

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Neurobiología del estrés agudo y crónico: su efecto en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la memoria

JORGE MARIO RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ,¹ MARY GARCÍA-ACERO,² PAMELA FRANCO²

Resumen

Actualmente existe gran cantidad de información relacionada con el estrés y sus efectos. Por eso, este artículo se enfoca 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 los glucocorticoides, pues dichas hormonas alteran la actividad basal de la amígdala, del hipocampo y de la corteza prefrontal medial, la función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y 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: glucocorticoide, estrés, memoria, depresión.

Title: Neurobiology of Acute and Chronic Stress: Its Effect on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis and Memory

Abstract

Extensive literature has been published about stress and its effects. This paper will focus on how stress hormones interact with different brain areas, including limbic structures and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. We will discuss how repetitive stress modifies 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. The exact mechanism by which these effects are produced is poorly understood. Future research will link how the the cellular and molecular changes described might affect a behavior..

Key words: Glucocorticoid, stress, memory, depression.

1 Neurology Department, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, Estados Unidos.

2 Miembro del Grupo Neurociencia, Hospital Universitario San Ignacio-Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Recibido: 02/10/2012

Revisado: 20/03/2013

Aceptado: 23/04/2013

Introducción

Desde hace veinte años, el estrés ha sido fuente de estudio en el campo neurocientífico. En su abordaje se realizan aproximaciones con el fin de comprender sus efectos en diferentes sistemas, entre ellos el sistema nervioso central (SNC). El entendimiento del concepto de estrés y su sustrato biológico es esencial para comprender su rol en procesos de salud o enfermedad [1].

El estrés se define como un estado de alteración homeostática que genera en el organismo una respuesta para mantener dicha homeostasis. Las respuestas efectuadas reflejan la activación de circuitos específicos constituidos genéticamente en el individuo y modulados constantemente por el ambiente [1]. Así mismo, este tipo de situaciones afectan funciones cognitivas, como la memoria, para que en el futuro se reconozca o evite el evento que desencadenó la alteración del estado basal interno. Esto es de suma importancia, ya que permite apropiarse de aquel evento perturbador [2]. A continuación se muestra la aproximación neurofisiológica y celular del 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 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, llamado tipo sistémico, involucra una asociación corta; mientras que el otro requiere una asociación larga o de “procesamiento”. En el primero se involucran esencialmente respuestas en la médula espinal (circuito corto, con respuestas de retirada, así como simpático-adrenal o parasimpática); mientras que el otro precisa 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 afecta la parte motora y la endocrina. La primera hace referencia al efecto en la unidad muscular, debido a la función predictora del cerebro, y la segunda es el efecto en el eje HPA que, por medio del hipotálamo, se encarga de la respuesta neurohormonal, con incremento de la producción y liberación de glucocorticoides [1,2].

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, incluidas aferencias desde el núcleo supraquiasmático al nú-

cleo paraventricular (PVN). En el PVN 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 y generar señales excitatorias o inhibitorias a la corteza adrenal (así como a la glándula pituitaria), a fin de controlar 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 [3]. Para una revisión más profunda del circuito de liberación rítmica, se sugiere revisar el artículo de referencia de Ziegler y Herman [4].

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 [5]. 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 proteínas Gs, cuyo segundo mensajero es el adenosín monofosfato

cíclico; mientras que la AVP, a través del receptor V1, genera la entrada de calcio a la célula por medio del complejo Gq acoplado a fosfatidilinositol bifosfato. La ACTH producida se dirige a la glándula suprarrenal y promueve la liberación de glucocorticoides y, en menor medida, de mineralocorticoides. Una vez liberados al torrente sanguíneo, los glucocorticoides 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 en diversas zonas, tanto en el hipotálamo como fuera de este. En el hipotálamo, el aumento de glucocorticoides genera tempranamente una 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 glucocorticoides. Al parecer, estos últimos ejercen su efecto inhibitorio a través de acciones rápidas en la membrana celular y lentas en la transcripción génica. Además, la respuesta genómica produce reducción en las concentraciones de ARN mensajero, que codifican la ACTH [6]. 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 [7].

Adicionalmente, se ha observado la existencia de mecanismos reguladores extrahipotalámicos sobre el funcionamiento del PVN [8], pues involucra estructuras como el hipocampo, que regulan su efecto inhibitorio sobre el PVN de manera tardía a través de los receptores de glucocorticoides [3,4,9]. El hipocampo y otras estructuras involucradas en dicho proceso son revisados con más detalle en el artículo de referencia de Herman et al. [10]. El fin de este mecanismo de contrarregulación es mantener estables las cantidades basales de ACTH y de glucocorticoides, así como luego del evento estresante. Por ende, alteraciones en algunas de estas estructuras modifican la fisiología de este circuito. Su efecto hipocampal se amplía en la sección de estrés agudo o adaptativo.

Mecanismos de acción

Los receptores de glucocorticoide y los receptores de mineralocorticoide pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares tipo I. Estos, en ausencia de ligando, hacen parte del complejo multiproteico que involucra dos subunidades de proteínas de choque térmico (HSP90), que funcionan como chaperonas. Una vez el ligando se une al receptor, la chaperona se disocia del receptor y permite su ubicación nuclear como complejo receptor y esteroide, al igual que la unión a elementos de respuesta a glucocorticoides (secuencias reguladoras del ADN), e interacción con complejos coactivadores y correceptores [11].

Finalmente, este proceso permitirá iniciar o no la transcripción y producir diversas moléculas [12] 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, que desempeñan un papel fundamentalmente citoprotector, con el fin de mantener la homeostasis proteica y evitar una posible lesión celular que induciría el mecanismo de apoptosis [1,11].

Esto tiene gran importancia, ya que en situaciones de estrés se aumenta el ARN mensajero de este tipo de proteínas en estructuras vulnerables como el hipocampo [13,14] e indica que posibles alteraciones de estas proteínas conllevan una mayor susceptibilidad estructural en una zona del cerebro [13]. Si desea abordar con mayor detalle la modulación del proceso de transcripción y los genes blanco de los glucocorticoides, puede revisar los artículos de referencia de Dostert y Heinzl [15] y Datson, Morsink, Meijer y de Kloet [16].

Se ha observado que los glucocorticoides pueden ejercer sus efectos de manera temprana (no genómica), al parecer modulando las características de un grupo celular, debido a su acción sobre el receptor de mineralocorticoide (ubicado a nivel de la membrana) [17,18]. Cabe notar que dicha función está probablemente asociada a este receptor, que tiene una afinidad diez

veces mayor que los receptores de glucocorticoides [9,19].

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

Memoria

Es de notar que la memoria se define 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 la persona y se sabe que existen diversas áreas del cerebro implicadas en esta función y que eventos como el

estrés pueden modificar su funcionalidad [2,30].

Hace cincuenta años, aproximadamente, Hebb mostró nuevas ideas sobre cómo estructuras cerebrales cooperan y forman las bases del aprendizaje [31]. Luego se reconoció cómo los lóbulos temporales son esenciales para este proceso, a partir del estudio del paciente H. M. [32]. 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 [33,34].

El hipocampo

Diversos estudios han mostrado el papel del hipocampo en el aprendizaje y la memoria [35-38]. Por ejemplo, estudios con pacientes amnésicos y animales experimentales muestran su importancia en consolidar eventos de memoria a corto y a largo plazos, así como su almacenamiento en la corteza [39,40]. 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 cumple un papel crítico en el aprendizaje y en la memoria del entorno [4, 41]. Esto se ha mostrado en experimentos en los cuales lesiones de esta área limitan el acceso a este tipo de información y así son parte esencial

en la representación interna del mundo [1,2,42].

Además, se ha evidenciado cómo un evento estresante lleva una respuesta emocional y comportamental. La región involucrada es la región basolateral de la amígdala que neuroanatómicamente se interconecta con el núcleo caudado, los núcleos basales, la corteza y el hipocampo [43]. Ello convierte un evento estresante en un proceso dinámico de coherencia temporal entre diversas áreas [2].

Estrés agudo o adaptativo y memoria

El evento estresante lleva a la liberación de glucocorticoides y catecolaminas. Aparte de su conocido efecto periférico, estas también actúan en diversas estructuras cerebrales [19,44,45]. A continuación se revisan las estructuras implicadas en dicho proceso.

Un episodio corto de estrés resulta en la liberación de monoaminas (noradrenalina principalmente) y glucocorticoides, que ejercen su función genómica en una hora aproximadamente (dependiendo de la cantidad liberada) y que le permiten al sujeto una respuesta eficaz frente al evento estresante [1,45,46]. Además, se ha observado cómo los glucocorticoides bajo este tipo de eventos tienen un efecto en la memoria: por ejemplo, en el laberinto de Morris se ha descrito cómo los

glucocorticoides facilitan los mecanismos neurales que median el almacenamiento de la información [20,21,47-49].

En el hipocampo, el efecto temprano de los glucocorticoides aumenta la frecuencia de las corrientes postsinápticas miniatura e incrementa las vesículas que contienen glutamato; adicionalmente, las catecolaminas también promueven mecanismos de excitación (con el fin de almacenar la información) dependientes de la activación de canales de calcio y de β -adrenorreceptores [22,27,50].

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 receptor de mineralocorticoide y la serotonina [24] (efecto inhibitorio dependiente del receptor 5-HT_{1A} [23,51]). Esta serie de eventos sucede en una ventana de tiempo menor a una hora [9,16,52].

De Kloet et al. [52] mencionan cómo los potenciales excitatorios miniatura se mantienen cuando los glucocorticoides se encuentran elevados. 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 receptores de mineralocorticoides de membrana [53]. El hecho de que exista dicha modulación sináptica lleva a que

se plantee la siguiente pregunta: ¿cómo podría explicarse que durante el estrés se pudiera afianzar información ligada al evento? Esto surge gracias a la sincronía temporal, Siempre y cuando exista la sincronía temporal (figura 1) entre la activación hipocampal y la estimulación en la liberación de glucocorticoides; se promovería la excitabilidad en el hipocampo [54,55]. Esto se debe a las mismas moléculas liberadas por el estrés, las cuales modulan la red sináptica hipocampal, al tiempo que los receptores de mineralocorticoides son 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 glucocorticoides, producen menor efectividad en el afianzamiento sináptico hipocampal [55,56].

En la tabla 1 se muestra el efecto de los corticoides en estrés agudo en 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 receptor de mineralocorticoide MR) se nota el incremento en la excitabilidad de la estructura hipocampal, que aumenta la potenciación sináptica a largo plazo; molecularmente implica cambios a través de catecolaminas, CRH/AVP, neuropéptidos y glucocorticoides [54]. Como se ha comentado, los glucocorticoides participan por medio del aumento en la liberación de glutamato, disminución de la conductancia al potasio IA y sinergismo con las catecolaminas. Ello finalmente aumenta su excitabilidad [52]. En la parte de recuperación se ha descrito cómo la saturación del receptor de glucocorticoide estabiliza la excitabilidad neuronal, mecanismo que es mediado por el aumento

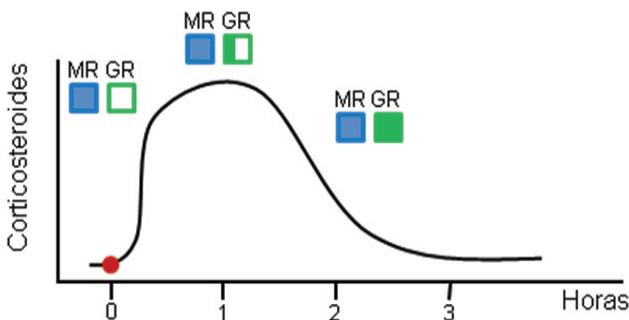


Figura 1. Efecto de los glucocorticoides en el hipocampo

Fuente: esquema modificado de Joels, Karst, Krugers y Lucass [56], por Jorge Mario Rodríguez-Fernández.

Tabla 1. Sincronía temporal

Reposo	Activación	Recuperación
Excitabilidad basal, potenciación sináptica a largo plazo, eficiente y baja vulnerabilidad	CA1, CA3 y DG aumenta excitabilidad CA1, CA3 y DG aumenta la potenciación sináptica a largo plazo	CA1 y CA3 baja excitabilidad y potenciación sináptica a largo plazo alterado Se promueve la depresión sináptica a largo plazo

en el efecto inhibitorio mediado por la serotonina, supresión de la acción de la noradrenalina, que disminuye la potenciación sináptica a largo plazo.

Dada esta potenciación de la actividad neuronal, el evento siguiente es la etapa de recuperación, la cual es realizada por la respuesta genómica del receptor de glucocorticoide, 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-HT_{1A} [23-25,52,54]. Esto a su vez altera la potenciación sináptica a largo plazo (que significa el aumento de la actividad sináptica por estimulación de alta frecuencia) de CA1 a expensas del aumento de la depresión sináptica a largo plazo (que significa la disminución de la actividad sináptica por estimulación de baja frecuencia) [57].

Dicha disminución puede interpretarse como el tiempo en que el sistema hipocampal es refractario [45]. Además

de esto, la activación de los receptores de glucocorticoides median el efecto inhibitorio (de retroalimentación) sobre el eje HPA [3,9]; de igual manera, la disminución de la actividad del PVN depende de respuestas tempranas y tardías mediadas por los glucocorticoides, principalmente por la activación de receptores de glucocorticoides [58] y su efecto en la transmisión sináptica [52,59].

Como se detallaba, la retroalimentación involucra la disminución en la frecuencia de corrientes postsinápticas miniatura en el PVN (que generan menor despolarización). Dicho proceso sucede temprana y tardíamente [58], y aunque no se sabe muy bien a qué se debe, probablemente esté ligado a proteínas G [60]. Es necesario recalcar que la disminución en la transcripción de este núcleo es generada por la AVP a través de los receptores de glucocorticoides [7]. Dichos mecanismos (hipotalámico y extrahipotalámico) 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 [3,4,9].

Cabe recalcar dos aspectos importantes de la potenciación sináptica a largo plazo: el primero es que esta se modula por un patrón de U invertida con relación a los glucocorticoides, que indica que frente a niveles altos o muy bajos de glucocorticoides no se promovería la potenciación sináptica a largo plazo; mientras que un nivel suficiente para activar los receptores de mineralocorticoides resultaría en el efecto contrario. El otro aspecto alude a la amígdala como centro modulador de la potenciación sináptica a largo plazo hipocampal [61-66]. 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 basolateral de la amígdala y que ello promueve 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 adrenorreceptores [67,68] tanto en el hipocampo como en la amígdala [49,50,69,70], pues es un factor sumamente importante en esta función superior—.

En resumen, cuando se produce estrés agudo, se liberan monoaminas y hormonas hipotalámicas, que generan

cambios no genómicos que contribuyen a la respuesta comportamental y al procesamiento inicial de la información (figura 1), es decir, se potencia el mecanismo por el cual el SNC se apropia de dicho evento [71,72], 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 un acumulo de eventos estresantes, que generan un constante vaivén entre homeostasis y estrés, descrito por McEwen, 1998) se aumenta la actividad del eje HPA [4,51,52,54,56], 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 glucocorticoides, con efecto directo en el hipotálamo, así como en diversas estructuras que lo regulan. Ello genera procesos de habituación (menor respuesta ante el mismo estímulo) y facilitación

(aumento de respuesta ante un evento de mayor impacto) [73]. Tales efectos están dados por el aumento basal de glucocorticoides, que promueve la acción de los receptores de mineralocorticoides y especialmente los receptores de glucocorticoides, que modifican la conexión neuroanatómica del circuito, sobre todo en su integración en el PVN [74]. En este núcleo se evidencia la disminución en la amplitud de corrientes inhibitorias postsinápticas miniatura dependientes de GABA [58,75]. Además, se muestra una disminución en la síntesis de las subunidades del receptor GABA_A [76]. Estos hechos explicarían parcialmente el aumento en la actividad basal.

Es importante nombrar que este núcleo es regulado por diversas interacciones (figura 2) perinucleares y dentro del

mismo PVN. Alrededor de este núcleo se encuentran neuronas inhibitorias y excitatorias, cuyos neurotransmisores son GABA y glutamato, respectivamente [7].

En la figura 2 se muestra la modificación funcional en el estrés crónico del núcleo paraventricular 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], del subículo y la corteza prefrontal medial [78] sobre las neuronas perinucleares del PVN, que generan una menor regulación inhibitoria sobre este, por medio de neuronas gabaérgicas. En el lado derecho, la amígdala aumenta su actividad [74,77,79,80] inhibitoria sobre las neuronas gabaérgicas perinucleares y genera una menor descarga inhibitoria en

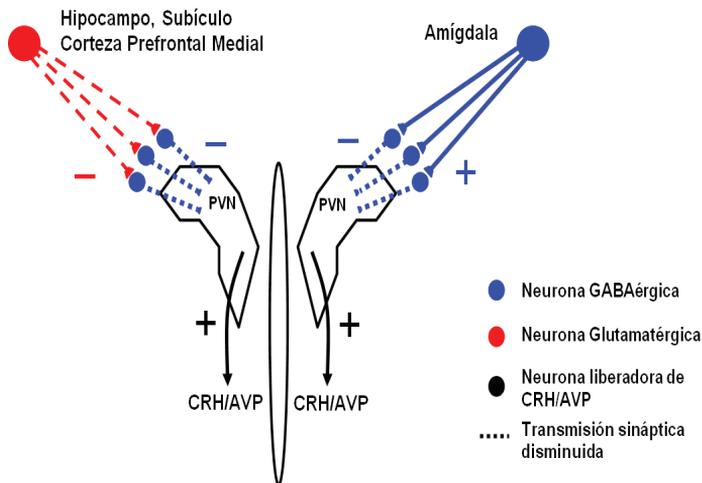


Figura 2. Estrés crónico en el núcleo PVN

Fuente: esquema adaptado de Herman et al. [8] por Jorge Mario Rodríguez-Fernández.

el PVN. Esto conlleva el aumento en la secreción de la CRH y de la AVP por este núcleo, incrementando los glucocorticoides, que como se explican en el texto producen la alternación del eje.

El efecto de la sobrestimulación en el PVN [56,74,76,80] (por alteraciones de diferentes estructuras como intrínsecas *per se*) aumenta la función del eje HPA [81], con la consecuente elevación de glucocorticoides 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 corteza prefrontal medial y el mismo PVN han disminuido su respuesta reguladora, generando que los glucocorticoides se mantengan elevados por una mayor cantidad de tiempo [10,25,59,75,76,81,82]. Es decir, la alteración de este mecanismo tiene serias repercusiones en la homeostasis del sujeto, que podría ser expresada en condiciones psicopatológicas [54,72,80,83].

Morfología y función neuronal

Al abordar dichas alteraciones región-específicas, se ha demostrado que se afecta la corteza prefrontal medial, la amígdala, el hipocampo, entre otras. En la corteza prefrontal medial se producen cambios como la reorganización dendrítica de las neuronas piramidales y atrofia [78,84]. Entre tanto, en la amígdala aumenta su

volumen y se facilita la despolarización, por el efecto de la CRH y de la noradrenalina [56,80]. También se ha observado un aumento en la respuesta mediada por canales de calcio, efecto dependiente de glucocorticoides [77]. Esta actividad parece estar regulada por los receptores de glucocorticoides, ya que estos promueven su potenciación sináptica [77,79].

En el hipocampo se han notado alteraciones características, debido a la actividad de los receptores de glucocorticoides. Entre estas se encuentran la atrofia dendrítica de CA3, menor neurogénesis del giro dentado y menor expresión de receptores inhibitorios dependientes de serotonina en regiones como CA1, que conducen al déficit en la consolidación del evento [52,54,56,85]. Para ampliar respecto de las modificaciones celulares del circuito, partiendo de las anteriores observaciones, vea la figura 3.

La figura 3 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 respuesta del receptor AMPA [86] y el aumento en moléculas presinápticas como sinaptofisina y sinaptobrevina [87]; estas dos últimas se asocian con la atrofia

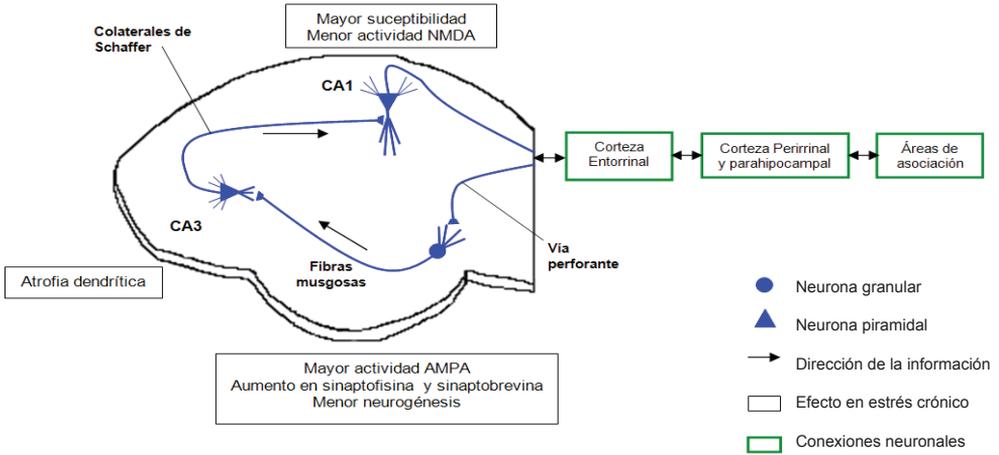


Figura 3. Estrés crónico en el hipocampo

Fuente: esquema modificado de Herbert et al. [91], por Jorge Mario Rodríguez-Fernández.

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) aumentan las corrientes intracelulares de calcio [100,101], lo que contribuye al incremento de su vulnerabilidad.

Igualmente, se ha observado que la exposición crónica a glucocorticoides facilita la descarga de las neuronas granulares, proceso mediado por los receptores AMPA, que aumentan su amplitud de descarga [86]. Estas corrientes excitatorias sobre CA3 se magnifican por el incremento de complejos proteicos presinápticos [87] 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 de su volumen en la parte más próxima al soma) de CA3 [88].

Otro proceso que está asociado a la pérdida de proyecciones dendríticas (atrofia) en CA3 es asociado a la potenciación sináptica a largo plazo que, ante una mayor saturación de receptores de glucocorticoides, se ve facilitado [88]. Así mismo, esta pérdida de proyecciones se ha observado en asociación al receptor NMDA [89], ya que su bloqueo reduce la atrofia en esta estructura [90], mostrando que en el proceso de retracción dendrítica se encuentra ampliamente involucrado el glutamato [88,89]. Esto indica que la actividad excitatoria de

las células granulares modula el árbol dendrítico de CA3 [81], aparte de mecanismos derivados de serotonina o de interneuronas inhibitorias [90]. Además, en CA1 se evidencia el mismo efecto de retracción [82]. Por lo tanto, estos hallazgos en la estructura hipocámpal son suficientes para alterar su funcionalidad [52,54,56,85] por efectos de la saturación del receptores de glucocorticoides [56,90].

Analizando las tres etapas (como en la figura 1), en estrés crónico diríamos que se mantiene una concentración basal de glucocorticoides mayor (que satura con mayor facilidad los receptores de glucocorticoides), que regula a la baja los receptores de glucocorticoides y los receptores de mineralocorticoides (también se ha descrito la CRH y la AVP como contrarreguladoras de la expresión de estos receptores en diversas áreas cerebrales) [56,75], e incrementa el influjo de calcio (promoviendo la lesión por excitotoxicidad y la atrofia dendrítica asociada al receptor NMDA, que limita su función) y su excitabilidad. Esto promueve la vulnerabilidad, el aumento y la disminución de la potenciación sináptica a largo plazo y la depresión sináptica a largo plazo, respectivamente.

Así mismo, es importante recalcar que el continuo influjo de glucocorticoides generaría lesión celular por excitotoxicidad [91]; por lo tanto, afecta especialidades funcionales de la estructura, como lo son

la memoria espacial y la consolidación [89,92,93]. Es de notar que en la etapa de recuperación es más difícil tender a la normalización por medio de los receptores de glucocorticoides, por la alteración fisiológica y estructural en CA1, CA3 y el giro dentado [56,77,81,94].

La alteración en el estado basal en regiones como CA1, dada por una menor inhibición del receptor 5-HT_{1A} (mediada por los receptores de glucocorticoides) [95] genera mayor excitabilidad basal en la estructura. Además, en el estrés crónico se potencia la síntesis del receptor GABA_A en las capas CA1 y CA3 [76], lo cual probablemente que el aumento de la excitabilidad hipocámpal lleve a la síntesis de receptores que facilitan la normalización funcional. Por último, como se ha notado, el estrés agudo promueve inicialmente la excitabilidad hipocámpal 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, que limita la función hipocámpal) y genera los diferentes eventos resumidos en la figura 3.

Las mencionadas alteraciones muestran que la constante exposición a glucocorticoides lleva a modificaciones en el mecanismo de consolidación y evocación, que implica la integridad funcional entre el hipocampo y la amígdala (especialmente su región región basolateral de la amígdala) [50,56,85,96-98].

Y también a modificaciones en el mecanismo de contrarregulación, previamente explicado.

Como hemos notado, la elevada concentración de glucocorticoides puede tener repercusiones en la homeostasis del sujeto, debido a alteraciones neuroinmunológicas, del sistema neuroendocrino y de la fisiología de diversas áreas del cerebro. Estas son la pauta clave para llegar a comprender la patofisiología de algunos trastornos psiquiátricos, como se ampliará a continuación [102].

La alteración presentada anteriormente es explicada por la diversa interacción genómica de los receptores de glucocorticoides y receptores de mineralocorticoides en diversas estructuras del cerebro [56,103] (lo cual reafirma 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) [53], así como de otras variables, entre estas: el género [104], la edad [105,106], las experiencias previas [107-111], la interacción con el ambiente [107,112], la conexión neuronal [7,10] y la forma en la que fue inducido el estrés [45,73,113]. 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 receptores de glucocorticoides [98,107-110,112], que

los hace posiblemente más sensibles a la respuesta ante el estrés [114], lo cual convierte la lectura de los estudios en un proceso controversial.

Contexto clínico

Los hallazgos mencionados se han podido correlacionar con patologías como el trastorno de estrés postraumático. En un estudio realizado por Liberzon et al. [115], en 1999, se muestra cómo 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. Más adelante, Semple et al. [116] reafirmaron dichos hallazgos mediante tomografía por emisión de positrones. Además, estudios de imagenología estructural conducidos por Lindauer et al. [97], Centonze et al. [117] y Wang et al. [118] mostraron disminución del volumen hipocampal en pacientes diagnosticados con trastorno de estrés postraumático.

Por otro lado, estudios funcionales como la imagen por resonancia magnética funcional (fMRI) han mostrado gran activación de la amígdala y estructuras paralímbicas relacionadas con el trastorno de estrés postraumático, lo cual se correlaciona con posibles alteraciones neuroquímicas del eje HPA y del hipocampo. Pitman et al. [119], en un estudio de fMRI y su posible correlación con

tomografía por emisión de positrones, encontraron que en pacientes con trastorno de estrés postraumático hay una mayor activación de la amígdala y de las estructuras paralímbicas anteriores durante la exposición a estímulos relacionados con el trauma.

Por otro lado, se debe considerar que en la corteza prefrontal medial también media la deshabitación a un miedo aprendido, y dada su disfunción en el trastorno de estrés postraumático, los pacientes que sufren de este síndrome no logran llevar a cabo este proceso cuando la fuente de amenaza ya no está presente [120].

Dada la evidencia expuesta, se reconocen alteraciones neuroanatómicas y funcionales en la amígdala, la corteza prefrontal medial y el hipocampo y su posible asociación con el trastorno de estrés postraumático. Debido a que en la fisiopatología de esta enfermedad se ha reconocido la exposición crónica a glucocorticoides y hemos discutido en este artículo su efecto en la neuroanatomía y citoarquitectura neuronal, podemos entender la traducción de estos en la sintomatología del trastorno de estrés postraumático.

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 cuen-

ta el nexo entre estrés temprano como modulador del neurodesarrollo, la disminución en la expresión del receptor de glucocorticoide y la hiperactividad del eje HPA [111].

Conclusiones

Los glucocorticoides, como se ha notado, son importantes mediadores de la respuesta al estrés, pues en el organismo generan una respuesta específica e individual. En este artículo de revisión se ha hecho hincapié en que la función de los glucocorticoides está ligada a los receptores de glucocorticoides y receptores de mineralocorticoides, que llevan a una variada respuesta molecular y celular, porque cambian las conexiones implicadas en el estrés. Además, se abordó 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 contrarregulación; mientras que en el estrés crónico se llega a alterar la función y la estructura hipocampal, especialmente por el efecto de los receptores de glucocorticoides y el glutamato, que deprimen características fisiológicas como la potenciación sináptica a largo plazo 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, porque aumenta

su funcionamiento basal, consecuente con el aumento de los glucocorticoides. Comprender esto es un paso fundamental para conocer la neurobiología de patologías como la depresión mayor, asociada a eventos traumáticos tempranos [83,121] o al trastorno de estrés postraumático [83]. Así mismo, ayudaría a reconocer nuevas perspectivas diagnósticas y de tratamiento.

Dada la evidencia expuesta, se reconocen alteraciones neuroanatómicas y funcionales en la amígdala, la corteza prefrontal medial y el hipocampo y su posible asociación con el trastorno de estrés postraumático, debido a la exposición crónica a glucocorticoides. 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 trastorno de estrés postraumático, 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. También se debe continuar trabajando en el mecanismo de señalización de los glucocorticoides, así como con los genes implicados en dichas áreas. Esto con el fin de comprender los riesgos que dichos cambios (celulares y mole-

culares) 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. *Endocr Rev.* 2001;22:502-48.
2. Llinás RR. I of the vortex: from neurons to self. In Cambridge, Mass: MIT Press; 2001.
3. Hibberd C, Yau JL, Seckl JR. Glucocorticoids and the ageing hippocampus. *J Anat.* 2000;197:553-62.
4. Ziegler DR, Herman JP. Neurocircuitry of stress integration: anatomical pathways regulating the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis of the rat. *Integr Comp Biol.* 2002;42:541-51.
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. *J Clin Invest.* 1996;97:2045-50.
6. Keller-Wood ME, Dallman MF. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocr Rev.* 1984;5:1-24.
7. Kovacs KJ, Foldes A, Sawchenko PE. Glucocorticoid negative feedback selectively targets vasopressin transcription in parvocellular neurosecretory neurons. *J Neurosci.* 2000;20:3843-52.
8. Herman JP, Tasker JG, Ziegler DR, Culinan WE. Local circuit regulation of paraventricular nucleus stress integration: glutamate-GABA connections. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002;71(3):457-68.

9. De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev.* 1998;19:269-301.
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. *Front Neuroendocrinol.* 2003;24:151-80.
11. Lanneau D, Brunet M, Frisan E, Solary E, Fontenay M, Garrido C. Heat shock proteins: essential proteins for apoptosis regulation. *J Cell Mol Med.* 2008;12:743-61.
12. Hayashi R, Wada H, Ito K, Adcock IM. Effects of glucocorticoids on gene transcription. *Eur J Pharmacol.* 2004;500:51-62.
13. Dokas LA, Schlatter LK, Barr CS. Corticosteroid-induced proteins in brain. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;746:157-63.
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;91:1205-8.
15. Dostert A, Heinzel T. Negative glucocorticoid receptor response elements and their role in glucocorticoid action. *Curr Pharm Des.* 2004;10:2807-16.
16. Datson NA, Morsink MC, Meijer OC, de Kloet ER. Central corticosteroid actions: Search for gene targets. *Eur J Pharmacol.* 2008;583:272-89.
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. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:19204-7.
18. Venero C, Borrell J. Rapid glucocorticoid effects on excitatory amino acid levels in the hippocampus: a microdialysis study in freely moving rats. *Eur J Neurosci.* 1999;11:2465-73.
19. Joels M. Corticosteroid effects in the brain: U-shape it. *Trends Pharmacol Sci.* 2006;27:244-50.
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.* 2005;30:58-66.
21. Sandi C, Loscertales M, Guaza C. Experience-dependent facilitating effect of corticosterone on spatial memory formation in the water maze. *Eur J Neurosci.* 1997;9:637-42.
22. Joels M, de Kloet ER. Effects of glucocorticoids and norepinephrine on the excitability in the hippocampus. *Science.* 1989;245:1502-5.
23. Beck SG, Choi KC, List TJ, Okuhara DY, Birnsteil S. Corticosterone alters 5-HT_{1A} receptor-mediated hyperpolarization in area CA1 hippocampal pyramidal neurons. *Neuropsychopharmacology.* 1996;14:27-33.
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;2:421-30.
25. Heslen W, Joels M. Modulation of 5HT_{1A} responsiveness in CA1 pyramidal neurons by in vivo activation of corticosteroid receptors. *J Neuroendocrinol.* 1996;8:433-8.
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:S81-6.
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. *Nat Neurosci*. 2000;3:977-8.
 28. Abraham IM, Harkany T, Horvath KM, Luiten PG. Action of glucocorticoids on survival of nerve cells: promoting neurodegeneration or neuroprotection? *J Neuroendocrinol*. 2001;13:749-60.
 29. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev*. 1986 ;7:284-301.
 30. Tronson NC, Taylor JR. Molecular mechanisms of memory reconsolidation. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8:262-75.
 31. Hebb DO. *The organization of behavior: a neuropsychological theory*. New York: Wiley; 1949.
 32. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12:103-13.
 33. Bermúdez-Rattoni F. *Neural plasticity and memory: from genes to brain imaging*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2007.
 34. Kesner RP, Martinez JL. *Neurobiology of learning and memory*. 2nd ed. Boston Mass: Elsevier Academic Press; 2007.
 35. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*. 1993;7(361):31-9.
 36. Clayton NS, Krebs JR. Hippocampal growth and attrition in birds affected by experience. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:7410-4.
 37. McNaughton N, Morris RG. Chlordiazepoxide, an anxiolytic benzodiazepine, impairs place navigation in rats. *Behav Brain Res*. 1987;24:39-46.
 38. Levy WB, Steward O. Synapses as associative memory elements in the hippocampal formation. *Brain Res*. 1979;175:233-45.
 39. Squire LR, Stark CE, Clark RE. The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci*. 2004;27:279-306.
 40. Wittenberg GM, Tsien JZ. An emerging molecular and cellular framework for memory processing by the hippocampus. *Trends Neurosci*. 2002;25:501-5.
 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. *Behav Brain Res*. 2007;181:23-34.
 42. Pothuisen 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. *Eur J Neurosci*. 2004;19:705-12.
 43. McGaugh JL, McIntyre CK, Power AE. Amygdala modulation of memory consolidation: interaction with other brain systems. *Neurobiol Learn Mem*. 2002;78:539-52.
 44. Glavin GB. Stress and brain noradrenaline: a review. *Neurosci Biobehav Rev*. 1985;9:233-43.
 45. Sandi C, Pinelo-Nava MT. Stress and memory: behavioral effects and neurobiological mechanisms. *Neural Plast*. 2007;2007:78970.

46. McEwen BS, Seeman T. Protective and damaging effects of mediators of stress. Elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;896:30-47.
47. Conrad CD, Lupien SJ, McEwen BS. Support for a bimodal role for type II adrenal steroid receptors in spatial memory. *Neurobiol Learn Mem.* 1999;72:39-46.
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;319:774-6.
49. Roozendaal B. Systems mediating acute glucocorticoid effects on memory consolidation and retrieval. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003;27:1213-23.
50. LaBar KS, Cabeza R. Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7:54-64.
51. Joels M, Krugers HJ. LTP after stress: up or down? *Neural Plast.* 2007;2007:93202.
52. De Kloet ER, Karst H, Joels M. Corticosteroid hormones in the central stress response: quick-and-slow. *Front Neuroendocrinol.* 2008;29:268-72.
53. Joels M, Karst H, DeRijk R, de Kloet ER. The coming out of the brain mineralocorticoid receptor. *Trends Neurosci.* 2008;31:1-7.
54. De Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6:463-75.
55. Diamond DM, Park CR, Woodson JC. Stress generates emotional memories and retrograde amnesia by inducing an endogenous form of hippocampal LTP. *Hippocampus.* 2004;14:281-91.
56. Joels M, Karst H, Krugers HJ, Lucassen PJ. Chronic stress: implications for neuronal morphology, function and neurogenesis. *Front Neuroendocrinol.* 2007;28:72-96.
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. *J Neurosci.* 1999;19:RC18.
58. Di S, Malcher-Lopes R, Halmos KC, Tasker JG. Nongenomic glucocorticoid inhibition via endocannabinoid release in the hypothalamus: a fast feedback mechanism. *J Neurosci.* 2003;23:4850-7.
59. Joels M. Functional actions of corticosteroids in the hippocampus. *Eur J Pharmacol.* 2008;583:312-21
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. *J Neurosci.* 2006;26:6643-50.
61. Ikegaya Y, Saito H, Abe K. Attenuated hippocampal long-term potentiation in basolateral amygdala-lesioned rats. *Brain Res.* 1994;656:157-64.
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. *Neurosci Lett.* 1995;192:193-6.
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. *Eur J Neurosci.* 1996;8:1833-9.
64. Kim JJ, Koo JW, Lee HJ, Han JS. Amygdalar inactivation blocks stress-induced impairments in hippocampal long-term potentiation and spatial memory. *J Neu-*

- roski. 2005;25:1532-9.
65. Pare D. Role of the basolateral amygdala in memory consolidation. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;985:273-93.
 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;52:244-52.
 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.
 68. Quirarte GL, Roozendaal B, McGaugh JL. Glucocorticoid enhancement of memory storage involves noradrenergic activation in the basolateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:14048-53.
 69. Ferry B, McGaugh JL. Clenbuterol administration into the basolateral amygdala post-training enhances retention in an inhibitory avoidance task. *Neurobiol Learn Mem.* 1999;72:8-12.
 70. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci.* 2000;23:155-84.
 71. Blank T, Nijholt I, Spiess J. Molecular determinants mediating effects of acute stress on hippocampus-dependent synaptic plasticity and learning. *Mol Neurobiol.* 2004;29:131-8.
 72. Woodson JC, Macintosh D, Fleschner 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;10:326-36.
 73. Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1148:64-73.
 74. Herman JP, Flak J, Jankord R. Chronic stress plasticity in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Prog Brain Res.* 2008;170:353-64.
 75. Verkuyl JM, Hemby SE, Joels M. Chronic stress attenuates GABAergic inhibition and alters gene expression of parvocellular neurons in rat hypothalamus. *Eur J Neurosci.* 2004;20:1665-73.
 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 Res.* 2000;887:118-24.
 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. *Eur J Neurosci.* 2002;16:1083-9.
 78. Cook SC, Wellman CL. Chronic stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex. *J Neurobiol.* 2004;60:236-48.
 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. *Eur J Neurosci.* 2004;19:1887-94.
 80. Vyas A, Bernal S, Chattarji S. Effects of chronic stress on dendritic arborization in the central and extended amygdala. *Brain Res.* 2003;965:290-4.
 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. *Eur J Neurosci.* 2002;16:807-16.
 82. Sousa N, Lukoyanov NV, Madeira MD, Almeida OF, Paula-Barbosa MM. Reor-

- ganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement. *Neuroscience*. 2000;97:253-66.
83. Yehuda R. Post-traumatic stress disorder. *N Engl J Med*. 2002;346:108-14.
 84. Lindauer RJ, Olf 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. *Biol Psychiatry*. 2006;59:171-7.
 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. *Nat Neurosci*. 1998;1:69-73.
 86. Karst H, Joels M. Effect of chronic stress on synaptic currents in rat hippocampal dentate gyrus neurons. *J Neurophysiol*. 2003;89:625-33.
 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;141:1139-48.
 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;131:43-54.
 89. Conrad CD. What is the functional significance of chronic stress-induced CA3 dendritic retraction within the hippocampus? *Behav Cogn Neurosci Rev*. 2006;5:41-60.
 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;69:89-98.
 91. Herbert J, Goodyer IM, Grossman AB, Hastings MH, de Kloet ER, Lightman SL, et al. Do corticosteroids damage the brain? *J Neuroendocrinol*. 2006;18:393-411.
 92. Broadbent NJ, Squire LR, Clark RE. Spatial memory, recognition memory, and the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:14515-20.
 93. Shrager Y, Bayley PJ, Bontempi B, Hopkins RO, Squire LR. Spatial memory and the human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:2961-2966.
 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. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:18201-6.
 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;120:649-58.
 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. *J Neurosci*. 1995;15:61-9.
 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. *Biol Psychiatry*. 2004;56:356-63.

98. Pavlides C, Nivon LG, McEwen BS. Effects of chronic stress on hippocampal long-term potentiation. *Hippocampus*. 2002;12:245-57.
99. Gould E, Tanapat P, Hastings NB, Shors TJ. Neurogenesis in adulthood: a possible role in learning. *Trends Cogn Sci*. 1999;3:186-92.
100. Karst H, Joels M, Brief RU. Brief RU 38486 treatment normalizes the effects of chronic stress on calcium currents in rat hippocampal CA1 neurons. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32:1830-9.
101. Kerr DS, Campbell LW, Thibault O, Landfield PW. Hippocampal glucocorticoid receptor activation enhances voltage-dependent Ca²⁺ conductances: relevance to brain aging. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89:8527-31.
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 Sci*. 2008;82:934-42.
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. *J Neuroendocrinol*. 1995;7:475-82.
104. Furay AR, Bruestle AE, Herman JP. The role of the forebrain glucocorticoid receptor in acute and chronic stress. *Endocrinology*. 2008;149:5482-90.
105. Netherton C, Goodyer I, Tamplin A, Herbert J. Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone in relation to puberty and gender. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29:125-40.
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. *J Endocrinol*. 1982;93:201-10.
107. Halligan SL, Herbert J, Goodyer IM, Murray L. Exposure to postnatal depression predicts elevated cortisol in adolescent offspring. *Biol Psychiatry*. 2004;55:376-81.
108. Lupien SJ, King S, Meaney MJ, McEwen BS. Child's stress hormone levels correlate with mother's socioeconomic status and depressive state. *Biol Psychiatry*. 2000;48:976-80.
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;14:506-17.
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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4115-8.
111. Rodríguez-Fernández JM, García-Acero M. El papel del receptor de glucocorticoide en el estrés temprano. *Universitas Médica*. 2010;5:385-91.
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. *J Neurosci*. 2008;28:6037-45.
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. *Neurobiol Learn Mem.* 2004;81:185-99.
114. de Kloet ER. Stress:a neurobiological perspective. *Tijdschr Psychiatr.* 2009;51:541-50.
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. *Biol Psychiatry.* 1999;45:817-26.
116. Semple WE, Goyer PF, McCormick R, Donovan B, Muzic RF, Jr., Rugle 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;63:65-74.
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. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67:296-303.
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 neuro-physiologic study. *J Psychiatry Neurosci.* 2005;30:127-32.
119. Pitman RK, Shin LM, Rauch SL. Investigating the pathogenesis of posttraumatic stress disorder with neuroimaging. *J Clin Psychiatry.* 2001;62 Suppl 17:47-54.
120. Koenigs M, Grafman J. Posttraumatic stress disorder:the role of medial prefrontal cortex and amygdala. *Neuroscientist.* 2009;15:540-8.
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.* 2000;284:592-7.

Correspondencia

Jorge Mario Rodríguez-Fernández
 1051 Riverside Dr. St 5701
 NYSPI-Columbia University
 Medical Center
 New York City, NY 10032, USA
 FernanJ@nyspi.columbia.edu