

# Neurobiología del Estrés Agudo y Crónico: Su Efecto en el Eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal y la Memoria.

Jorge Mario Rodríguez-Fernández, Mary García-Acero, Pamela Franco.

## Resumen

Actualmente existe gran cantidad de información relacionada con el estrés y sus efectos. Por eso, se enfocará en el efecto de las hormonas del estrés en diversas áreas cerebrales, como lo son estructuras límbicas y en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Así mismo, se discutirá cómo el estrés repetitivo lleva a modificaciones en dichas áreas, por el efecto de las hormonas en sus dos tipos de receptores nucleares, alterando la actividad basal de la amígdala, del hipocampo y de la corteza prefrontal medial, que conllevan al aumento en la función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y a la alteración de funciones cognitivas como la memoria. Sin embargo, el mecanismo mediante el cual se producen dichos cambios es poco comprendido. Por eso, un reto a futuro es ligar los cambios celulares con sus efectos comportamentales, con el fin de entender su relación con el organismo *in vivo*.

**Palabras clave:** Glucocorticoides; Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal; Estrés crónico; Potenciación sináptica a largo plazo; Memoria.

## Abstract

The presently available data about stress and its effects is too broad. That's why this paper will focus on the effect of stress hormones in some brain areas, like limbic structures and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. In this way we will discuss how repetitive stress can change those areas, mainly by the effect on its two types of nuclear receptors, changing the basal activity of the amygdala, hippocampus and the medial prefrontal cortex, resulting in an increased hypothalamo-pituitary-adrenal axis function and impairing cognitive functions like memory. However, the exact mechanism by which these effects are produced is poorly understood. That is why one of the challenges for future research is to link the cellular changes with its behavioral effects in order to understand how it works in a living organism.

**Keywords:** Glucocorticoids; Hypothalamo-pituitary-adrenal axis; Chronic stress; Long-term synaptic potentiation; Memory.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 21, N° 1-3, 2012

## Introducción

El estrés ha sido fuente de estudio en el campo neurocientífico desde hace más de 20 años; en su abordaje se realizan aproximaciones con el fin de comprender sus efectos sobre diferentes sistemas, entre ellos el sistema nervioso. El entendimiento del concepto de estrés y su sustrato biológico es esencial para comprender su rol en procesos de salud o enfermedad.<sup>1</sup>

El estrés es definido como un estado de alteración homeostática, generando en el organismo una respuesta con el fin de mantener dicha homeostasis. Las respuestas finalmente efectuadas reflejan la activación de circuitos específicos constituidos genéticamente en el individuo y modulados constantemente por el ambiente.<sup>1</sup> Asimismo este tipo de situaciones tienen efecto sobre funciones cognitivas como la memoria, con el fin que en un futuro se reconozca y/o evite el evento que desencadenó la altera-

ción del estado basal interno; esto es de suma importancia ya que permite al sí mismo apropiarse de aquel evento perturbador.<sup>2</sup> A continuación se muestra la aproximación neurofisiológica y celular de: estrés adaptativo y desadaptativo, la estructura y función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA), y sus efectos en la memoria.

## El estrés

### *Circuitos y biología del estrés*

El sistema nervioso central (SNC) participa de manera global en el mantenimiento de la homeostasis, involucrando algunas áreas con funciones específicas reguladoras. Durante la respuesta al estrés, se activan dos tipos diferentes de circuitos en el SNC. Uno de estos involucra una asociación corta o también llamado de tipo sistémico, mientras que el otro requiere una asociación larga o de "procesamiento." En el primero se involucra esencialmente

respuestas en médula espinal (circuito corto, con respuestas de retirada así como simpático-adrenal y/o parasimpática); mientras que el otro requiere la interpretación de la información por parte de estructuras supraespinales (circuito largo) como el hipotálamo, el sistema límbico y la corteza cerebral. La respuesta efectora ante este evento compromete dos cosas, la parte motora y la endocrina. La primera hace referencia al efecto sobre la unidad muscular, evento debido a la función predictora del cerebro, y la segunda es el efecto sobre el eje HPA que por medio del hipotálamo se encarga de la respuesta neurohormonal, con incremento de la producción y liberación de glucocorticoides (GCs).<sup>1,2</sup>

En condiciones normales el funcionamiento del eje HPA es regulado por el ritmo diurno de esteroidogénesis y mecanismos de retroalimentación negativa por glucocorticoides. En el ritmo diurno se observan dos picos, uno en horas de la mañana y otro en la tarde, este ritmo depende de circuitos neuronales sensibles a cambios en la luz, incluyendo aferencias desde el núcleo supraquiasmático al núcleo paraventricular (PVN). Es en el PVN donde se integra la información proveniente de diversas áreas del SNC; por ejemplo el hipocampo y la corteza prefrontal tienen efecto inhibitorio, contrario al núcleo supraquiasmático, la amígdala y el septum lateral. En este núcleo un intrincado circuito que lo subdivide se encarga de procesar dicha información. Generando señales excitatorias o inhibitorias a la corteza adrenal (así como a la glándula pituitaria), controlando la variación diurna de la secreción por medio de neuronas simpáticas preganglionares. Cabe recalcar que en condiciones fisiológicas el núcleo supraquiasmático promueve la activación del PVN, pero en situaciones de estrés actúa como inhibidor.<sup>3</sup> Para una revisión más profunda del circuito de liberación rítmica, revisar el artículo de referencia de Ziegler y Herman.<sup>4</sup>

Teniendo en cuenta que el PVN es el centro de integración de la activación del eje HPA, donde (una vez activado el eje HPA) se generará la producción de Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH) y de Vasopresina (AVP), que también es conocida por sus efectos potenciadores de la acción de CRH;<sup>5</sup> estas sustancias transcurren por los Vasos Porta Hipofisarios hasta la hipófisis anterior donde inducen la síntesis de corticotropina (ACTH) y otras; en el caso de la CRH su acción es mediada por receptores 7TM específicos acoplados a Gs, cuyo segundo mensajero es el AMPc; mientras que la AVP a través del receptor VI, genera la entrada de calcio a la célula por medio de la Gq acoplada a fosfatidilinositol bifosfato. La ACTH producida se dirige a la Glándula Suprarrenal promoviendo la liberación de GCs y en menor medida de mineralocorticoides (MCs). Una vez liberados al torrente sanguíneo, los GCs se unen a proteínas plasmáticas o continúan libres ejerciendo su efecto fisiológico inmediato.

Por otro lado las concentraciones circulantes de glucocorticoides se mantienen dentro de límites normales

a través del sistema de retroalimentación negativa. Esta retroalimentación ocurre a diversos niveles, tanto en el hipotálamo como fuera de este. En el hipotálamo el aumento de GCs genera tempranamente disminución en la frecuencia de disparos del PVN. El efecto estimulador de la CRH sobre la secreción de ACTH en el hipotálamo se ve inhibido por la acción de los GCs. Estos al parecer ejercen su efecto inhibitorio a través de acciones rápidas a nivel de la membrana celular y lentas a nivel de la transcripción génica. Además, la respuesta genómica produce reducción en los niveles de mRNA que codifican la ACTH.<sup>6</sup> Junto a esto se ha observado que el efecto inhibitorio en la transcripción es ejercido selectivamente sobre la expresión del gen AVP, proceso mediado por los receptores de glucocorticoides (GRs).<sup>7</sup>

Adicionalmente, se ha observado la existencia de mecanismos reguladores extra hipotalámicos sobre el funcionamiento del PVN.<sup>8</sup> Involucrando estructuras como el hipocampo, que regula su efecto inhibitorio sobre el PVN de manera tardía a través de los GRs.<sup>3,4,9</sup> El hipocampo y otras estructuras, involucradas en dicho proceso, son revisados con más detalle en el artículo de referencia de Herman, et al.<sup>10</sup> El fin de este mecanismo de contra regulación es mantener estables los niveles basales de ACTH y GCs, así como luego del evento estresante. Por ende alteraciones en algunas de estas estructuras modifican la fisiología de este circuito. Su efecto a nivel hipocampal se ampliará con mayor detalle en la sección de estrés agudo o adaptativo.

#### *Mecanismos de acción*

Los GRs y los receptores de mineralocorticoides (MRs) pertenecen a la super-familia de receptores nucleares tipo I. Estos, en ausencia de ligando, hacen parte del complejo multi-proteico que involucra a dos subunidades de proteínas de choque térmico (HSP90), funcionando como chaperonas. Una vez el ligando se une al receptor, la chaperona se disocia del receptor permitiendo su ubicación nuclear como complejo receptor y esteroide, así como la unión a elementos de respuesta a GCs (secuencias reguladoras del DNA), e interacción con complejos coactivadores y correceptores.<sup>11</sup> Finalmente este proceso permitirá iniciar o no la transcripción, produciendo diversas moléculas<sup>12</sup> dependientes de genes llamados housekeeping y otros estrés específicos. Estos últimos producen gran variedad de proteínas específicas, o del estrés, como las proteínas de choque térmico (HSP) que juegan un papel fundamentalmente citoprotector, con el fin de mantener la homeostasis proteica evitando una posible lesión celular que induciría el mecanismo de apoptosis.<sup>1,11</sup> Esto tiene gran importancia, ya que en situaciones de estrés se aumenta el RNAm de este tipo de proteínas en estructuras vulnerables como el hipocampo.<sup>13, 14</sup> Indicándonos que posibles alteraciones de estas proteínas

conllevarían a mayor susceptibilidad estructural en una zona del cerebro.<sup>13</sup> Si desea abordar en mayor detalle la modulación del proceso de transcripción y los genes blanco de los GCs puede revisar los artículos de referencia de Dostert & Heinzel (2004)<sup>15</sup> y Datson, Morsink, Meijer & de Kloet (2008).<sup>16</sup>

Se ha observado que los GCs pueden ejercer sus efectos de manera temprana (no genómica), al parecer modulando las características de un grupo celular debido a su acción sobre el MR (ubicado a nivel de la membrana).<sup>17,18</sup> Cabe notar que dicha función está probablemente asociada a este receptor, que tienen una afinidad 10 veces mayor que los GRs.<sup>9,19</sup>

Estos receptores se encuentran en diversas áreas del cerebro; por ejemplo los MRs se encuentran en el septum lateral, amígdala y el hipocampo, mientras que los GRs se distribuyen ampliamente por el cerebro, especialmente el hipocampo y el PVN. Esto podría explicar los efectos observados sobre la cognición especialmente la memoria,<sup>20,21</sup> ya que dichos receptores son capaces de modular la función neuronal a través de adrenoceptores,<sup>22</sup> receptores de serotonina,<sup>19,23-26</sup> y canales de calcio.<sup>27</sup> Por ejemplo, los MRs promueven la actividad y la viabilidad celular; mientras que los GRs tienden a normalizar la actividad después de la despolarización. En condiciones patológicas la activación de estos últimos, puede promover la muerte celular.<sup>19,28,29</sup>

### Memoria

Es de notar que esta es definida como la capacidad de retener, consolidar y recuperar datos; involucra celularmente una serie de cambios sinápticos y moleculares que son la base de dicho mecanismo. La memoria es vital para el sí mismo y se sabe que existen diversas áreas del cerebro implicadas en esta función, y que eventos como el estrés pueden modificar su funcionalidad.<sup>2,30</sup>

Hace 50 años aproximadamente, Hebb propone nuevas ideas sobre cómo estructuras cerebrales cooperan y forman las bases del aprendizaje.<sup>31</sup> Posteriormente se reconoció cómo los lóbulos temporales son esenciales para este proceso, basados en el estudio del paciente H.M.<sup>32</sup> Estos hallazgos evidenciaron que lesiones en estructuras como el hipocampo podrían alterar la memoria declarativa (de eventos recientes). Además, diversas áreas también están implicadas en este proceso como lo son la corteza medial prefrontal y la amígdala.<sup>33,34</sup>

### El hipocampo

Diversos estudios han mostrado el papel del hipocampo en el aprendizaje y la memoria.<sup>35-38</sup> Por ejemplo, estudios con pacientes amnésicos y animales experimentales muestran su importancia en consolidar eventos de memoria a corto y a largo plazo, así como su almacenamiento en la corteza.<sup>39,40</sup> Además, funciones regionales

específicas del hipocampo se asocian con el tipo de evento; por ejemplo, el hipocampo ventral se ha relacionado con la memoria del miedo y el aprendizaje de rechazo, mientras que el hipocampo dorsal juega un papel crítico en el aprendizaje y en la memoria del entorno,<sup>4,41</sup> esto se ha mostrado en experimentos en donde lesiones de esta área limitan el acceso a este tipo de información, siendo así parte esencial en la representación interna del mundo.<sup>1,2,42</sup>

Además se ha evidenciado como un evento estresante lleva una respuesta emocional y comportamental. La región involucrada es la región basolateral (BLA) de la amígdala que neuroanatómicamente se interconecta con el núcleo caudado, los núcleos basales, la corteza y el hipocampo.<sup>43</sup> Lo que convierte a un evento estresante en un proceso dinámico de coherencia temporal entre diversas áreas.<sup>2</sup>

### Estrés agudo o adaptativo y memoria

El evento estresante lleva a la liberación de GCs y catecolaminas, aparte de su conocido efecto periférico estas también actúan en diversas estructuras cerebrales.<sup>19,44,45</sup> A continuación se revisan las estructuras implicadas en dicho proceso.

Un episodio corto de estrés resulta en la liberación de monoaminas (noradrenalina principalmente) y GCs, ejerciendo su función genómica en una hora aproximadamente (dependiendo de la cantidad liberada), permitiéndole al sujeto una respuesta eficaz frente al evento estresante.<sup>1,45,46</sup> Además, se ha observado como los GCs bajo este tipo de eventos tienen efecto sobre la memoria, por ejemplo en el laberinto de Morris se ha descrito como los GCs facilitan los mecanismos neurales que median el almacenamiento de la información.<sup>20,21,47-49</sup>

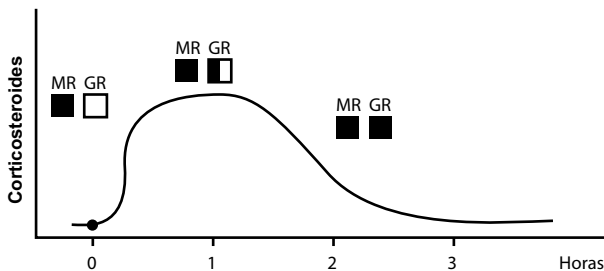
En el hipocampo, el efecto temprano de los GCs produce el aumento en la frecuencia de las corrientes postsinápticas miniatura e incrementa las vesículas que contienen glutamato, además las catecolaminas también promueven mecanismos de excitación (con el fin de almacenar la información) dependientes de la activación de canales de calcio y de adrenoceptores  $\beta$ .<sup>22,27,50</sup> También se ha descrito la disminución en la conductancia postsináptica al Potasio IA. En línea con estos descubrimientos, se ha observado que se facilita la excitabilidad en CA1 probablemente por la acción del MR y la serotonina<sup>24</sup> (efecto inhibitorio dependiente del receptor 5-HT1A).<sup>23,51</sup> Esta serie de eventos sucede en una ventana de tiempo menor a una hora.<sup>9,16,52</sup>

De Kloet, et al (2008), menciona como los potenciales excitatorios miniatura se mantienen cuando los GCs se encuentran elevados.<sup>52</sup> Lo que diría que en las fases iniciales del estrés se promueve la excitabilidad hipocampal y se amplificaría el efecto en circuitos del eje HPA, debido al efecto de los MRs de membrana.<sup>53</sup>

El hecho que exista dicha modulación sináptica lleva a que se plantee la siguiente pregunta. ¿Cómo se

podría explicar que durante el estrés, se pudiese afianzar información ligada al evento? Bueno, esto surge gracias a la sincronía temporal. La cual dice que siempre y cuando exista la sincronía temporal (Figura 1) entre la activación hipocampal y la estimulación en la liberación de GCs se promovería la excitabilidad en el hipocampo.<sup>54</sup> <sup>55</sup> Esto es debido a las mismas moléculas liberadas por el estrés las cuales modulan la red sináptica a nivel hipocampal, siendo los MRs protagonistas en la primera fase. Esta idea se fundamenta en el estudio que demuestra que descargas en la red hipocampal que no están ligadas al patrón estresante y por ende a la estimulación de la liberación de GCs, producen menor efectividad en el afianzamiento sináptico hipocampal.<sup>55, 56</sup>

Reposo	Activación	Recuperación
Excitabilidad basal y LTP eficiente. Baja vulnerabilidad.	CA1, CA3, y DG aumenta excitabilidad. CA1, CA3, y DG aumenta la LTP.	CA1 y CA3, baja excitabilidad y LTP alterado. Se promueve la LTD.



**Figura 1:** Efecto de los GCs en el hipocampo. Se muestra el efecto de los corticoides en estrés agudo a nivel de la estructura hipocampal según la fase, ya sea reposo, activación y recuperación. El punto rojo hace referencia al inicio del evento estresante. Los cuadrados de color verde y azul ejemplifican la saturación respectiva de los receptores según la fase. En la fase de activación (mediada principalmente por la saturación del MR) se nota el incremento en la excitabilidad de la estructura hipocampal generando aumento de la LTP, molecularmente implica cambios a través de catecolaminas, CRH/AVP, neuropéptidos y GCs.<sup>54</sup> Como se ha comentado los GCs participan por medio del aumento en la liberación de Glutamato, supresión de IA, sinergismo con las catecolaminas; produciendo finalmente aumento en su excitabilidad.<sup>52</sup> En la parte de recuperación se ha descrito como la saturación del GR estabiliza la excitabilidad neuronal, mecanismo que es mediado por el aumento en el efecto inhibitorio mediado por la Serotonina, supresión de la acción de la noradrenalina, generando finalmente disminución de la LTP. Para profundizar en la idea de sincronía de estimulación hipocampal y liberación de GCs, revisar el texto. Esquema modificado de Joels, Karst, Krugers & Lucassen,<sup>56</sup> 2007.

Figura elaborada por Jorge Mario Rodríguez Fernández

Dada esta potenciación de la actividad neuronal, el evento siguiente es la etapa de recuperación, la cual es realizada por la respuesta genómica del GR en donde se facilita el efecto inhibitorio y se minimiza el excitatorio, ya que la activación de estos genera la facilitación de procesos inhibitorios dependientes del receptor de serotonina 5-HT1A.<sup>23-25,52,54</sup> Esto a su vez genera alteración en la potenciación sináptica a largo plazo (o LTP por sus siglas en inglés, que significa la aumento de la actividad sináptica por estimulación de alta frecuencia) de CA1 a expensas del aumento de la depresión

sináptica a largo plazo (o LTD por sus siglas en inglés, que significa la disminución de la actividad sináptica por estimulación de baja frecuencia).<sup>57</sup> Dicha disminución puede ser interpretada como el tiempo en donde el sistema hipocampal es refractario.<sup>45</sup> Además de esto, la activación de los GRs median el efecto inhibitorio (de retroalimentación) sobre el eje HPA,<sup>3,9</sup> de igual manera la disminución de la actividad del PVN depende de respuestas tempranas y tardías mediadas por los GCs, principalmente por la activación de GRs<sup>58</sup> y su efecto a nivel de la transmisión sináptica.<sup>52,59</sup>

Como se detallaba, la retroalimentación involucra la disminución en la frecuencia de corrientes postsinápticas miniatura en el PVN (generando menor despolarización); dicho proceso sucede temprana y tardíamente,<sup>58</sup> aunque no se sabe muy bien a qué se debe probablemente esté ligado a proteínas G.<sup>60</sup> Es necesario recalcar que la disminución en la transcripción de este núcleo es generada por la AVP a través de los GRs.<sup>7</sup> Dichos mecanismos (hipotalámico y extra-hipotalámicos) regulan la retroalimentación negativa del circuito. Por ejemplo, estructuras como el hipocampo, la corteza prefrontal medial (mPFC) y el subículo ejercen su acción inhibitoria de manera tardía, regulando la acción del eje HPA.<sup>3,4,9</sup>

Cabe recalcar dos aspectos importantes de la LTP, el primero es que esta se modula por un patrón de “U” invertida con relación a los GCs, indicando que frente a niveles altos o muy bajos de GCs no se promovería la LTP, mientras que un nivel suficiente para activar los MRs resultaría en el efecto contrario. El otro aspecto hace referencia a la amígdala como centro modulador de la LTP hipocampal.<sup>61-66</sup> Por ejemplo, se ha observado que ante cierta variedad de eventos estresantes (de alto impacto emocional para el sujeto de experimentación) se aumenta la activación de la región BLA, promoviendo memorias de tipo emocional a través de la potenciación en la transmisión sináptica mediada por glutamato (dependiente la respuesta básica frente al estrés, por ejemplo la modulación por medio de adrenerreceptores<sup>67, 68</sup> tanto en el hipocampo como en la amígdala,<sup>49,50,69,70</sup> siendo un factor sumamente importante en esta función superior.

Resumiendo (Figura 1), cuando se produce estrés agudo, se liberan monoaminas y hormonas hipotalámicas, generando cambios no genómicos que contribuyen a la respuesta comportamental y al procesamiento inicial de la información. Es decir, se potencia el mecanismo por el cual el SNC se apropia de dicho evento,<sup>71, 72</sup> ya que hace parte esencial del gran árbol de experiencias del sujeto. Así mismo, se mostró cómo la última fase, o de recuperación, es fundamental para recuperar el equilibrio homeostático tanto de la estructura hipocampal como del eje HPA.

### **Estrés crónico o mal adaptativo y memoria**

#### *Alteración del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal*

Se ha descrito cómo bajo condiciones de estrés crónico (aumenta la carga alostática del sujeto, definida como

acumulo de eventos estresantes, que generan un constante vaivén entre homeostasis y estrés, descrito por McEwen, 1998) se aumenta la actividad del eje HPA,<sup>4,51,52,54,56</sup> llegando a tener efectos región-específicos en la morfología dendrítica, neurogénesis, respuesta funcional y en la normalización de la actividad del cerebro después del estrés.

Los cambios mencionados son ocasionados por la exposición crónica a GCs, con efecto directo sobre el hipotálamo, así como en diversas estructuras que lo regulan, generando procesos de habituación (menor respuesta ante el mismo estímulo) y facilitación (aumento de respuesta ante un evento de mayor impacto).<sup>73</sup> Efectos dados por el aumento en el nivel basal de GCs, que promueve la acción de los MRs y especialmente los GRs que modifican la conexión neuroanatómica del circuito, sobretodo en su integración en el PVN.<sup>74</sup> En este núcleo se evidencia la disminución en la amplitud de corrientes inhibitorias postsinápticas miniatura dependientes de GABA.<sup>58,75</sup> Además se muestra disminución en la síntesis de las subunidades del receptor GABA.<sup>76</sup> Estos hechos explicarían parcialmente el aumento en la actividad basal.

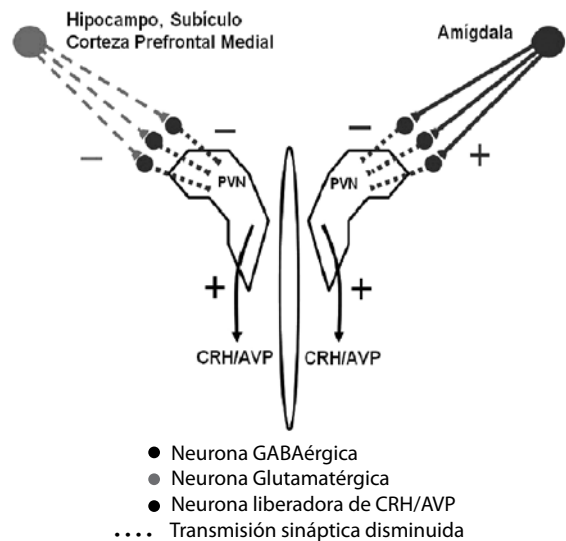
Es importante nombrar que este núcleo es regulado por diversas interacciones (véase para más detalles la figura 2) a nivel perinuclear y dentro del mismo PVN. Alrededor de este núcleo se encuentran neuronas inhibitorias y excitatorias, cuyos neurotransmisores son GABA y glutamato respectivamente.<sup>7</sup>

El efecto de la sobre-estimulación en el PVN<sup>56,74,76, 80</sup> (por alteraciones de diferentes estructuras como intrínsecas per se) genera el aumento en la función del eje HPA,<sup>81</sup> con la consecuente elevación de GCs por encima del nivel basal.

Otro punto importante es la disminución en el mecanismo de retroalimentación del eje frente al evento estresor, ya que estructuras encargadas de dicho proceso como el hipocampo, la mPFC y el mismo PVN han disminuido su respuesta reguladora, generando que los GCs se mantengan elevados por una mayor cantidad de tiempo.<sup>10,25, 59,75,76,81,82</sup> Es decir, la alteración de este mecanismo tiene serias repercusiones en la homeostasis del sujeto, que podría ser expresada en condiciones psicopatológicas.<sup>54,72,80,83</sup>

### Morfología y función neuronal

Abordando dichas alteraciones región-específicas, se ha demostrado que se afecta la mPFC, la amígdala, el hipocampo, entre otras. En la mPFC se producen cambios como la reorganización dendrítica de las neuronas piramidales y atrofia.<sup>78,84</sup> Mientras que en la amígdala se genera el aumento de su volumen y la facilitación en la despolarización, por el efecto de la CRH y de la noradrenalina,<sup>56, 80</sup> también se ha observado aumento en la respuesta mediada por canales de calcio, efecto dependiente de GCs.<sup>77</sup> Esta actividad parece estar regulada por los GRs, ya que estos promueven su potenciación sináptica.<sup>77,79</sup>



**Figura 2:** Estrés crónico en el núcleo PVN. En este esquema se muestra la modificación funcional en el estrés crónico a nivel del núcleo paraventricular (PVN) con relación a sus diversas conexiones. El óvalo del centro es el tercer ventrículo. En el lado superior izquierdo se muestra la disminución en la actividad del hipocampo (7, 51, 77), subículo y MPFC (78) sobre las neuronas perinucleares del PVN, generando menor regulación inhibitoria sobre éste, por medio de neuronas GABAérgicas. En el lado derecho, la amígdala aumenta su actividad (74, 77, 79, 80) inhibitoria sobre las neuronas GABAérgicas perinucleares, produciendo menor descarga inhibitoria en el PVN. Esto conlleva al aumento en la secreción de la Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH) y Vasopresina (AVP) por éste núcleo, aumentando los GCs, que como se explican en el texto producen la alternación del eje. Esquema adaptado de Herman, et al., 2002.

Figura elaborada por Jorge Mario Rodríguez Fernández

En el hipocampo se han notado alteraciones características debido a la actividad de los GRs. Entre estas se encuentran la atrofia dendrítica de CA3, menor neurogénesis del giro dentado, menor expresión de receptores inhibitorios dependientes de serotonina en regiones como CA1, conduciendo al déficit en la consolidación del evento.<sup>52,54,56,85</sup> Para ampliar sobre las modificaciones celulares del circuito, partiendo de las anteriores observaciones, vea la Figura 3.

Igualmente se ha observado que la exposición crónica a GCs facilita la descarga de las neuronas granulares, proceso mediado por los receptores AMPA que aumentan su amplitud de descarga;<sup>86</sup> estas corrientes excitatorias sobre CA3 se magnifican por el incremento de complejos proteicos presinápticos<sup>87</sup> que facilitan la unión de las vesículas a la membrana (generando una incrementada liberación de glutamato). Dichos cambios moleculares modifican el contacto con las neuronas granulares, induciendo la retracción dendrítica (pérdida de las proyecciones sinápticas y aumento del volumen de las mismas en la parte más próxima al soma) de CA3.<sup>88</sup>

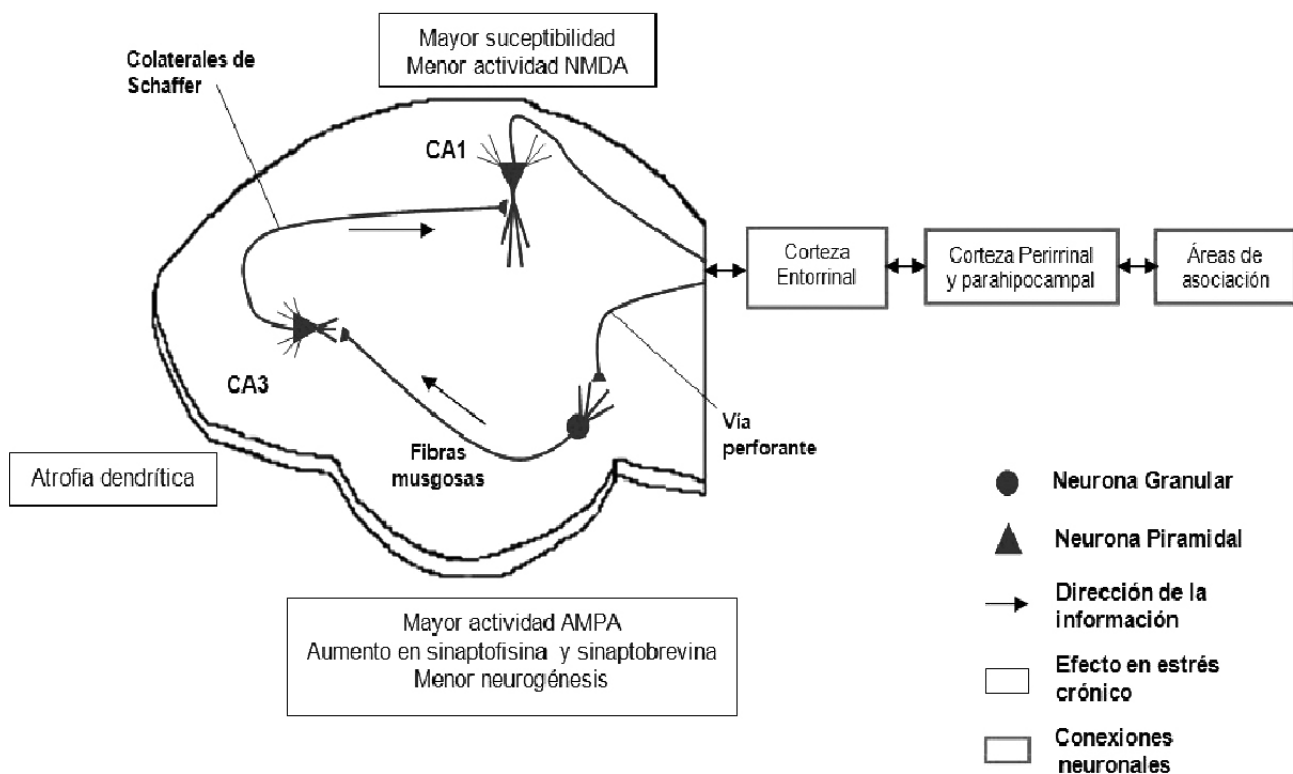
Otro proceso que está asociado a la pérdida de proyecciones dendríticas (atrofia) en CA3 es asociado a la LTD, que ante una mayor saturación de GRs se ve facilitado.<sup>88</sup> Así mismo, esta pérdida de proyecciones se ha observado en asociación al receptor NMDA,<sup>89</sup> ya que su bloqueo reduce el

nivel de atrofia en esta estructura,<sup>90</sup> mostrando que en el proceso de retracción dendrítica se encuentra ampliamente involucrado el glutamato.<sup>88,89</sup> Esto indica que la actividad excitatoria de las células granulares modula el árbol dendrítico de CA3,<sup>81</sup> aparte de mecanismos derivados de serotonina o de interneuronas inhibitorias.<sup>90</sup> Además, en CA1 se evidencia el mismo efecto de retracción.<sup>82</sup> Por lo tanto, estos hallazgos en la estructura hipocampal son suficientes para alterar su funcionalidad,<sup>52,54,56,85</sup> efectos de la saturación del GRs.<sup>56,90</sup>

Analizando las 3 etapas como en la Figura 1, en estrés crónico diríamos que se mantiene un nivel basal de GCs más alto (saturando con mayor facilidad los GRs), que regula a la baja el nivel de GRs y MRs (también se ha descrito la CRH y la AVP como contrareguladoras de la expresión de estos receptores en diversas áreas cerebrales),<sup>56,75</sup> incrementando el influjo de calcio (promoviendo la lesión por excitotoxicidad y la atrofia dendrítica asociada al receptor NMDA, limitando su función) y su excitabilidad, esto promueve la vulnerabilidad, el aumento y la disminución de la LTD y LTP, respectivamente. Así mismo, es importante recalcar que el continuo influjo de GCs gene-

raría lesión celular por excitotoxicidad,<sup>91</sup> por tanto afecta especialidades funcionales de la estructura como lo son la memoria espacial y la consolidación.<sup>89,92,93</sup> Es de notar que en la etapa de recuperación es más difícil tender a la normalización por medio de los GRs, por la alteración fisiológica y estructural en CA1, CA3 y el giro dentado.<sup>56,77,81,94</sup>

La alteración en el estado basal en regiones como CA1, dada por una menor inhibición del receptor 5-HT1A (mediada por los GRs),<sup>95</sup> genera mayor excitabilidad basal en la estructura. Además, en el estrés crónico se potencia la síntesis del receptor GABAA en las capas CA1 y CA3,<sup>76</sup> indicando probablemente que el aumento de la excitabilidad hipocampal lleve a la síntesis de receptores que facilitan la normalización funcional. Finalmente, como se ha notado, el estrés agudo promueve inicialmente la excitabilidad hipocampal con su posterior normalización, mientras que en estrés crónico la experiencia repetitiva lleva a una constante excitabilidad neuronal (lo que implicaría un constante influjo de calcio, limitando la función hipocampal), generando los diferentes eventos resumidos en la figura 3.



**Figura 3:** Estrés crónico en el Hipocampo. El presente esquema representa un corte de corteza hipocampal con sus diversas conexiones, y se muestra el deterioro del circuito glutaminérgico en estrés crónico, originado por diversas alteraciones celulares. En las neuronas granulares del giro dentado se observa, disminución en la neurogénesis (si esta influye en el aprendizaje es un tema que continúa en investigación (99) el aumento en la repuesta del receptor AMPA (86), y el aumento en moléculas presinápticas como sinaptofisina y sinaptobrevina (87), estas dos últimas se asocian a la atrofia dendrítica en CA3 (87) La retracción dendrítica en CA3, a largo plazo minimiza la potenciación en su conexión con CA1, que se marca aún más por la menor actividad del receptor NMDA (94); además, en CA1 (y demás estructuras) se aumentan las corrientes intracelulares de calcio (100, 101), que contribuye al incremento de su vulnerabilidad. Esquema modificado de Herbert J, et al., 2006.

Figura elaborada por Jorge Mario Rodríguez Fernández

Las mencionadas alteraciones muestran que la constante exposición a GCs lleva a modificaciones en el mecanismo de consolidación y evocación, que implica la integridad funcional entre el hipocampo y la amígdala especialmente su región BLA.<sup>50,56,85,96-98</sup> Y también a modificaciones en el mecanismo de contra regulación previamente explicadas.

Como hemos notado, el elevado nivel de GCs puede tener repercusiones en la homeostasis del sujeto, debido a alteraciones neuroinmunológicas, del sistema neuroendocrino y de la fisiología de diversas áreas del cerebro. Siendo estas la pauta clave para llegar a comprender la patofisiología de algunos trastornos psiquiátricos, como se ampliará a continuación.<sup>102</sup>

La alteración presentada anteriormente es explicada por la diversa interacción genómica de los GRs y MRs en diversas estructuras del cerebro<sup>56,103</sup> (reafirmando la hipótesis planteada por el grupo de trabajo de Marian Joels y Ronald de Kloet sobre el balance funcional de estos receptores, como ejes de la homeostasis en el evento estresante),<sup>53</sup> así como de otras variables entre estas: el género,<sup>104</sup> la edad,<sup>105,106</sup> experiencias previas,<sup>107-111</sup> interacción con el ambiente,<sup>107,112</sup> la conexión neuronal<sup>7,10</sup> y la forma en la que fue inducido el estrés.<sup>45,73,113</sup> Además de esto, distintas publicaciones demuestran que experiencias en la edad temprana o intrauterina pueden llegar a modificar el patrón de secreción del eje HPA por la disminución de los GRs,<sup>98,107-110,112</sup> haciéndolos posiblemente más sensibles a la respuesta ante el estrés,<sup>114</sup> lo cual convierte la lectura de los estudios en un proceso controversial.

### Contexto clínico

Los hallazgos anteriormente mencionados se han podido correlacionar con patologías como el Trastorno de Estrés Post-traumático (PTSD, por sus siglas en inglés). En un estudio realizado por Liberzon et al (1999) se muestra como en veteranos de guerra expuestos a sonidos de combate se incrementa el flujo sanguíneo cerebral en áreas como la amígdala, contrario al grupo control, lo que podría indicar mayor funcionalidad de dicha estructura.<sup>115</sup> Más adelante Semple et al (2000) reafirmó dichos hallazgos mediante Tomografía por Emisión de Positrones (PET, por sus siglas en inglés).<sup>116</sup> Además, estudios de imagenología estructural conducidos por Lindauer et al (2004), Centonze et al (2005) y Wang et al (2010) mostraron disminución del volumen hipocampal en pacientes diagnosticados con PTSD.<sup>97,117,118</sup>

Por otro lado, estudios funcionales como fMRI han mostrado gran activación de la amígdala y estructuras para-límbicas relacionadas con PTSD, lo cual se correlaciona con posibles alteraciones neuroquímicas del eje HPA e hipocampo. Pitman et al. (2001) en un estudio de fMRI y su posible correlación con PET, encontró que en pacientes con PTSD hay una mayor activación de la amígdala

y de las estructuras paralímbicas anteriores durante la exposición a estímulos relacionados con el trauma.<sup>119</sup> Por otro lado también hay que tener en cuenta que la mPFC también media la deshabitación a un miedo aprendido y dada su disfunción en PTSD, los pacientes que sufren de este síndrome no logran llevar a cabo este proceso cuando la fuente de amenaza ya no está presente.<sup>120</sup>

Dada la evidencia anteriormente expuesta se reconocen alteraciones neuroanatómicas y funcionales en la amígdala, la mPFC y el hipocampo y su posible asociación con el PTSD. Dado que en la fisiopatología de esta enfermedad se ha reconocido la exposición crónica a GCs y hemos discutido en este artículo su efecto en la neuroanatomía y citoarquitectura neuronal, podemos entender la traducción de estos en la sintomatología del PTSD. Aunque se empiezan a reconocer fragmentos de cómo se podría afectar la neurobiología de dichas áreas, su relación con la clínica del paciente es sumamente variable, teniendo en cuenta el nexo entre estrés temprano como modulador del neurodesarrollo, la disminución en la expresión del GR y la hiperactividad del eje HPA.<sup>111</sup>

### Conclusiones

Los GCs, como se ha notado, son importantes mediadores de la respuesta al estrés, generando en el organismo una respuesta específica e individual. Se ha enfatizado en este artículo de revisión que la función de los GCs está ligada a los GRs y MRs, que llevan a una variada respuesta molecular y celular, generando cambios en las conexiones implicadas en el estrés. Además, se abordó el cómo estos receptores bajo condiciones de estrés agudo son fundamentales en modular funciones como la memoria, la parte efectora del sistema (haciendo referencia a la parte endocrina) y en su contra-regulación; mientras que en estrés crónico se llega a alterar la función y estructura hipocampal, especialmente por el efecto de los GRs y el glutamato, deprimiendo características fisiológicas como la LTP y su interacción con otras áreas cerebrales, que son vitales en el proceso de consolidar y evocar un evento. Dicho de esta manera, el estrés crónico altera el eje HPA aumentando su funcionamiento basal, consecuente con el aumento de los GCs. Comprender esto es un paso fundamental para conocer la neurobiología de patologías como la depresión mayor asociada a eventos traumáticos tempranos<sup>83,121</sup> o PTSD.<sup>83</sup> Así mismo ayudaría a reconocer nuevas perspectivas diagnósticas y de tratamiento.

Dada la evidencia anteriormente expuesta se reconocen alteraciones neuroanatómicas y funcionales en la amígdala, la mPFC y el hipocampo y su posible asociación con el PTSD, debido a la exposición crónica a GCs. Es importante tener en cuenta que gracias a los avances que se tienen actualmente con respecto a pruebas funcionales y estructurales, nos hemos acercado a entender mejor la fisiopatología del PTSD, con respecto a la hiperexcitabilidad del eje HPA.

Finalmente cabe decir que es necesario relacionar las alteraciones conductuales con la excitabilidad neuronal, en animales con movilidad libre. De esta manera se correlacionarían los cambios celulares y de la conducta de una manera más exacta. De igual manera se debe continuar trabajando en el mecanismo de señalización de los GCs, así como los genes implicados, en dichas áreas. Esto con el fin de comprender los riesgos que dichos cambios (celulares y moleculares) generarían en el humano con trastornos relacionados con el estrés.

### Referencias

1. Pacak K, Palkovits M. Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders. *Endocrine reviews*. 2001;22(4):502-48. Epub 2001/08/09.
2. Llinás RR. *I of the vortex : from neurons to self*. Cambridge, Mass.: MIT Press; 2001. x, 302 p.
3. Hibberd C, Yau JL, Seckl JR. Glucocorticoids and the ageing hippocampus. *Journal of anatomy*. 2000;197 Pt 4:553-62. Epub 2001/02/24.
4. Ziegler DR, Herman JP. Neurocircuitry of stress integration: anatomical pathways regulating the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis of the rat. *Integrative and comparative biology*. 2002;42(3):541-51. Epub 2002/07/01.
5. Kalogeras KT, Nieman LK, Friedman TC, Doppman JL, Cutler GB, Jr., Chrousos GP, et al. Inferior petrosal sinus sampling in healthy subjects reveals a unilateral corticotropin-releasing hormone-induced arginine vasopressin release associated with ipsilateral adrenocorticotropin secretion. *The Journal of clinical investigation*. 1996;97(9):2045-50. Epub 1996/05/01.
6. Keller-Wood ME, Dallman MF. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocrine reviews*. 1984;5(1):1-24. Epub 1984/01/01.
7. Kovacs KJ, Foldes A, Sawchenko PE. Glucocorticoid negative feedback selectively targets vasopressin transcription in parvocellular neurosecretory neurons. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2000;20(10):3843-52. Epub 2000/05/11.
8. Herman JP, Tasker JG, Ziegler DR, Cullinan WE. Local circuit regulation of paraventricular nucleus stress integration: glutamate-GABA connections. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2002;71(3):457-68. Epub 2002/02/07.
9. De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrine reviews*. 1998;19(3):269-301. Epub 1998/06/17.
10. Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC, et al. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2003;24(3):151-80. Epub 2003/11/05.
11. Lanneau D, Brunet M, Frisan E, Solary E, Fontenay M, Garrido C. Heat shock proteins: essential proteins for apoptosis regulation. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2008;12(3):743-61. Epub 2008/02/13.
12. Hayashi R, Wada H, Ito K, Adcock IM. Effects of glucocorticoids on gene transcription. *European journal of pharmacology*. 2004;500(1-3):51-62. Epub 2004/10/07.
13. Dokas LA, Schlatter LK, Barr CS. Corticosteroid-induced proteins in brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1994;746:157-63; discussion 63-5, 78-9. Epub 1994/11/30.
14. Fukudo S, Abe K, Itoyama Y, Mochizuki S, Sawai T, Hongo M. Psychophysiological stress induces heat shock cognate protein 70 messenger RNA in the hippocampus of rats. *Neuroscience*. 1999;91(4):1205-8. Epub 1999/07/03.
15. Dostert A, Heinzel T. Negative glucocorticoid receptor response elements and their role in glucocorticoid action. *Current pharmaceutical design*. 2004;10(23):2807-16. Epub 2004/09/24.
16. Datson NA, Morsink MC, Meijer OC, de Kloet ER. Central corticosteroid actions: Search for gene targets. *European journal of pharmacology*. 2008;583(2-3):272-89. Epub 2008/02/26.
17. Karst H, Berger S, Turiault M, Tronche F, Schutz G, Joels M. Mineralocorticoid receptors are indispensable for nongenomic modulation of hippocampal glutamate transmission by corticosterone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(52):19204-7. Epub 2005/12/20.
18. Venero C, Borrell J. Rapid glucocorticoid effects on excitatory amino acid levels in the hippocampus: a microdialysis study in freely moving rats. *The European journal of neuroscience*. 1999;11(7):2465-73. Epub 1999/06/26.
19. Joels M. Corticosteroid effects in the brain: U-shape it. *Trends in pharmacological sciences*. 2006;27(5):244-50. Epub 2006/04/06.
20. Kademian SM, Bignante AE, Lardone P, McEwen BS, Volosin M. Biphasic effects of adrenal steroids on learned helplessness behavior induced by inescapable shock. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2005;30(1):58-66. Epub 2004/10/22.
21. Sandi C, Loscertales M, Guaza C. Experience-dependent facilitating effect of corticosterone on spatial memory formation in the water maze. *The European journal of neuroscience*. 1997;9(4):637-42. Epub 1997/04/01.



22. Joels M, de Kloet ER. Effects of glucocorticoids and norepinephrine on the excitability in the hippocampus. *Science*. 1989;245(4925):1502-5. Epub 1989/09/29.
23. Beck SG, Choi KC, List TJ, Okuhara DY, Birnsteil S. Corticosterone alters 5-HT1A receptor-mediated hyperpolarization in area CA1 hippocampal pyramidal neurons. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 1996;14(1):27-33. Epub 1996/01/01.
24. Diamond DM, Bennett MC, Fleshner M, Rose GM. Inverted-U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation. *Hippocampus*. 1992;2(4):421-30. Epub 1992/10/01.
25. Heslen W, Joels M. Modulation of 5HT1A responsiveness in CA1 pyramidal neurons by in vivo activation of corticosteroid receptors. *Journal of neuroendocrinology*. 1996;8(6):433-8. Epub 1996/06/01.
26. Joels M, Karten Y, Heslen W, de Kloet ER. Corticosteroid effects on electrical properties of brain cells: temporal aspects and role of antiglucocorticoids. *Psychoneuroendocrinology*. 1997;22 Suppl 1:S81-6. Epub 1997/01/01.
27. Karst H, Karten YJ, Reichardt HM, de Kloet ER, Schutz G, Joels M. Corticosteroid actions in hippocampus require DNA binding of glucocorticoid receptor homodimers. *Nature neuroscience*. 2000;3(10):977-8. Epub 2000/10/04.
28. Abraham IM, Harkany T, Horvath KM, Luiten PG. Action of glucocorticoids on survival of nerve cells: promoting neurodegeneration or neuroprotection? *Journal of neuroendocrinology*. 2001;13(9):749-60. Epub 2001/10/02.
29. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrine reviews*. 1986;7(3):284-301. Epub 1986/08/01.
30. Tronson NC, Taylor JR. Molecular mechanisms of memory reconsolidation. *Nature reviews Neuroscience*. 2007;8(4):262-75. Epub 2007/03/08.
31. Hebb DO. *The organization of behavior; a neuropsychological theory*. New York,: Wiley; 1949. xix, 335 p. p.
32. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1957;20(1):11-21. Epub 1957/02/01.
33. Bermúdez-Rattoni F. *Neural plasticity and memory: from genes to brain imaging*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2007. 339 p., 4 p. of plates p.
34. Kesner RP, Martinez JL. *Neurobiology of learning and memory*. 2nd ed. Amsterdam Netherlands ; Boston Mass.: Elsevier Academic Press; 2007. xx, 600 p. p.
35. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*. 1993;361(6407):31-9. Epub 1993/01/07.
36. Clayton NS, Krebs JR. Hippocampal growth and attrition in birds affected by experience. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994;91(16):7410-4. Epub 1994/08/02.
37. McNaughton N, Morris RG. Chlordiazepoxide, an anxiolytic benzodiazepine, impairs place navigation in rats. *Behavioural brain research*. 1987;24(1):39-46. Epub 1987/04/01.
38. Levy WB, Steward O. Synapses as associative memory elements in the hippocampal formation. *Brain research*. 1979;175(2):233-45. Epub 1979/10/19.
39. Squire LR, Stark CE, Clark RE. The medial temporal lobe. *Annual review of neuroscience*. 2004;27:279-306. Epub 2004/06/26.
40. Wittenberg GM, Tsien JZ. An emerging molecular and cellular framework for memory processing by the hippocampus. *Trends in neurosciences*. 2002;25(10):501-5. Epub 2002/09/11.
41. Calfa G, Bussolino D, Molina VA. Involvement of the lateral septum and the ventral Hippocampus in the emotional sequelae induced by social defeat: role of glucocorticoid receptors. *Behavioural brain research*. 2007;181(1):23-34. Epub 2007/04/21.
42. Pothuizen HH, Zhang WN, Jongen-Relo AL, Feldon J, Yee BK. Dissociation of function between the dorsal and the ventral hippocampus in spatial learning abilities of the rat: a within-subject, within-task comparison of reference and working spatial memory. *The European journal of neuroscience*. 2004;19(3):705-12. Epub 2004/02/27.
43. McGaugh JL, McIntyre CK, Power AE. Amygdala modulation of memory consolidation: interaction with other brain systems. *Neurobiology of learning and memory*. 2002;78(3):539-52. Epub 2003/02/01.
44. Glavin GB. Stress and brain noradrenaline: a review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 1985;9(2):233-43. Epub 1985/01/01.
45. Sandi C, Pinelo-Nava MT. Stress and memory: behavioral effects and neurobiological mechanisms. *Neural plasticity*. 2007;2007:78970. Epub 2007/12/07.
46. McEwen BS, Seeman T. Protective and damaging effects of mediators of stress. Elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999;896:30-47. Epub 2000/02/22.
47. Conrad CD, Lupien SJ, McEwen BS. Support for a bimodal role for type II adrenal steroid receptors in spatial memory. *Neurobiology of learning and memory*. 1999;72(1):39-46. Epub 1999/06/18.
48. Morris RG, Anderson E, Lynch GS, Baudry M. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*. 1986;319(6056):774-6. Epub 1986/02/05.

49. Roozendaal B. Systems mediating acute glucocorticoid effects on memory consolidation and retrieval. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2003;27(8):1213-23. Epub 2003/12/09.
50. LaBar KS, Cabeza R. Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nature reviews Neuroscience*. 2006;7(1):54-64. Epub 2005/12/24.
51. Joels M, Krugers HJ. LTP after stress: up or down? *Neural plasticity*. 2007;2007:93202. Epub 2007/05/16.
52. De Kloet ER, Karst H, Joels M. Corticosteroid hormones in the central stress response: quick-and-slow. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2008;29(2):268-72. Epub 2007/12/11.
53. Joels M, Karst H, DeRijk R, de Kloet ER. The coming out of the brain mineralocorticoid receptor. *Trends in neurosciences*. 2008;31(1):1-7. Epub 2007/12/08.
54. de Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature reviews Neuroscience*. 2005;6(6):463-75. Epub 2005/05/14.
55. Diamond DM, Park CR, Woodson JC. Stress generates emotional memories and retrograde amnesia by inducing an endogenous form of hippocampal LTP. *Hippocampus*. 2004;14(3):281-91. Epub 2004/05/11.
56. Joels M, Karst H, Krugers HJ, Lucassen PJ. Chronic stress: implications for neuronal morphology, function and neurogenesis. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2007;28(2-3):72-96. Epub 2007/06/05.
57. Mesches MH, Fleshner M, Heman KL, Rose GM, Diamond DM. Exposing rats to a predator blocks primed burst potentiation in the hippocampus in vitro. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1999;19(14):RC18. Epub 1999/07/17.
58. Di S, Malcher-Lopes R, Halmos KC, Tasker JG. Nongenomic glucocorticoid inhibition via endocannabinoid release in the hypothalamus: a fast feedback mechanism. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2003;23(12):4850-7. Epub 2003/07/02.
59. Joels M. Functional actions of corticosteroids in the hippocampus. *European journal of pharmacology*. 2008;583(2-3):312-21. Epub 2008/02/16.
60. Malcher-Lopes R, Di S, Marcheselli VS, Weng FJ, Stuart CT, Bazan NG, et al. Opposing crosstalk between leptin and glucocorticoids rapidly modulates synaptic excitation via endocannabinoid release. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2006;26(24):6643-50. Epub 2006/06/16.
61. Ikegaya Y, Saito H, Abe K. Attenuated hippocampal long-term potentiation in basolateral amygdala-lesioned rats. *Brain research*. 1994;656(1):157-64. Epub 1994/09/05.
62. Ikegaya Y, Saito H, Abe K. Amygdala N-methyl-D-aspartate receptors participate in the induction of long-term potentiation in the dentate gyrus in vivo. *Neuroscience letters*. 1995;192(3):193-6. Epub 1995/06/16.
63. Ikegaya Y, Saito H, Abe K. The basomedial and basolateral amygdaloid nuclei contribute to the induction of long-term potentiation in the dentate gyrus in vivo. *The European journal of neuroscience*. 1996;8(9):1833-9. Epub 1996/09/01.
64. Kim JJ, Koo JW, Lee HJ, Han JS. Amygdalar inactivation blocks stress-induced impairments in hippocampal long-term potentiation and spatial memory. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2005;25(6):1532-9. Epub 2005/02/11.
65. Pare D. Role of the basolateral amygdala in memory consolidation. *Progress in neurobiology*. 2003;70(5):409-20. Epub 2003/09/27.
66. Vouimba RM, Yaniv D, Richter-Levin G. Glucocorticoid receptors and beta-adrenoceptors in basolateral amygdala modulate synaptic plasticity in hippocampal dentate gyrus, but not in area CA1. *Neuropharmacology*. 2007;52(1):244-52. Epub 2006/08/08.
67. Huang YY, Kandel ER. Modulation of both the early and the late phase of mossy fiber LTP by the activation of beta-adrenergic receptors. *Neuron*. 1996;16(3):611-7. Epub 1996/03/01.
68. Quirarte GL, Roozendaal B, McGaugh JL. Glucocorticoid enhancement of memory storage involves noradrenergic activation in the basolateral amygdala. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94(25):14048-53. Epub 1998/02/12.
69. Ferry B, McGaugh JL. Clenbuterol administration into the basolateral amygdala post-training enhances retention in an inhibitory avoidance task. *Neurobiology of learning and memory*. 1999;72(1):8-12. Epub 1999/06/18.
70. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annual review of neuroscience*. 2000;23:155-84. Epub 2000/06/09.
71. Blank T, Nijholt I, Spiess J. Molecular determinants mediating effects of acute stress on hippocampus-dependent synaptic plasticity and learning. *Molecular neurobiology*. 2004;29(2):131-8. Epub 2004/05/06.
72. Woodson JC, Macintosh D, Fleshner M, Diamond DM. Emotion-induced amnesia in rats: working memory-specific impairment, corticosterone-memory correlation, and fear versus arousal effects on memory. *Learn Mem*. 2003;10(5):326-36. Epub 2003/10/15.
73. Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2005;29(8):1201-13. Epub 2005/11/08.

74. Herman JP, Flak J, Jankord R. Chronic stress plasticity in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Progress in brain research*. 2008;170:353-64. Epub 2008/07/29.
75. Verkuyil JM, Hemby SE, Joels M. Chronic stress attenuates GABAergic inhibition and alters gene expression of parvocellular neurons in rat hypothalamus. *The European journal of neuroscience*. 2004;20(6):1665-73. Epub 2004/09/10.
76. Cullinan WE, Wolfe TJ. Chronic stress regulates levels of mRNA transcripts encoding beta subunits of the GABA(A) receptor in the rat stress axis. *Brain research*. 2000;887(1):118-24. Epub 2001/01/03.
77. Karst H, Nair S, Velzing E, Rumpff-van Essen L, Slagter E, Shinnick-Gallagher P, et al. Glucocorticoids alter calcium conductances and calcium channel subunit expression in basolateral amygdala neurons. *The European journal of neuroscience*. 2002;16(6):1083-9. Epub 2002/10/18.
78. Cook SC, Wellman CL. Chronic stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex. *Journal of neurobiology*. 2004;60(2):236-48. Epub 2004/07/22.
79. Vouimba RM, Yaniv D, Diamond D, Richter-Levin G. Effects of inescapable stress on LTP in the amygdala versus the dentate gyrus of freely behaving rats. *The European journal of neuroscience*. 2004;19(7):1887-94. Epub 2004/04/14.
80. Vyas A, Bernal S, Chattarji S. Effects of chronic stress on dendritic arborization in the central and extended amygdala. *Brain research*. 2003;965(1-2):290-4. Epub 2003/02/20.
81. Kole MH, Swan L, Fuchs E. The antidepressant tianeptine persistently modulates glutamate receptor currents of the hippocampal CA3 commissural associational synapse in chronically stressed rats. *The European journal of neuroscience*. 2002;16(5):807-16. Epub 2002/10/10.
82. Sousa N, Lukoyanov NV, Madeira MD, Almeida OF, Paula-Barbosa MM. Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement. *Neuroscience*. 2000;97(2):253-66. Epub 2000/05/09.
83. Yehuda R. Post-traumatic stress disorder. *The New England journal of medicine*. 2002;346(2):108-14. Epub 2002/01/11.
84. Lindauer RJ, Olff M, van Meijel EP, Carlier IV, Gersons BP. Cortisol, learning, memory, and attention in relation to smaller hippocampal volume in police officers with posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*. 2006;59(2):171-7. Epub 2005/09/13.
85. Lupien SJ, de Leon M, de Santi S, Convit A, Tarshish C, Nair NP, et al. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature neuroscience*. 1998;1(1):69-73. Epub 1999/04/09.
86. Karst H, Joels M. Effect of chronic stress on synaptic currents in rat hippocampal dentate gyrus neurons. *Journal of neurophysiology*. 2003;89(1):625-33. Epub 2003/01/11.
87. Gao Y, Bezchlibnyk YB, Sun X, Wang JF, McEwen BS, Young LT. Effects of restraint stress on the expression of proteins involved in synaptic vesicle exocytosis in the hippocampus. *Neuroscience*. 2006;141(3):1139-48. Epub 2006/06/08.
88. Stewart MG, Davies HA, Sandi C, Kraev IV, Rogachevsky VV, Peddie CJ, et al. Stress suppresses and learning induces plasticity in CA3 of rat hippocampus: a three-dimensional ultrastructural study of thorny excrescences and their postsynaptic densities. *Neuroscience*. 2005;131(1):43-54. Epub 2005/02/01.
89. Conrad CD. What is the functional significance of chronic stress-induced CA3 dendritic retraction within the hippocampus? *Behavioral and cognitive neuroscience reviews*. 2006;5(1):41-60. Epub 2006/07/04.
90. Magarinos AM, McEwen BS. Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors. *Neuroscience*. 1995;69(1):89-98. Epub 1995/11/01.
91. Herbert J, Goodyer IM, Grossman AB, Hastings MH, de Kloet ER, Lightman SL, et al. Do corticosteroids damage the brain? *Journal of neuroendocrinology*. 2006;18(6):393-411. Epub 2006/05/11.
92. Broadbent NJ, Squire LR, Clark RE. Spatial memory, recognition memory, and the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(40):14515-20. Epub 2004/09/29.
93. Shrager Y, Bayley PJ, Bontempi B, Hopkins RO, Squire LR. Spatial memory and the human hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(8):2961-6. Epub 2007/02/14.
94. Pawlak R, Rao BS, Melchor JP, Chattarji S, McEwen B, Strickland S. Tissue plasminogen activator and plasminogen mediate stress-induced decline of neuronal and cognitive functions in the mouse hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(50):18201-6. Epub 2005/12/07.
95. van Riel E, Meijer OC, Steenbergen PJ, Joels M. Chronic unpredictable stress causes attenuation of serotonin responses in cornu ammonis 1 pyramidal neurons. *Neuroscience*. 2003;120(3):649-58. Epub 2003/08/05.
96. Bodnoff SR, Humphreys AG, Lehman JC, Diamond DM, Rose GM, Meaney MJ. Enduring effects of chronic corticosterone treatment on spatial learning, synaptic plasticity, and hippocampal neuropathology in young and mid-aged rats. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1995;15(1 Pt 1):61-9. Epub 1995/01/01.

97. Lindauer RJ, Vlieger EJ, Jalink M, Olf M, Carlier IV, Majoie CB, et al. Smaller hippocampal volume in Dutch police officers with posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*. 2004;56(5):356-63. Epub 2004/09/01.
98. Pavlides C, Nivon LG, McEwen BS. Effects of chronic stress on hippocampal long-term potentiation. *Hippocampus*. 2002;12(2):245-57. Epub 2002/05/10.
99. Gould E, Tanapat P, Hastings NB, Shors TJ. Neurogenesis in adulthood: a possible role in learning. *Trends in cognitive sciences*. 1999;3(5):186-92. Epub 1999/05/14.
100. Karst H, Joels M, Brief RU 38486 treatment normalizes the effects of chronic stress on calcium currents in rat hippocampal CA1 neurons. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2007;32(8):1830-9. Epub 2007/01/18.
101. Kerr DS, Campbell LW, Thibault O, Landfield PW. Hippocampal glucocorticoid receptor activation enhances voltage-dependent Ca<sup>2+</sup> conductances: relevance to brain aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1992;89(18):8527-31. Epub 1992/09/15.
102. Li S, Wang C, Wang W, Dong H, Hou P, Tang Y. Chronic mild stress impairs cognition in mice: from brain homeostasis to behavior. *Life sciences*. 2008;82(17-18):934-42. Epub 2008/04/12.
103. Herman JP, Cullinan WE, Morano MI, Akil H, Watson SJ. Contribution of the ventral subiculum to inhibitory regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Journal of neuroendocrinology*. 1995;7(6):475-82. Epub 1995/06/01.
104. Furay AR, Bruestle AE, Herman JP. The role of the forebrain glucocorticoid receptor in acute and chronic stress. *Endocrinology*. 2008;149(11):5482-90. Epub 2008/07/12.
105. Netherton C, Goodyer I, Tamplin A, Herbert J. Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone in relation to puberty and gender. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(2):125-40. Epub 2003/11/08.
106. Touitou Y, Sulon J, Bogdan A, Touitou C, Reinberg A, Beck H, et al. Adrenal circadian system in young and elderly human subjects: a comparative study. *The Journal of endocrinology*. 1982;93(2):201-10. Epub 1982/05/01.
107. Halligan SL, Herbert J, Goodyer IM, Murray L. Exposure to postnatal depression predicts elevated cortisol in adolescent offspring. *Biological psychiatry*. 2004;55(4):376-81. Epub 2004/02/13.
108. Lupien SJ, King S, Meaney MJ, McEwen BS. Child's stress hormone levels correlate with mother's socioeconomic status and depressive state. *Biological psychiatry*. 2000;48(10):976-80. Epub 2000/11/18.
109. McCormick JA, Lyons V, Jacobson MD, Noble J, Diorio J, Nyirenda M, et al. 5'-heterogeneity of glucocorticoid receptor messenger RNA is tissue specific: differential regulation of variant transcripts by early-life events. *Mol Endocrinol*. 2000;14(4):506-17. Epub 2000/04/19.
110. Yehuda R, Engel SM, Brand SR, Seckl J, Marcus SM, Berkowitz GS. Transgenerational effects of posttraumatic stress disorder in babies of mothers exposed to the World Trade Center attacks during pregnancy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(7):4115-8. Epub 2005/05/05.
111. Rodríguez-Fernández JM, García-Acero M. El papel del receptor de glucocorticoides en el estrés temprano. *Universitas Médica*. 2010;51(4):385-91. Epub 10-01-2010.
112. Champagne DL, Bagot RC, van Hasselt F, Ramakers G, Meaney MJ, de Kloet ER, et al. Maternal care and hippocampal plasticity: evidence for experience-dependent structural plasticity, altered synaptic functioning, and differential responsiveness to glucocorticoids and stress. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2008;28(23):6037-45. Epub 2008/06/06.
113. Conrad CD, MacMillan DD, 2nd, Tsekhanov S, Wright RL, Baran SE, Fuchs RA. Influence of chronic corticosterone and glucocorticoid receptor antagonism in the amygdala on fear conditioning. *Neurobiology of learning and memory*. 2004;81(3):185-99. Epub 2004/04/15.
114. de Kloet ER. Stress in the brain. *European journal of pharmacology*. 2000;405(1-3):187-98. Epub 2000/10/18.
115. Liberzon I, Taylor SF, Amdur R, Jung TD, Chamberlain KR, Minoshima S, et al. Brain activation in PTSD in response to trauma-related stimuli. *Biological psychiatry*. 1999;45(7):817-26. Epub 1999/04/15.
116. Semple WE, Goyer PF, McCormick R, Donovan B, Muzic RF, Jr., Ruge L, et al. Higher brain blood flow at amygdala and lower frontal cortex blood flow in PTSD patients with comorbid cocaine and alcohol abuse compared with normals. *Psychiatry*. 2000;63(1):65-74. Epub 2000/06/16.
117. Wang Z, Neylan TC, Mueller SG, Lenoci M, Truran D, Marmar CR, et al. Magnetic resonance imaging of hippocampal subfields in posttraumatic stress disorder. *Archives of general psychiatry*. 2010;67(3):296-303. Epub 2010/03/03.
118. Centonze D, Palmieri MG, Boffa L, Pierantozzi M, Stanzione P, Brusa L, et al. Cortical hyperexcitability in post-traumatic stress disorder secondary to minor accidental head trauma: a neurophysiologic study. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*. 2005;30(2):127-32. Epub 2005/03/31.

119. Pitman RK, Shin LM, Rauch SL. Investigating the pathogenesis of posttraumatic stress disorder with neuroimaging. *The Journal of clinical psychiatry*. 2001;62 Suppl 17:47-54. Epub 2001/08/10.
120. Koenigs M, Grafman J. Posttraumatic stress disorder: the role of medial prefrontal cortex and amygdala. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*. 2009;15(5):540-8. Epub 2009/04/11.
121. Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, et al. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2000;284(5):592-7. Epub 2000/08/05.



#### Artículos Originales

Registro de la actividad muscular en abductores y adductores en las alteraciones de cadera de individuos con parálisis cerebral.

*Osama J. Alí-Morell, Félix Zurita-Ortega, Roberto Martínez-Porcel, Elena González-Astorga, Ma. José Cano-Mañas.*

The "8-foot Up and Go" test as a physical performance measurement in Parkinson disease: A pilot study.

*José M. Cancela, Silvia Varela, Carlos Ayán.*

Efectos de la subtalomotomía en la inducción o modificación de disquinesias en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática.

*Carlos Rafael Méndez Herrera, Lázaro Álvarez González, Nancy Pavón.*

Cambios morfológicos inducidos por tres aminoglicósidos en la estría vascular de la cóclea.

*Daymara Mercerón-Martínez, Sandra Rodríguez-Salgueiro, Rosa Coro-Antich, Pavel Prado-Gutiérrez, Valia Rodríguez-Rodríguez, Lidice Galan García, Yahima Harvey-Pedroso, Tania Valdés-Prieto.*

Valores normativos en la prueba de fluidez verbal-semántica en adultos mayores mexicanos.

*Mireya Chávez-Oliveros, Yaneth Rodríguez-Agudelo, Isaac Acosta-Castillo, Nayeli García-Ramírez, Gabriela Rojas de la Torre, Ana Luisa Sosa-Ortiz.*

Efectos del tratamiento rehabilitador y el treadmill en pacientes con Ataxia.

*Yamilé Valle Ramos, Mayda Nelía López Hernández, Lourdes del Carmen Lorigados, Vilma González Figueredo, Rebeca Gutiérrez de los Santos.*

#### Artículos de Revisión

Cambios Fisiológicos en el sueño.

*Rafael I. Aguirre Navarrete.*

Esclerosis Lateral Amiotrófica: Revisión de Evidencia Médica para Tratamiento.

*Miriam E. Bucheli, Mauricio Campos, Diana B. Bermudes, Jean P. Chuquimarca, Katherin Sambache, Jonathan F. Niato, Priscila Villalba, Johana Montalvo, Andrés Andino, Cristian Calero, Pilar Guerrero.*

Enfermedad de Moyamoya: Revisión de la Literatura.

*Rogelio Domínguez-Moreno, Mario Morales-Esponda, Natalia Lorena Rossiere-Echazarreta, Adolfo Leyva-Rendón.*

#### Reportes de Casos Clínicos

Partial Thenar Atrophy as a Physical Manifestation of Martin Gruber Anastomosis.

*William Carter MD, Douglas Murphy, Rebecca Armendariz.*

Meningitis crónica por *Angiostrongylus Cantonensis*.

*Domingo Sabina-Molina, Bárbara Padilla-Docal B, Raisa Bu-Coifiu-Fanego, Alberto Juan Dorta-Contreras.*

Encefalomiелitis aguda diseminada: Reporte de un caso con afectación selectiva de tallo cerebral.

*Jorge de Jesús Santiesteban Velázquez.*

Apoplejía del quiste de la hendidura de Rathke: reporte de caso clínico y revisión de la literatura.

*Zhao Xianlin, Wang Tingzhong, Liu Guojun.*