

Estrés y **cortisol**:

implicaciones en la

memoria y el SUEÑO

Celso Enrique **Cortés Romero**

Un organismo complejo basa su normalidad en la comunicación y sincronización funcional de los sistemas nervioso, endocrino e inmune, brindándole la capacidad para responder de manera adecuada a un medio cambiante.

La comunicación entre células dentro de una misma región (tejido) y entre diversas áreas del cuerpo (sistemas) se realiza gracias a la participación de mensajeros químicos que envían señales de distintos órganos y tejidos para generar una respuesta coordinada y precisa cuyo fin es mantener la homeostasis (equilibrio interno). Un mensajero químico ejerce sus acciones a través de receptores específicos localizados en la membrana plasmática o en el interior de una célula. Los efectos del ligando (mensajero químico), dependen de la estructura del receptor y de su acople a otras moléculas.

De lo anterior surge la consideración de que la falta o exceso de algún ligando, por causas genéticas y/o ambientales, predispongan a un desequilibrio que conlleve al desarrollo de alguna enfermedad. El ritmo impuesto a la vida diaria en las ciudades del mundo moderno ha ocasionado un nivel de actividad o inactividad física y mental, generando una epidemia mundial de estrés.

El término estrés fue acuñado por Hans Selye en 1936, quien lo definió como una respuesta no específica del cuerpo originada ante una situación de cambio.



Selye observó que los animales de laboratorio sometidos de manera aguda a diferentes estímulos físicos de carácter nocivo experimentaban alteraciones patológicas comunes tales como ulceraciones gástricas, reducción del tejido linfoide e hipertrofia de las glándulas adrenales.¹

El concepto de estrés puede entenderse entonces como el conjunto de experiencias o factores que amenazan la estabilidad emocional y/o física de un individuo. Así mismo, los mecanismos de los cuales el organismo se vale para responder a situaciones adversas (agudas o crónicas) y mantener o recuperar el equilibrio interno se denomina *alostasis*. Cuando ocurre un aumento en los niveles de estrés y la *alostasis* es ineficiente o insuficiente se dice que hay una sobrecarga *alostática*, que por último se traduce en un estado patológico.²

COORDINACIÓN DE SISTEMAS: EJE NEUROENDOCRINO

El eje neuroendocrino es un sistema de señales químicas que regulan la secreción de una amplia variedad de hormonas a través de bucles de retroalimentación positiva y/o negativa. Las estructuras nerviosas y endocrinas que constituyen el eje, y están relacionadas con la respuesta a factores amenazantes (estresantes) comprenden al hipotálamo, la glándula pituitaria o hipófisis y las glándulas suprarrenales (eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenales: eje H-H-A).³

¿Cómo funciona? Imagine un sobresalto emocional quizá provocado por un sonido estrepitoso o bien por el ataque de un perro furioso. En ese mismo instante se experimentará una respuesta de alarma correlacionada con la secreción desde el hipotálamo (específicamente del núcleo paraventricular, NPV) de la hormona liberadora de corticotropina (CRH, por sus siglas en inglés) que a su vez favorece en la hipófisis anterior la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Esta última estimula a las glándulas suprarrenales para que segreguen a la circulación sanguínea cortisol, una hormona necesaria para la respuesta del organismo al estrés. Si el estímulo perdura el organismo entra en una etapa de resistencia, pero si el factor desencadenante se vuelve crónico, por ejemplo la pérdida de trabajo, vendrá una fase de agotamiento que se traduciría en trastornos somáticos o psiquiátricos.³

En adición a las estructuras del eje H-H-A existen otras áreas cerebrales con capacidad de modular directamente el eje neuroendocrino, tal es el caso del *locus coeruleus*, el cual al ser estimulado por CRH libera norepinefrina para activar de manera recíproca al hipotálamo y favorecer la subsecuente secreción de una mayor cantidad de CRH. Así también la influencia del hipocampo y la amígdala sobre el hipotálamo tendrá una repercusión en la forma como el eje H-H-A responda y promueva la adaptación del organismo ante un evento estresante.⁴

CORTISOL

La hormona cortisol es el principal glucocorticoide en humanos y su contraparte en roedores es la corticosterona; ambos son sintetizados a partir del colesterol

en células de la corteza adrenal. En individuos saludables la secreción de cortisol es de 10 a 20 mg diarios y está bajo el control de un ritmo circadiano (mediado por la actividad del núcleo supraquiasmático). La concentración sérica de cortisol es cambiante y presenta un máximo en las primeras horas del día y un punto más bajo hacia la medianoche. Sin embargo, la liberación de cortisol puede ocurrir en respuesta a una desestabilización física o emocional y de ese modo escapar en cualquier momento del control circadiano.

Las acciones del cortisol son mediadas por los receptores glucocorticoide (GR) y mineralocorticoide (MR), ambos pertenecientes a una superfamilia de receptores nucleares relacionados con la regulación de la transcripción de genes. El MR tiene una alta afinidad (Kd: 0.5-2 nM*) por cortisol, corticosterona y por el mineralocorticoide aldosterona. Su distribución en el organismo es discreta, pero ocupa áreas de suma importancia en procesos homeostáticos y cognitivos, tales como riñón, hipocampo, corteza entorrinal e hipotálamo. Por su parte el GR presenta una baja afinidad (Kd: 10-20 nM) por cortisol y corticosterona. Los GRs están ampliamente distribuidos en el cuerpo y la activación de los mismos depende de manera directa de la concentración de ligando. Por lo tanto, los MRs median los efectos de cortisol a concentraciones bajas y cuando los niveles de la hormona aumentan, como ocurre durante el estrés, los GRs son ocupados para mediar los efectos biológicos del cortisol.⁴

En general, ambos tipos de receptores a cortisol constan de tres dominios funcionales; un dominio N-terminal que facilita la actividad transcripcional; un dominio de unión al elemento de respuesta del DNA que se une a una secuencia específica del genoma lo cual promueve o inhibe la producción de ciertos tipos de proteínas encargadas de llevar a cabo la respuesta al estrés; y un dominio de unión al ligando localizado en el C-terminal que reconoce a la hormona.

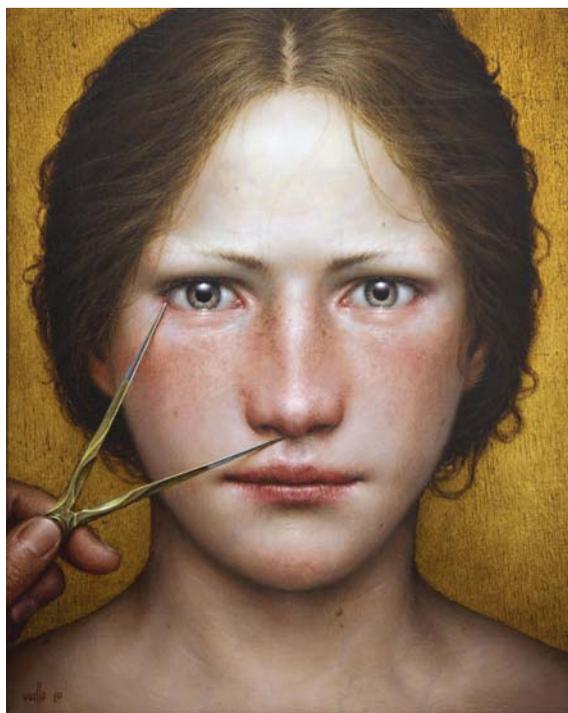
En el citoplasma ambos tipos de receptores forman complejos multiproteicos que incluyen a las proteínas de choque térmico hsp90 y hsp70 cuya función es conservar al receptor en una conformación ideal para su unión con el ligando. Una vez que la hormona se une

al receptor, en este último ocurre un cambio conformacional mediante el cual se separa de las proteínas de choque térmico y queda expuesto el dominio de unión a DNA; a continuación los receptores pueden homodimerizarse o heterodimerizarse para después unirse a elementos de respuesta a glucocorticoides del DNA de la célula diana; seguido a esto se da el reclutamiento de coactivadores o correpresores que favorecerá o inhibirá la transcripción génica. Algunos monómeros de receptores glucocorticoides tienen la capacidad de interactuar con factores de transcripción para impedir las reacciones primarias al estrés y amortiguar hasta cierto límite las acciones de cortisol.⁵

Es importante mencionar que ante un incremento súbito de cortisol sérico se genera una respuesta celular rápida a través de agentes de acción inmediata tales como las catecolaminas, neuropéptidos y tal vez el mismo cortisol (actuando probablemente sobre un receptor esteroide membranal aún no claramente identificado) garantizando un estado de alerta y atención máxima del individuo. Una vez normalizado el nivel de hormona circulante serán los MRs y los GRs los encargados de mediar los efectos de largo plazo de cortisol.

Otros factores que intervienen en los efectos del cortisol sobre células diana son los relacionados con la biodisponibilidad del glucocorticoide. Entre estos destaca la presencia sérica de la globulina fijadora de corticoesteroide. En el cerebro, la enzima 11 β hidroxisteroide deshidrogenasa inactiva al cortisol. A nivel de la barrera hematoencefálica la glicoproteína P multidroga resistente regula el acceso de determinados esteroides al encéfalo. Las mutaciones, polimorfismos o modificaciones postraduccionales de receptores a corticoides tendrían también un papel importante en los efectos del cortisol.^{4,6} La trascendencia clínica del estrés y su correlación con los niveles de cortisol queda de manifiesto de diferentes formas, desde trastornos gastrointestinales (ulceraciones gástricas o incremento en la motilidad colónica), insomnio y alteraciones de la memoria, hasta patologías como la insulinorresistencia, hipertensión, alteraciones del ritmo menstrual, enanismo psicoafectivo y obesidad abdominovisceral, entre otras.³

* La Constante de disociación o Kd es definida en termodinámica química como la relación matemática que se establece a partir de las concentraciones de los compuestos químicos que se forman en una reacción de disociación al alcanzar su punto de equilibrio.



Sería muy ambicioso pretender explicar con detalle todas y cada una de las alteraciones involucradas con las alteraciones en los niveles de secreción de cortisol. Por lo tanto sólo nos enfocaremos al efecto que tiene el cortisol sobre la memoria y el sueño.

CORTISOL Y MEMORIA

El aprendizaje, en su forma más general, es el proceso a través del cual un organismo adquiere un nuevo conocimiento, mientras que la memoria consiste en retener ese conocimiento para un uso posterior. En este último proceso cognitivo se consideraran dos tipos de memoria, la “memoria declarativa”, que nos permite tener conciencia de los eventos o hechos, y la “memoria procedimental” que está lejos del alcance de la conciencia pero surge cuando requerimos hacer uso de alguna habilidad previamente adquirida y que mejora con la práctica, por ejemplo andar en bicicleta.⁷

El impacto de los niveles de cortisol en el proceso de memoria queda de manifiesto cuando los niveles séricos de esta hormona sobrepasan lo normal debido a periodos de estrés o bien como consecuencia de situaciones patológicas, tal como sucede en individuos

que padecen el síndrome de Cushing, o asmáticos que son tratados con el glucocorticoide prednisona.

La respuesta de nuestro cerebro al estrés es compleja e involucra distintas áreas con una alta densidad de receptores a cortisol tales como el hipotálamo (centro de control neuroendocrino), la amígdala (área relacionada con el procesamiento emocional de estímulos aversivos), el hipocampo (clave en el establecimiento de memoria) y el *locus coeruleus* (región involucrada en respuestas emocionales), entre otras. Todas ellas relacionadas en mayor o menor medida con el procesamiento emocional de los estímulos nocivos propios del estrés.²

Las acciones sostenidas del cortisol a causa del estrés crónico causan un proceso de degeneración neuronal a nivel de hipocampo y corteza prefrontal (región cerebral relacionada en la atención selectiva, personalidad y juicio), así como hipertrofia en la amígdala (relacionada con el establecimiento de respuestas de evitación, ansiedad y agresión), y tienen influencia directa sobre el núcleo paraventricular donde promueven la liberación de la hormona liberadora de corticotropina. Esto disminuye la capacidad para aprender y recordar, relacionándose simultáneamente con un aumento en la ansiedad y agresividad en la persona.

Sin embargo, no es una constante que la presencia de cortisol pueda entorpecer el establecimiento de un recuerdo. Por ejemplo, la liberación de glucocorticoides durante y después de una experiencia emocionalmente positiva tiene una contribución al establecimiento de recuerdos imborrables. Piense el lector en aquel momento en el que debió memorizar el número telefónico de una posible conquista amorosa. En el otro extremo, cuando una persona tiene una experiencia emocional nula, ésta se ve afectada negativamente por la presencia aguda de un factor estresante o bien por la administración de cortisol. ¿Recordaría usted las caras de las personas que se encontró camino a un examen final?^{8,9}

Los efectos del cortisol sobre la memoria o aprendizaje están directamente relacionados con los niveles de esta hormona. Cuando los niveles de cortisol aumentan se deteriora el desarrollo de la potenciación de larga duración y se facilita el proceso sináptico contrario: la depresión a largo plazo. La evidencia experi-

mental sugiere, además, que los GRs son los responsables, en parte, de la consolidación en el aprendizaje en los modelos de estudio conductual, ya que la administración de antagonistas de estos receptores al término de una fase de aprendizaje dificulta la posterior realización de la conducta aprendida. El bloqueo de receptores a glucocorticoides previo a un ejercicio de recuperación cognitiva no altera la ejecución de la misma, lo que sugiere que estos receptores participan en la consolidación de la memoria más que en la recuperación de información.

Por otro lado, no todos los individuos experimentan de igual forma el estrés, lo cual se explica quizá desde la gestación: estudios realizados en animales demuestran que la exposición única o repetida a estrés de una hembra preñada incrementa los niveles de glucocorticoides, y que una parte de estas hormonas llegan al feto, incrementando la actividad del eje H-H-A y modificando así el desarrollo de su sistema nervioso.¹⁰ De manera particular, los efectos de una alta exposición a glucocorticoides retrasan la maduración neuronal, inhiben la neurogénesis y la mielinización alterando la estructura neuronal y la formación de sinapsis. Los animales expuestos a glucocorticoides durante su vida fetal han mostrado tener una menor cantidad de GRs y MRs a nivel de hipocampo, que a su vez regulan por inhibición la actividad del eje H-H-A, resultando en una secreción aumentada de glucocorticoides tanto basal como inducida por estrés.

Los resultados obtenidos en humanos también revelan que los bebés expuestos a estrés materno o a exposición exógena de glucocorticoides pueden presentar trastornos cognitivos o mentales que se han relacionado con alteraciones como déficit de atención, hiperactividad, desórdenes de sueño, ansiedad, adicción, depresión y alteraciones del humor.^{10, 11}

CORTISOL, ESTRÉS E INSOMNIO

Dormir es un evento biológico imprescindible en los humanos, sin embargo no existe la suficiente evidencia para explicar por qué los humanos dormimos. Se considera que una de las implicaciones fisiológicas más importantes del sueño es consolidar en la memoria los eventos más relevantes de nuestra vida diaria.¹²

El dormir tiene dos etapas; una donde la actividad cerebral se caracteriza por presentar ondas lentas, carente de movimientos oculares y que consta de cuatro fases; y otra donde la actividad cerebral consiste en ondas de alta frecuencia (similares a las de la vigilia) y se presentan movimientos oculares rápidos.¹²

Para que una persona duerma adecuadamente debe disminuir la actividad del eje H-H-A y que esto perdure durante la primera mitad de la noche. En ocasiones la hiperactividad del eje H-H-A puede originar un trastorno del sueño. La disfunción del eje neuroendocrino puede ser una de las complicaciones originadas por una patología primaria. Por ejemplo, desórdenes del sueño asociados a insomnio pueden ser por una alteración originada por una disfunción del eje H-H-A, donde la hiperfunción del último puede inhibir el sueño y aumentar los despertares nocturnos. Se piensa que tal efecto se ocasiona por un incremento de CRH y norepinefrina (vía activación simpática) durante la noche. Se ha encontrado que la administración de antagonistas para GRs y CRH o agonistas de MRs contribuirían con el restablecimiento del sueño.^{4,5}

La disminución en la duración del periodo de sueño causa serios problemas cuando perdura por tiempo prolongado. Por ejemplo, privar de 4 horas diarias de sueño a un individuo se traduce en diversas alteraciones fisiológicas, como el incremento de la presión sanguínea, el decremento del tono parasimpático, el aumento del cortisol nocturno y de los niveles de insulina, el aumento del apetito posiblemente por el incremento de los niveles de la hormona ghrelina (estimulante del apetito), la disminución de la hormona leptina (hormona relacionada con la experiencia de saciedad), y un bajo desempeño psicomotor. También está relacionada con el aumento de la producción de radicales libres a nivel celular, a su vez relacionados con el envejecimiento prematuro.²

CONCLUSIÓN

La vida de las grandes ciudades impone un ritmo acelerado en los quehaceres de las personas, lo que produce alteraciones tanto físicas como mentales.



© Dino Vallis, *MYSTERIUM CONIUNCTIONIS* (Triptico abierto), Óleo y pan de oro / tabla, 70x100 cm., 2006.

Debe considerarse que hasta cierto límite, nuestro organismo tiene la capacidad de generar respuestas adaptativas ante factores externos desequilibrantes y permitir la conservación de la homeostasis. La hormona cortisol, el principal glucocorticoide en los humanos, es un mediador químico que al activarse sus receptores (MRs y GRs) tiene una importante participación en la respuesta del organismo al estrés. La disfunción del eje neuroendocrino por influencias medioambientales (estrés) o de orden genético produce trastornos orgánicos que afectan el desempeño. Una mayor comprensión de los efectos moleculares del cortisol en los procesos de memoria y aprendizaje, o en los trastornos del sueño como el insomnio, permitirá el avance en la prevención y tratamiento tanto psicológico como farmacológico de las personas con mayor vulnerabilidad y exposición a estrés.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Tomado de Internet: The American Institute of Stress, <http://www.stress.org/>. Hans Selye and the birth of Stress, <http://www.stress.org/hans.htm>
- ² McEwen B.S. Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain. *Physiol. Rev.* 87 (2007) 873-904.

- ³ Dvorkin M, Cardinali D. Best & Tylor Bases fisiológicas de la práctica médica. 14a edición en español. Editorial Panamericana, Capítulo 42 (2010) 777-785.
- ⁴ Buckley T.M. and Schatzberg A.F. On the Interactions of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis and Sleep: Normal HPA Axis Activity and Circadian Rhythm, Exemplary Sleep Disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 90 (2005) 3106-14.
- ⁵ Viengchareun S, Le Menuet D, Martinerie L, Munier M, Pascual-Le Tallec L, Lombès M. The mineralocorticoid receptor: insights into its molecular and (patho) physiological biology. *Nucl Recept Signal.* 5 (2007) e012.
- ⁶ de Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* 6 (2005) 463-75.
- ⁷ Hideyuki Okano, Tomoo Hirano, and Evan Balaban. Learning and memory. *PNAS* 7, Vol. 97 No. 23 (2000) 12403-12404.
- ⁸ Roozendaal, B. Systems mediating acute glucocorticoid effects on memory consolidation and retrieval. *Progress Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 27 (2003) 1213-1223.
- ⁹ Payne, J.D., and Nadel, L. Sleep, dreams and memory consolidation: The role of the stress hormone cortisol. *Learn. Mem.* 11 (2004) 671-678.
- ¹⁰ Lupien, S.J., McEwen, B.S., Megan R. Gunnar and Christine Heim Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*, 10 (2009) 434-445.
- ¹¹ Wasserman D, Wasserman J, Sokolowski M. Genetics of HPA-axis, depression and suicidality. *Eur Psychiatry*, 25 (2010) 278-80.
- ¹² Soto E., Dormir y sonar. *Elementos* 80 (2010) 3-12.

Celso Enrique Cortés Romero
Departamento de Fisiología,
Facultad de Medicina de la Universidad
Autónoma de Puebla (BUAP)
ecortes49@gmail.com