuropeptides and Other Bioactive Peptides: From Discovery to Function, 2012
 - ³ L.D. Fricker, Neuropeptides and Other Bioactive Peptides: From Discovery to Function, 2012
 - ⁴ Door Jobvdvoort - Eigen werk, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=10586356>
 - ⁵ <https://www.slideshare.net/BiologieUU/hoofdstuk-11-deel-1-presentation>
 - ⁶ Even. Insects 2012, 3, 1271-1298;
 - ⁷ Boyce. Development and Psychopathology 17 ~2005!, 271-301
 - ⁸ Boyce. Development and Psychopathology 17 ~2005!, 271-301
 - ⁹ Eisenberger. nature neuroscience VOLUME 15 | NUMBER 5 | MAY 2012
 - ¹⁰ McEwen et al, Journal of Endocrinology (2015) 226, T67-T83
 - ¹¹ Front Immunol. 2015 May 15;6:223. doi: 10.3389/fimmu.2015.00223. eCollection 2015. Stress induces endotoxemia and low-grade inflammation by increasing barrier permeability. de Punder K, Pruimboom L.
 - ¹² Sternberg E. Nature 2006
 - ¹³ Rohleder et al 2001
 - ¹⁴ Sternberg E. Nature 2006
 - ¹⁵ Payne. February2015 Frontiers in psychology
 - ¹⁶ Payne. February2015 Frontiers in psychology
 - ¹⁷ Payne. February2015 Frontiers in psychology
 - ¹⁸ Payne. February2015 Frontiers in psychology
 - ¹⁹ M.W. Hale et al. / Pharmacology & Therapeutics 137 (2013) 108-118
 - ²⁰ M.W. Hale et al. / Pharmacology & Therapeutics 137 (2013) 108-118
 - ²¹ M.W. Hale et al. / Pharmacology & Therapeutics 137 (2013) 108-118
 - ²² D.A. Ciraulo and R.I. Shader (eds.), Pharmacotherapy of Depression, DOI 10.1007/978-1-60327-435-7_1, © Springer Science+Business Media, LLC 2011
 - ²³ Collier. Nutrition in Clinical Practice 23:3-15, February 2008
 - ²⁴ Collier. Nutrition in Clinical Practice 23:3-15, February 2008
 - ²⁵ Rabasa. Current Opinion in Behavioral Sciences 2016, 9:71-77
 - ²⁶ M.V. Thoma et al. / Biological Psychology 91 (2012) 342- 348

- 27 Smeets, Psychoneuroendocrinology (2012) 37, 1998—2008
- 28 Smeets, Psychoneuroendocrinology (2012) 37, 1998—2008
- 29 Smeets, Psychoneuroendocrinology (2012) 37, 1998—2008
- 30 Allen, A.P., et al., The Trier Social Stress Test: Principles and practice, Neurobiology of Stress (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.11.001>
- 31 Allen, A.P., et al., The Trier Social Stress Test: Principles and practice, Neurobiology of Stress (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.11.001>
- 32 Smeets, Psychoneuroendocrinology (2012) 37, 1998—2008
- 33 Epel. Frontiers in Neuroendocrinology 49 (2018) 146–169
- 34 Herman. Frontiers in Behavioral Neuroscience 2013
- 35 Herman. Frontiers in Behavioral Neuroscience 2013
- 36 A. Peters et al. / Progress in Neurobiology 156 (2017) 164–188
- 37 A. Peters et al. / Progress in Neurobiology 156 (2017) 164–188
- 38 Peters, A. y McEwen B.S., Stress habituation, body shape and cardiovascular mortality, Neuroscience and Biobehavioral Reviews 56 (2015) 139–150
- 39 Peters, A. y McEwen B.S., Stress habituation, body shape and cardiovascular mortality, Neuroscience and Biobehavioral Reviews 56 (2015) 139–150
- 40 Peters, A. y McEwen B.S., Stress habituation, body shape and cardiovascular mortality, Neuroscience and Biobehavioral Reviews 56 (2015) 139–150
- 41 Dhabhar. Psychoneuroendocrinology (2012) 37, 1345—1368
- 42 By A. Rad (me) [GFDL (<http://www.gnu.org/copyleft/fdl.html>) or CC-BY-SA-3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>)], from Wikimedia Commons
- 43 Pan. Int. J. Mol. Sci. 2013, 14, 21071-21086
- 44 de Kloet AD Endocrinology, 150, 2531-2536, 2009. PMID: 19372200
- 153 Murgatroyd. Stress, November 2011; 14(6): 581–589
- 154 Goncharova ND (2013) Stress responsiveness of the hypothalamic-pituitary–adrenal axis: age-related features of the vasopressinergic regulation. Front. Endocrinol. 4:26.
- 155 Renard. Dev Neurosci 2010;32:71–80
- 156 https://nn.wikipedia.org/wiki/Fil:Blausen_0592_KidneyAnatomy_01.png
- 157 By CNX OpenStax - http://cnx.org/contents/GFy_h8cu@10.53:rZudN6XP@2/Introduction, CC BY 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=49935734>
- 158 Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M., Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. Diabetes Care. 2001 Feb;24(2):382-91.
- 159 Straub J Mol Med (2012) 90:523–534
- 160 Ferrannini, E. & Solini, A. (2012) SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects Nat. Rev. Endocrinol. doi:10.1038/nrendo.2011.243
- 161 Duggan. JAMA, June 2, 2004—Vol 291, No. 21
- 162 Wiig. J Clin Invest. 2013;123(7):2803–2815
- 163 Muller S, Quast T, Schroder A, Hucke S, Klotz L, et al. (2013) Salt-Dependent Chemotaxis of Macrophages. PLoS ONE 8(9): e73439.
- 164 Krane Biologist (2003) 50 (2)
- 165 Verbalis. J Am Soc Nephrol 18: 3056–3059, 2007
- 166 Bourque nature reviews | neuroscience volume 9 | july 2008
- 167 Krane Biologist (2003) 50 (2)
- 168 J Am Soc Nephrol 17: 1820–1832, 2006
- 169 J Am Soc Nephrol 17: 1820–1832, 2006
- 170 Maeda et al. November 2008 vol 4 no 11 nature clinical practice Endocrinology & Metabolism
- 171 PNAS August 2, 2005 vol. 102 no. 31 10993–10998
- 172 Frühbeck.. Trends in Pharmacological Sciences Vol.27 No.7 July 2006
- 173 L. Pruimboom, F.A.J. Muskiet Medical Hypotheses 120 (2018) 28–42
- 174 Pharmacol Biochem Behav. 2010 November ; 97(1): 47–54.
- 175 Endocrinology 151:4736–4744, 2010
- 176 L. Pruimboom, F.A.J. Muskiet Medical Hypotheses 120 (2018) 28–42
- 177 Takeda. Journal of Cardiology(2011) 57, 249—256
- 178 Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. Chronobiol Int 2010;27:1629—51.
- 179 Lars Klieverik, Andries Kalsbeek, Eric Fliers, Autonomic innervation of the thyroid gland and its functional implications HOT THYROIDOLOGY (www.hotthyroidology.com), December, No 1, 2005.
- 180 Crockford, S.J., Comparative Biochemistry and Physiology Part A 135 (2003) 105–129
- 181 Crockford, S.J., Comparative Biochemistry and Physiology Part A 135 (2003) 105–129
- 182 J.S. Flier et al, The Journal of Clinical Investigation | April 2000 | Volume 105 | Number 7
- 183 Senese R, de Lange P, Petito G, Moreno M, Goglia F and Lanni A (2018) 3,5-Diiodothyronine: A Novel Thyroid Hormone Metabolite and Potent Modulator of Energy Metabolism. Front. Endocrinol. 9:47
- 184 Crockford, S.J., Comparative Biochemistry and Physiology Part A 135 (2003) 105–129
- 185 Gan, Progress in brain research 2010
- 186 Russell. J Clin Endocrinol Metab 93: 2300–2306, 2008

- ¹⁸⁷ Flamant F, Baxter JD, Forrest D, Refetoff S, Samuels H, Scanlan TS, Vennstrom B, Samarut J (2006). "International Union of Pharmacology. LIX. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: thyroid hormone receptors". *Pharmacol Rev.* 58 (4): 705–11
- ¹⁸⁸ Boelaert. *Journal of Endocrinology* (2005) 187, 1–15
- ¹⁸⁹ Venturi, S. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTHROPOLOGY* Vol. 29 - n.1-2 (1-12) - 2014
- ¹⁹⁰ Crockford, S. J. Evolutionary roots of iodine and thyroid hormones in cell–cell signaling. *Integrative and Comparative Biology* 49, 155 (2009).
- ¹⁹¹ Cunnane S.C., Survival of the fattest, the key to human brain evolution, 2005
- ¹⁹² Cunnane & Stewart, Human Brain Evolution, The influence of freshwater and marine food resources, 2010
- ¹⁹³ Crockford, S.J., *Comparative Biochemistry and Physiology Part A* 135 (2003) 105–129
- ¹⁹⁴ Klein JR 2006 The immune system as a regulator of thyroid hormone activity. *Experimental Biology and Medicine* 231 229–236.
- ¹⁹⁵ Schaefer. *FASEB J.* 25, 29–34 (2011).
- ¹⁹⁶ Klein. *Frontiers in immunology.* April 2014 | Volume 5 | Article 155
- ¹⁹⁷ Schaefer. *FASEB J.* 25, 29–34 (2011).
- ¹⁹⁸ Montufar-Solis D, Klein JR (2016) Splenic Leukocytes Traffic to the Thyroid and Produce a Novel TSH β Isoform during Acute *Listeria monocytogenes* Infection in Mice. *PLoS ONE* 11(1):
- ¹⁹⁹ Schaefer. *FASEB J.* 25, 29–34 (2011).
- ²⁰⁰ Eleftheriou et al, Prevalence of Anti-Neu5Gc Antibodies in Patients with Hypothyroidism, Hindawi Publishing Corporation *BioMed Research International* Volume 2014, Article ID 963230
- ²⁰¹ Lee. *Medicine* Volume 95, Number 14, April 2016
- ²⁰² Hulbert, AJ, Thyroid hormones and their effects: a new perspective, *Biological Reviews*, 75, 2000, 519-631.
- ²⁰³ Spiga. *Compr Physiol* 4:1273-1298, 2014
- ²⁰⁴ Christoph Dodt et al. *Hypertension.* 1997;30:71-76
- ²⁰⁵ Pruimboom, L. (2017). The multiple faces of the human immune system: Modern life causes low-grade inflammation and thereby provokes conflict between the selfish immune system and the selfish brain
[Groningen]: Rijksuniversiteit Groningen
- ²⁰⁶ Payne. February 2015 *Frontiers in psychology*
- ²⁰⁷ Payne. February 2015 *Frontiers in psychology*
- ²⁰⁸ Drake, A. J., Tang, J. I., & Nyirenda, M. J. (2007). Mechanisms underlying the role of glucocorticoids in the early life programming of adult disease. *Clinical Science* (London, England : 1979), 113(5), 219-32.
- ²⁰⁹ Drake, A. J., Tang, J. I., & Nyirenda, M. J. (2007). Mechanisms underlying the role of glucocorticoids in the early life programming of adult disease. *Clinical Science* (London, England : 1979), 113(5), 219-32.
- ²¹⁰ Welberg: Chronic maternal stress inhibits the capacity to up-regulate placental 11-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity *Journal of Endocrinology* (2005) 186, R7–R12
- ²¹¹ Cottrell, E. C. & Seckl, J. R. (2009). Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 3, 19.
- ²¹² Cottrell, E. C. & Seckl, J. R. (2009). Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 3, 19.
- ²¹³ Yang, K., Julan, L., Rubio, F., Sharma, A., & Guan, H. (2006). Cadmium reduces 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity and expression in human placental trophoblast cells. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 290(1), E135-E142.
- ²¹⁴ Hardy, D. B. & Yang, K. (2002). The expression of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 is induced during trophoblast differentiation: Effects of hypoxia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(8), 3696-701.
- ²¹⁵ Phillips, D. I. & Jones, A. (2006). Fetal programming of autonomic and HPA function: Do people who were small babies have enhanced stress responses? *The Journal of Physiology*, 572(Pt 1), 45-50.

²¹⁶ Stocker, C. J., Arch, J. R. S., & Cawthorne, M. A. (2005). Fetal origins of insulin resistance and obesity. *Proceedings of the Nutrition Society*, 64(02), 143-151.

²¹⁷ de Punder K y Pruimboom L (2015) Stress induces endotoxemia and low-grade inflammation by increasing barrier permeability. *Front. Immunol.* 6:223. doi: 10.3389/fimmu.2015.00223

²¹⁸ de Punder K y Pruimboom L (2015) Stress induces endotoxemia and low-grade inflammation by increasing barrier permeability. *Front. Immunol.* 6:223. doi: 10.3389/fimmu.2015.00223

²¹⁹ Calder. *Ageing Research Reviews* 40 (2017) 95–119

²²⁰ Kell. *Integr. Biol.*, 2015,7, 1339

²²¹ Watson, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 68 (2016) 134–147

²²² Tessmar. *Cell* 129, 1389–1400, 29 de junio de 2007

²²³ Graebner AK, Iyer M y Carter ME (2015) Understanding how discrete populations of hypothalamic neurons orchestrate complicated behavioral states. *Front. Syst. Neurosci.* 9:111.

²²⁴ Graebner AK, Iyer M y Carter ME (2015) Understanding how discrete populations of hypothalamic neurons orchestrate complicated behavioral states. *Front. Syst. Neurosci.* 9:111.

²²⁵ Graebner AK, Iyer M y Carter ME (2015) Understanding how discrete populations of hypothalamic neurons orchestrate complicated behavioral states. *Front. Syst. Neurosci.* 9:111.

²²⁶ Karnani. *Neuron* 72, 616–629, 17 de noviembre de 2011

²²⁷ Claudio Perez-Leighton, Morgan R. Little, Martha Grace, Charles Billington, Catherine M. Kotz, Orexin signaling in rostral lateral hypothalamus and nucleus accumbens shell in the control of spontaneous physical activity in high- and low-activity rats, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2017 Mar 1; 312(3): R338–R346.

²²⁸ H.C. Cesar, L.P. Pisani / *Journal of Nutritional Biochemistry* 42 (2017) 1–6

²²⁹ Rizzoti, K., Lovell-Badge, R., Pivotal role of median eminence tanycytes for hypothalamic function and neurogenesis, *Molecular and Cellular Endocrinology* (2016)

²³⁰ Xanthos. *NATURE REVIEWS | NEUROSCIENCE VOLUME 15 | ENERO DE 2014*

²³¹ Pimentel. *Molecular and Cellular Endocrinology* 397 (2014) 15–22

²³² Pimentel. *Molecular and Cellular Endocrinology* 397 (2014) 15–22

²³³ Git. *obesity reviews* (2015) 16, 207–224

²³⁴ H.C. Cesar, L.P. Pisani / *Journal of Nutritional Biochemistry* 42 (2016) 1–6

²³⁵ Git. *obesity reviews* (2015) 16, 207–224

²³⁶ Pruimboom, Raison, Muskiet, *Behavioural Neurology Volume 2015*, Article ID 569869

²³⁷ P S Dalvi High-fat induces acute and chronic inflammation in the hypothalamus: Effect of HFD, palmitate and TNF-α on appetite-regulating NPY neurons, *International Journal of Obesity* accepted article preview 24 de octubre de 2016

²³⁸ Pruimboom, Raison, Muskiet, *Behavioural Neurology Volume 2015*, Article ID 569869

²³⁹ McColl et al. *Journal of Neuroinflammation* (2016) 13:102

²⁴⁰ Fuggle NR, Howe FA, Allen RL and Sofat N (2014) New insights into the impact of neuro-inflammation in rheumatoid arthritis. *Front. Neurosci.* 8:357.

²⁴¹ Serrats. *Neuron*. 14 de enero de 2010; 65(1): 94–106.

²⁴² Rizzoti, K., Lovell-Badge, R., Pivotal role of median eminence tanycytes for hypothalamic function and neurogenesis, *Molecular and Cellular Endocrinology* (2016)

²⁴³ Rizzoti, K., Lovell-Badge, R., Pivotal role of median eminence tanycytes for hypothalamic function and neurogenesis, *Molecular and Cellular Endocrinology* (2016)

²⁴⁴ Rizzoti, K., Lovell-Badge, R., Pivotal role of median eminence tanycytes for hypothalamic function and neurogenesis, *Molecular and Cellular Endocrinology* (2016)

¹³⁷ Heberden, *Nutrition Research Reviews*, 2016, page 1 of 9

¹³⁸ Heberden, *Nutrition Research Reviews*, 2016, page 1 of 9

-
- ¹³⁹ L. C. Lack and H. R. Wright, Chronobiology of sleep in human, Cell. Mol. Life Sci. 64 (2007) 1205 – 1215
- ¹⁴⁰ Sato et al, Front. Physiol., 20 January 2014
- ¹⁴¹ Heberden, Nutrition Research Reviews, 2016, page 1 of 9
- ¹⁴² Heberden, Nutrition Research Reviews, 2016, page 1 of 9
- ¹⁴³ Zhe Shi et al, Fish Oil Prevents Lipopolysaccharide-Induced Depressive-Like Behavior by Inhibiting Neuroinflammation, Mol Neurobiol
- ¹⁴⁴ Clark and Vissel Journal of Neuroinflammation (2016) 13:236
- ¹⁴⁵ Paladini A. et al, Palmitoylethanolamide, a Special Food for Medical Purposes, in the Treatment of Chronic Pain: A Pooled Data Meta-analysis, Pain physician · January 2016
- ¹⁴⁶ Pruimboom L, Muskiet FAJ, Intermittent living; the use of ancient challenges as a vaccine against the deleterious effects of modern life - A hypothesis. Med Hypotheses. 2018 Nov;120:28-42. doi: 10.1016/j.mehy.2018.08.002. Epub 2018 Aug 9.