REVISIÓN

El concepto de allostasis en la Biomedicina actual

Ana María Pascual-Leone Pascual

Académica de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia.
e-mail: edicion@ranf.com

Recibido el 13 de abril de 2013 *An. Real Acad. Farm. Vol 79, Nº 1 (2013), pag. 69-89*
FISIOLOGIA Y CONTROL CEREBRAL DEL COMPORTAMIENTO. Mesa Redonda celebrada en la Real Academia Nacional de Farmacia el día 29 de noviembre del 2012 Coordinadora: A. M. Pascual-Leone.

RESUMEN

Los comportamientos que realizan los mamíferos en momentos de peligro son adaptaciones muy importantes para su supervivencia. Fueron denunciados por Hans Selye en 1936 quien lo llamó "síndrome general de adaptación". El acuñó el vocablo estrés que ha sido adoptado en todos los idiomas. Ello estimuló una cantidad enorme de investigación que nos han llevado en los años 2000 al replanteamiento de muchas cuestiones y al establecimiento del concepto de allostasis –mantenimiento de la estabilidad a través del cambio- y también de carga y sobrecarga allostática. Estos procesos se realizan bajo estricto control cerebral. Sus conclusiones nos están llevando a la revisión de muchas cuestiones e incluso a una nueva concepción de la salud y la enfermedad.

Palabras clave: Allostasis; axis HPA; glucocorticoides; control cerebral.

ABSTRACT

Allostasis's concept in the current Biomedicine

Mammal behaviour in response to danger is a critical adaptation for surviving. This idea was first enunciated by Hans Selye in 1936 who named the process: "general adaptation syndrome". Selye himself coined the word stress, which was included in all languages. From that moment to the present century, the huge amount of research on the subject has changed our view of the process and has guided to the current concept of allostasis – maintaining stability through change – and also to allostatic load and overload. All these processes are brain regulated. The conclusions from that research are leading to the reconsideration of many notions and to a new concept of health and disease.

Keywords: Allostasis; HPA axis; glucocorticoids; brain regulation.

1. INTRODUCCIÓN

En el desarrollo del cerebro se tiene que establecer la estructura neuronal necesaria para poder integrar factores ambientales externos, siempre cambiantes, con las respuestas fisiológicas necesarias para mantener la homeostasis orgánica (1).

En una situación de emergencia, de peligro para el organismo, bien por desequilibrios internos; por variaciones de pH, temperatura, hambre, sed etc. bien por factores ambientales: un terremoto, una tempestad o un depredador que viene a agredirnos, el organismo tiene que habilitar respuestas fisiológicas y de conducta, a través del cerebro, con fines de supervivencia (2,3).

2. INVESTIGACIONES EN EL SIGLO XX

La primera vez que se habló de dichas respuestas se debe a Hans Selye, en 1936 (4,5), estableció que se producía lo que él denominó *un síndrome general de adaptación* cuyo principal acontecimiento era la salida masiva de niveles altos de glucocorticoides a plasma. También dijo que se producía una disminución del timo, una hipertrofia de corteza suprarrenal, y algunas veces úlcera gástrica. Todo ello estimuló en el siglo XX, enormemente, las investigaciones básicas en dicha vertiente.

En 1968 (6), se descubrieron, por primera vez, los receptores nucleares de glucocorticoides en el cerebro. Se encontraron en zonas pertenecientes al sistema límbico: hipocampo, septum o amígdala. El sistema límbico, que fue llamado "cerebro visceral", controla las emociones, como ustedes saben. Y con las mismas técnicas utilizadas para los receptores de glucocorticoides se descubrieron los receptores de las hormonas gonadales en hipotálamo y en pituitaria o hipófisis.

Pronto se estableció que los corticoides modificaban, en determinadas circunstancias, estructuras límbicas, con la consiguiente consecuencia en las tareas encomendadas a dichas zonas cerebrales. Como, por ejemplo, alteración de procesos de conocimiento con un componente espacial y almacenamiento en su memoria, en el caso de tratarse del hipocampo, ya que esta zona cerebral está encargada de dichas funciones (7,8).

También se descubrió que efectivamente ante un estado de estrés se activaba el axis hipotálamo- pituitaria –adrenal (axis HPA). Axis que funciona como muchos axis endocrinos con secreción en hipotálamo de hormonas hipotalámicas. En este caso la arginina –vasopresina (AVP) y la corticotrofina hipotalámica CRH, la cual, por el sistema porta, llega a la hipófisis y estimula, a su vez, la secreción de la gran molécula proopiomelanocortina (POMC), que por proteólisis dará lugar a la secreción hipofisaria corticotropina o ACTH. En este axis la corticotrofina hipofisaria (ACTH) activará en la corteza suprarrenal la secreción de los

glucocorticoides que, como ya enunció Selye, secretaran niveles altos de glucocorticoides a plasma (Figura 1).

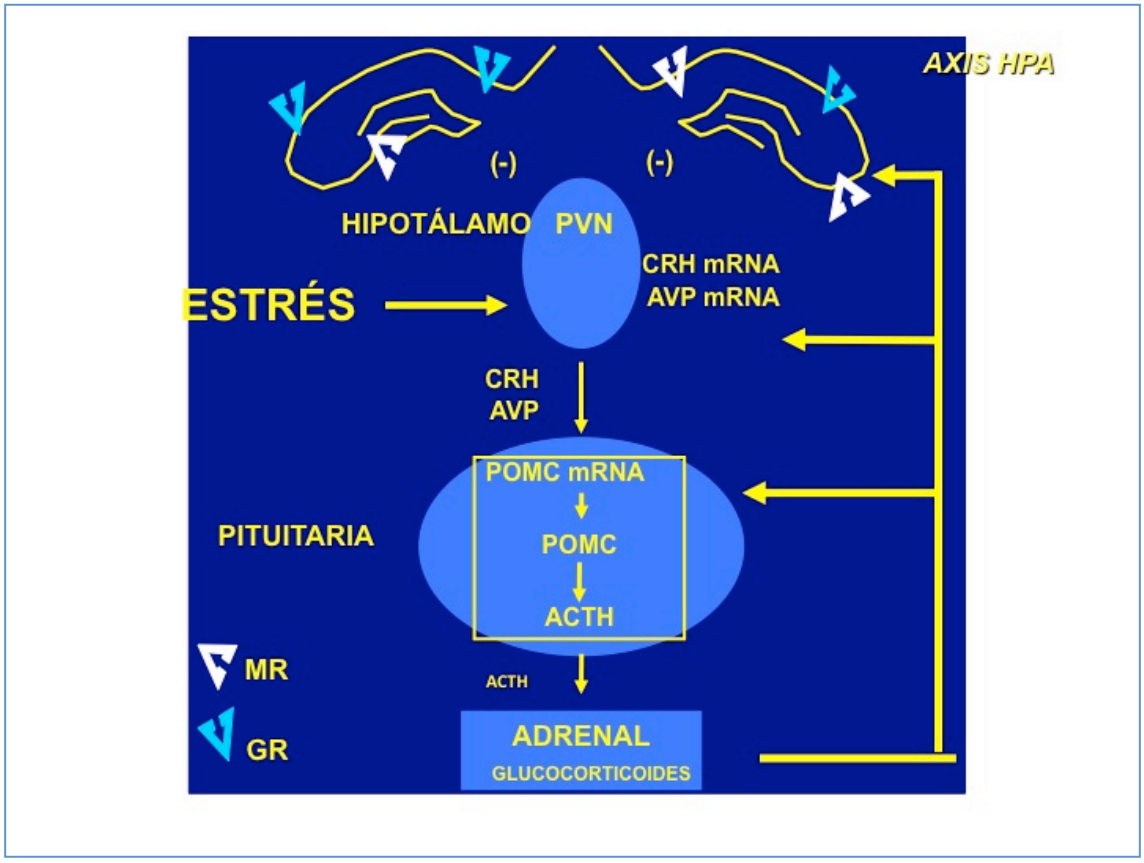

Figura 1.- El axis hipotálamo-pituitaria- adrenal (HPA) se regula por las secreciones de la correspondiente hormona hipotalámica corticotropa (CRH) secretada en el núcleo paraventricular junto con la arginina- vasopresina (AVP) que estimulan en pitutaria la secreción de la hormona corticotropa ACTH derivada de la proopiomelanocortina (POMC). El ACTH estimula la secreción de corticoides en la corteza suprarrenal. En la regulación de este axis es muy importante la retroalimentación negativa ejercida en hipocampo a través de los receptores específicos de mineralo y glucocorticoides MR y GR. Una situación de emergencia o estrés, dispara el axis Ver texto. Modificada de figura 2 cita (2).

En todos los axis endocrinos, también las hormonas periféricas desde el plasma ejercen una retroalimentación negativa a nivel de pituitaria y a nivel de hipotálamo, que permite, finalmente, bloquearlos y, por tanto, evitar la salida de las correspondientes hormonas a sangre. Ello es importante en todos los axis para evitar que las hormonas de las glándulas periféricas permanezcan en plasma un tiempo innecesario, pero en el axis HPA es muy importante porque, también en el siglo XX, se estableció que los receptores nucleares de los glucocorticoides están muy extendidos en el organismo (2), y no solamente en zonas cerebrales, sino en órganos importantes como el hígado, el páncreas o el sistema esquelético.

Debido a ello, la larga permanencia en plasma de glucocorticoides produciría efectos devastadores sobre los organismos. Quizá por dicho peligro, en

el axis HPA, existe una acción tónica sobre la retroalimentación negativa ejercida por los muchos receptores nucleares de glucocorticoides que existen en el hipocampo. Y cuando son muy numerosos, la retroalimentación negativa se ejerce muy bien a nivel de hipotálamo y pituitaria o hipófisis y, entonces, el axis se bloqueará en el momento adecuado, con el consiguiente cese de salida a plasma de glucocorticoides. Pero si son escasos los receptores hipocampales, la retroalimentación negativa se produce mal, y tendremos un axis que, en estado de estrés, mantiene innecesariamente sus glucocorticoides circulantes. Además, será un axis excesivamente sensible y mal regulado. Pero es que, además, la programación del axis HPA puede estar sometida a programación epigenética en periodo perinatal

3. PROGRAMACIÓN EPIGENÉTICA PERINATAL SOBRE EL AXIS HPA POR GLUCOCORTICOIDES (GC)

Pronto se comenzó a ver que cuando se incrementaba la reactividad emocional y el miedo a situaciones nuevas en ratas jóvenes, cualquiera que fuera la causa, tenía graves consecuencias en su longevidad y en su función cognitiva en periodo adulto; éstos y otros muchos experimentos en animales llevaron a la conclusión, ya en el siglo XXI, de que los niveles altos de los glucocorticoides circulantes debidos a un axis HPA mal regulado eran causados, muchas veces, por una programación perinatal anómala de dicho axis (9).

Por otra parte, más recientemente, se ha podido establecer (2) que la programación del axis corticosuprarrenal (HPA), producida durante el desarrollo, cuando es anómala, parece estar subyacente, y ser un denominador común en las patologías adultas del síndrome metabólico adulto, diabetes 2, dislipemias o alteraciones cardiovasculares. Concordante con esto, abusos en la infancia en niños, y malos tratos son un factor de riesgo para depresiones, desordenes postraumáticos, conductas antisociales, además de obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares en periodo adulto (3,10).

El grupo de Maccari S. lleva unos veinte años estudiando en animales (10) las consecuencias a largo plazo de restricciones prenatales y postnatales producidas por estrés (PRS) (perinatal restraint stress) sobre la regulación y actividad del axis HPA y sobre las alteraciones del ritmo circadiano de los corticoides.

En modelos animales se ha encontrado que el estrés crónico perinatal (PRS) provoca, en machos, además de una respuesta desmesurada al estrés en periodo adulto, un anormal ciclo circadiano de corticoides y disfunciones del sueño, sin embargo, las hembras sometidas a PRS parecen mejor protegidas en cuanto a ansiedad y a perturbaciones de memoria .

El hecho de que el estrés maternal pueda producir alteraciones graves en la programación del axis HPA en los fetos, ha sido estudiado muy extensamente en animales y hoy está totalmente conocida la gran importancia del aumento de los glucocorticoides maternales que pasan al feto, puesto que se han hecho experimentos con animales adrenalectomizados. Pero, además, se ha visto que el estrés crónico y persistente (PRS) maternal provoca la disminución de la actividad placental 11- beta-hidroxiesteroide-deshidrogenada tipo 2 (11β-HSD 2), que es una barrera enzimática placentaria para proteger al feto de los glucocorticoides maternales, puesto que inactiva los glucocorticoides activos y los transforma en inertes, y, por tanto, incapaces de unirse a sus receptores específicos y actuar. Todo ello está diciendo que el estrés maternal deja al feto indefenso frente a los glucocorticoides maternales que además de estar muy altos, en caso de estrés maternal, no van a ser inactivados por la barrera enzimática placentaria de una forma normal (3) (Figura 2).

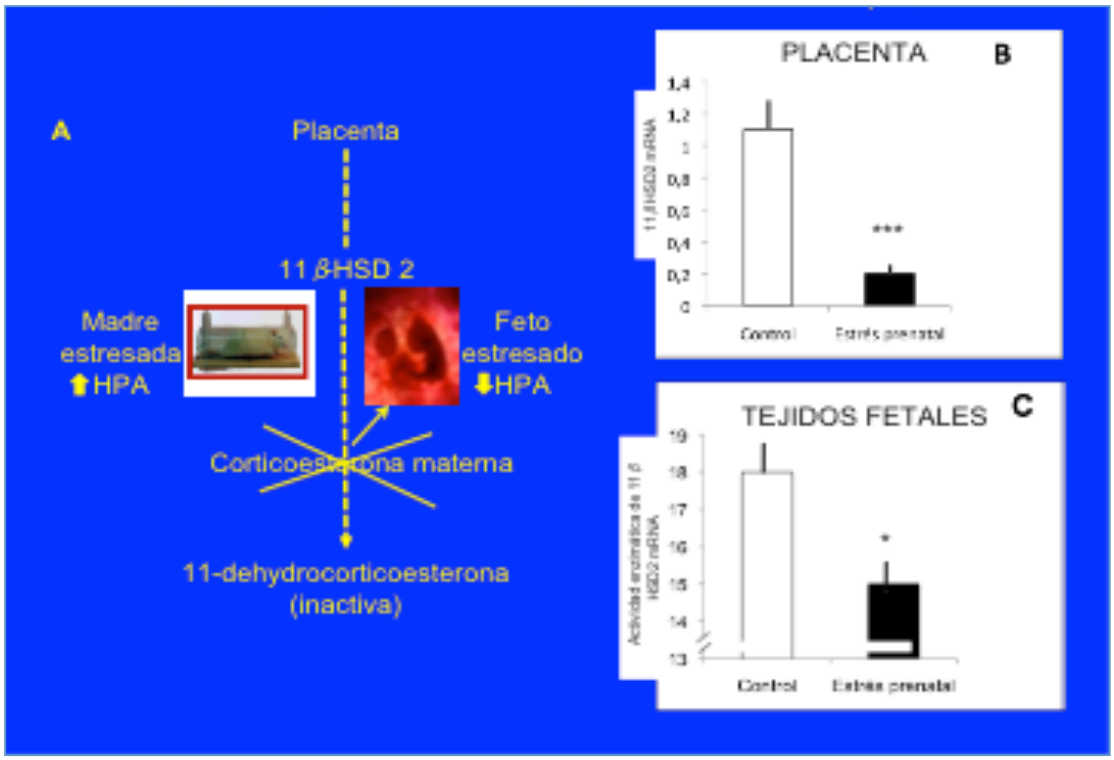

Figura 2.- El estrés maternal disminuye la actividad 11beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo 2(11βHSD 2) en placenta que transforma los corticoides activos en inertes, por tanto expone al feto a la llegada de corticoides activos de su madre que programaran mal el axis HPA fetal de forma irreversible. También la disminuye en los tejidos fetales (ver derecha de la figura). Gráfica modificada desde cita (20).

Lo que realmente se produce, en caso de estrés maternal, es una disminución de la expresión de los receptores de glucocorticoides (GR) en hipocampo fetal, lo cual produce una mala regulación del axis HPA, que perdura en estado adulto. Los mecanismos moleculares a nivel genético que provocan la

disminución de la expresión de los receptores GC también han sido estudiados (11,12) (Fig 3)

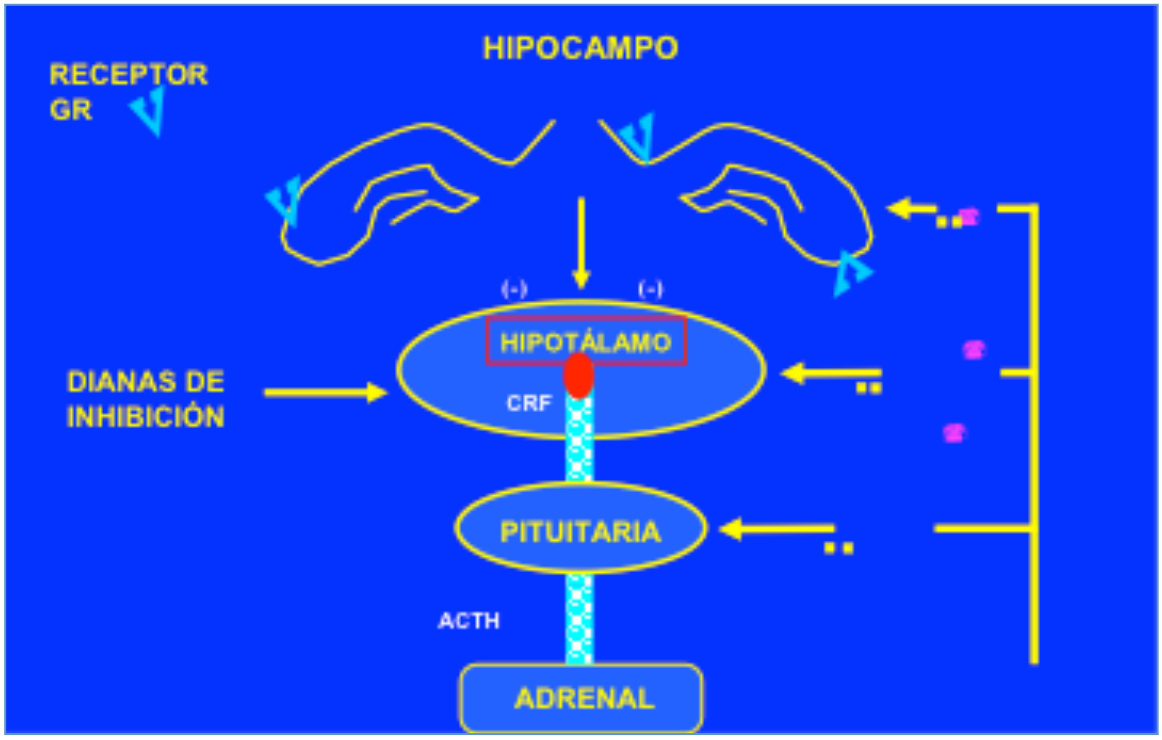

Figura 3.- Axis HPA donde se sitúan escasamente en hipocampo los receptores de glucocorticoides lo cual proporciona una mala retroalimentación negativa a nivel de pituitaria o hipófisis e hipotalamo.

Todas estas investigaciones realizadas en el siglo XX, y muchas otras, en dicha vertiente, se hicieron bajo un paradigma que comprendía tres premisas aceptadas, entonces, por todo el mundo científico.

La primera, que las hormonas gonadales o sexuales ejercían su acción, a través del cerebro, siempre con fines reproductores.

En segundo lugar, se pensaba que los receptores de hormonas esteroides eran nucleares y hacían su acción por vía genética, es decir, fijándose al ADN y modulando la expresión de proteínas, y, en tercer lugar, se creía en la plasticidad del cerebro en periodos de desarrollo, pero se tenían muchos prejuicios acerca de la plasticidad del cerebro adulto.

Las tres premisas se vinieron abajo a finales del siglo XX. Todo ello provocado, fundamentalmente, por el hecho de que los estudios a nivel cerebral del estradiol mostraban que, además de producir un dimorfismo sexual cerebral a través de receptores nucleares en hipotálamo, el estradiol influenciaba, a través del cerebro: fluidez verbal, tareas de conocimiento espacial, de memoria y motoras; coordina movimientos, y su acción está implicada en las depresiones. Y para explicar estas acciones se buscaron los correspondientes receptores

nucleares de estradiol en las zonas cerebrales encargadas de dichas funciones, es decir: lóbulo olfatorio, amígdala, hipocampo, corteza cerebral, locus coeruleus, raphe dorsal, cerebelo etc. (13). Pero nunca se encontraron. Y ello hizo, ya a finales del seglo XX, profundizar en el estudio de los receptores de esteroides tanto gonadales cono corticosuprarrenales.

Estos estudios llevaron al descubrimiento de la existencia de los receptores de esteroides, con igual estructura que los nucleares, pero situados en membranas celulares. Y estos receptores de membrana actuaban de forma más rápida por vía no genética, modificando corrientes de calcio, produciendo señales eléctricas postsinapticas o modulando señales intracelulares a través de proteinas G, AMP cíclico o Map-kinasas.

Por ello, muy a finales del siglo XX, y en todo lo que llevamos del XXI, las investigaciones de muchos grupos, comenzando por los dos que dirige B. S. McEwen en New York (Rockefeler University and Weill Cornell Medical Colleage), se dedicaran a buscar los receptores membranales de esteroides, en cerebro, tanto gonadales como de glucocorticoides. Los grupos de Mc.Ewen habían sido, además, los que descubrieron en 1968, por primera vez, en cerebro, receptores nucleares de glucocorticoides (6).

Existen, ya en el siglo XXI y también a finales del XX (13,14), muchos trabajos al respecto de dicho grupo (15,16) y de muchos otros investigadores (17), pero quizá uno de los más representativos, corresponde a dicho grupo de McEwen, publicado en 2007 (16), en el que hacen una recopilación de sus resultados. En él describen cómo utilizando técnicas nuevas de inmunocitoquímica y no microscopio de luz sino electromicroscopio, estudian la distribución celular y subcelular de los receptores de membrana de estradiol, progesterona y andrógenos, y los encuentran en la zona CA1 del hipocampo y en cantidades similares para las tres hormonas, aunque distribuidos, topográficamente, en zonas distintas (Figura 4). El trabajo, además, está hecho en cerebro de rata adulta y en él se hace un respetuoso homenaje a nuestro eminente Premio Nobel Ramón y Cajal, citando sus propias palabras.

Y todo ello comporta una nueva visión acerca de la diversidad de acciones de las hormonas esteroides a nivel cerebral y de la plasticidad cerebral en cualquier etapa vital. Mc Ewen afirma que esta nueva visión es consistente con las predicciones de Cajal en su libro " La estructura del cuerno de Amon ", tal como se llamó primeramente al hipocampo. Dicho libro fue publicado por D. Santiago Ramón y Cajal en 1892, a quien, muy respetuosamente, llama Mc Ewen "ese visionario neuroanatomista que predijo muchos aspectos de la estructura cerebral y plasticidad que nosotros y otros estamos encontrando hoy"

Todo ello, junto con muchos otros resultados de otros investigadores, muestra, pues, por una parte, que las hormonas gonadales no actúan a través del cerebro solamente con fines reproductores, ya que el hipocampo nada tiene que ver en ello y, por otra parte, es una muestra de la plasticidad del cerebro adulto, ya que los receptores encontrados la denuncian, y, por último, desde luego está completamente establecido hoy, que los receptores de esteroides no son solamente nucleares. Así que estamos trabajando en estas cuestiones, actualmente, durante el siglo XXI, bajo un cambio de paradigma.

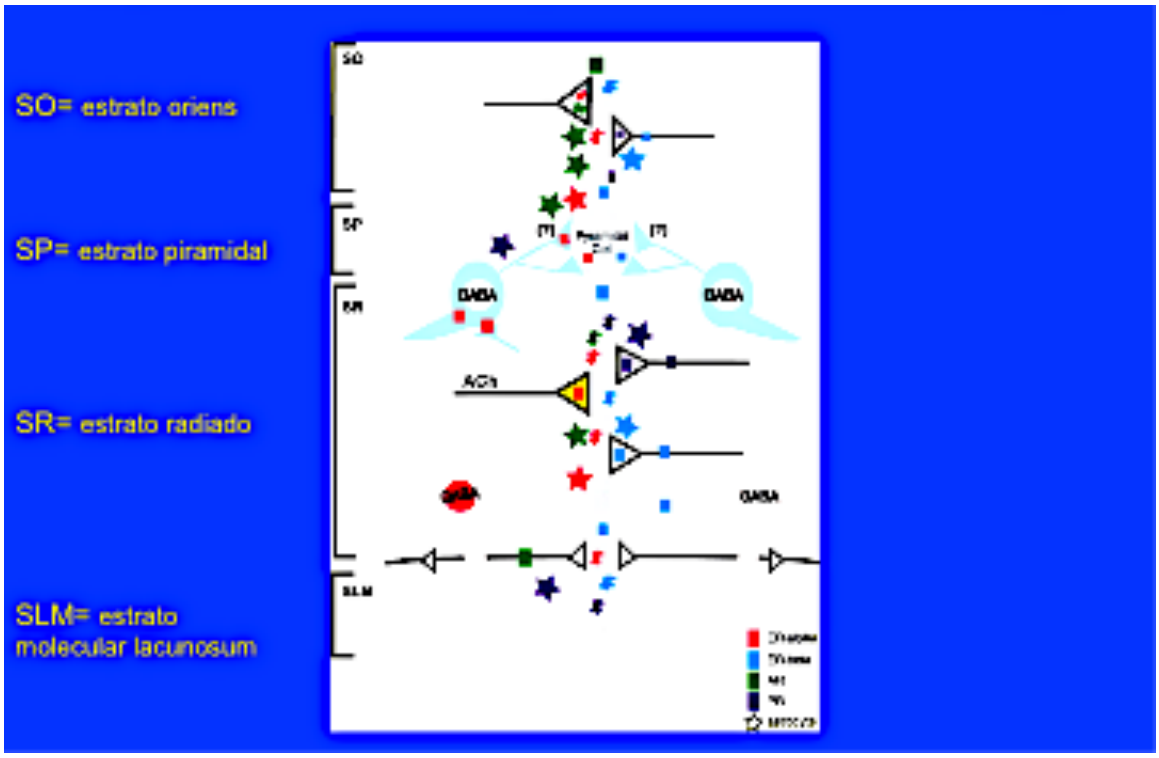

Figura 4.- Distribución de receptores gonadales de membrana en la zona CA1 del hipocampo de rata adulta. Modificada de BS Mc Ewen et al. cita (16).

También fue el grupo de McEwen el que encontró que, en rata hembra, en la zona CA1 del hipocampo existen muchas más dendritas en el momento del proestro, cuando los niveles de estradiol son más altos en la circulación, que en la etapa del estro en la cual decae el estradiol (Figura 5), mostrando la gran acción moduladora del la hormona gonadal en las estructuras hipocampales .

Todo el cúmulo de conocimientos acumulados en el siglo XX, hicieron pensar además, a los investigadores de esta temática en el nuevo siglo, que dichos nuevos hallazgos no se englobaban bien dentro del concepto de estrés establecido por Selye en 1936. Pensaron que el estrés es un concepto excesivamente abstracto y difuso, por otra parte, había sido un poco mal utilizado en algunas ocasiones. Como cuando se había hablado del estrés de la reproducción o del estrés de la emigración de las aves, los cuales son procesos absolutamente fisiológicos.

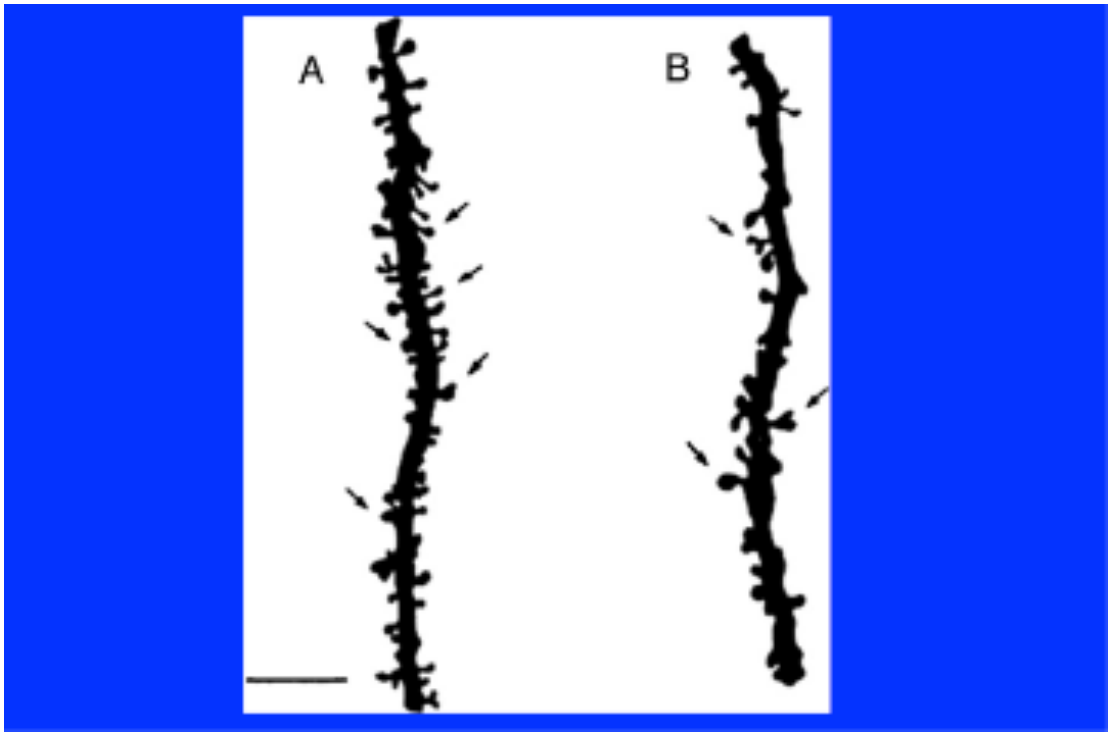

Figura 5.- A: abundancia de dendritas en estado de proestro en ratas hembras y B: dentritas escasas en estado de estro. Grafica modificada de cita (16).

Por todo ello, recientemente, ya en el siglo XXI se ha acuñado el termino allostasis.

4. ALLOSTASIS

El término *Allostasis* se había enunciado ya por Sterling, en 1988 (18), tratando de referirse a las respuestas y adaptaciones orgánicas que se producen por el consumo de drogas. Etimológicamente significa; "establecimiento del equilibrio a través del cambio".

La allostasis es un proceso dinámico, muy activo que se realiza todo él a través del cerebro, ya que, actualmente, está absolutamente establecido que las hormonas del estrés tienen como diana el cerebro.

Resumidamente se puede decir (Figura 6) que todo comienza con la llegada al cerebro de un estímulo estresante, que puede ser un desequilibrio interno: hambre, variaciones de pH, sed , temperatura, etc. o externo: cambios climáticos por una tormenta, un tsunami, un terremoto o un depredador que viene a agredirnos. Por la plasticidad cerebral, que hoy sabemos que existe tanto en periodos inmaduros como en periodos adultos, el cerebro pone en marcha procesos allostáticos. Estos procesos se realizan en dos vertientes; por una parte, el cerebro hace un reconocimiento cognitivo de la situación de emergencia. Aprecia si es más o menos peligrosa la emergencia, qué tipo de peligro etc. y según

esto habilitará respuestas fisiológicas que también se harán en dos vertientes; respuestas neuroendocrinas, con activación del sistema simpático-adreno-medular y, respuestas de conducta. Es decir, el cerebro, por una parte, actúa a través del sistema nervioso autónomo activando el simpático, y, por otra parte, activa el axis HPA provocando, como ya había enunciado Selye, salida masiva de glucocorticoides a plasma. Pero, además, prepara conductas adecuadas para enfrentarse a la situación de emergencia.

Figura 6.- Allostasis es conceptualmente el conjunto de procesos que tienden a restaurar el equilibrio orgánico después de un estado de estrés y se establece en torno a tres cuestiones: un estimulo estresante , una evaluación cognitiva de lo que sucede y una respuesta fisiológica. Todo ello teniendo como papel central la plasticidad cerebral en primer lugar actuando a través de procesos allostáticos que a su vez modulan la plasticidad del cerebro y que elaboran respuestas biológicas en dos vertientes neuroendocrinas (activación del sistema simpático adreno –medular) y respuestas de conducta (estrategias para afrontar la situación), ambas tienden a restablecer el equilibrio orgánico . Finalmente, se consigue bien éxito o fracaso y cuando más cerca estemos de esto último más vulnerabilidad para el organismo. La capacidad de allostasis de cada organismo esta programada genéticamente y/o por factores epigenéticos perinatales. Figura reproducida desde cita (2)con permiso.

Las conductas habilitadas por el cerebro ante una situación de emergencia en el reino animal, han sido condensadas y denominadas, en el año 2000 (19), por algunos investigadores con la frase “lucha o vuela” en el caso de animales macho y “vigila y hazte amigo” en el caso de animal hembra. Frases que también servirían

para los humanos … nosotros no volamos, pero ante una situación de emergencia también lucharíamos o trataríamos la situación con vigilancia o cautela.

Los procesos allostáticos pueden realizarse con un éxito total, si un organismo tiene establecido de forma adecuada el funcionamiento de su axis hipotálamo- pituitaria–adrenal o HPA (siguiendo la nomenclatura anglosajona usada en el mundo científico). Y en caso de éxito, habrá una magnífica adaptación a la situación de emergencia y, por tanto, ningún daño secundario para el organismo.

Pero podría producirse un fracaso en dichos procesos; fundamentalmente, por mala programación del axis HPA. En cuyo caso aparecerán ulceras gástricas, denunciadas ya por Selye, o patologías de tipo ansiedad o depresiones. La pregunta que surge es: ¿porqué patologías psiquiátricas?. Pues, porque cuando los procesos allostaticos no se realizan correctamente y se convierten en crónicos, entonces los glucocorticoides en plasma se mantienen demasiado tiempo altos y hemos señalado los muchos receptores nucleares de glucocorticoides que existen en cerebro en el sistema límbico, los cuales pueden alterar estructuras cuya consecuencia sea la producción de alteraciones emocionales.

Habrá más o menos posibilidad de vulnerabilidad para el organismo, según que estos procesos sean un completo éxito, un poco de fracaso o un total fracaso. ¿Y de qué dependen esas variaciones individuales?. Pues dependen del programa genético heredado por el individuo; dependen de que tengan unos determinados genes que expresaran proteínas determinantes para la buena programación de su axis HPA y. por tanto, funcione correctamente el axis, pero, además, dicha programación podrá haber sido regulada o no por factores epigenéticos perinatales, en el periodo perinatal de desarrollo, como ya hemos expuesto.

5. PRINCIPALES SISTEMAS ORGÁNICOS MOVILIZADOS Y ALTERADOS POR EL CEREBRO EN LA ALLOSTASIS

En la allostasis se movilizan los siguientes sistemas :

1. El metabolismo o balance energético.
2. Aumenta el estrés oxidativo .
3. Se deprime el sistema inmune.
4. Se alteran procesos cognitivos o emocionales por la remodelación de estructuras hipocampales en colaboración con la amígdala.
5. Alteraciones del sueño.

Por ello, la allostasis es un proceso multidimensional y muy dinámico absolutamente orquestado a nivel cerebral (20, 21).

El metabolismo energético ocupa, sin duda, un lugar central en la allostasis porque los procesos allostáticos van a reclamar al organismo una energía extra,

que puede producir un desequilibrio energético. Ya que por la acción catabólica de los glucocorticoides producirá una degradación de las reservas de triglicéridos, glucógeno y proteínas hacia ácidos grasos, glucosa y aminoácidos respectivamente. Lo cual, sin duda, es necesario para proporcionar dicha energía extra y mantener el equilibrio energético. Y para ello, existen receptores cerebrales de hormonas como la leptina, insulina, grelina e IGF I, que son hormonas absolutamente implicadas en el control cerebral del equilibrio energético en situación normal. Se produce, también, en la allostasis, un aumento del estrés oxidativo y una depresión del sistema inmune, que ya fue señalado por Selye.

Se alteran procesos cognitivos o emocionales regidos por estructuras límbicas, en las cuales hay abundantes receptores cerebrales de glucocorticoides y cuando los procesos allostáticos no se realizan bien, siempre se producen alteraciones del sueño. Cuyas consecuencias vendrían a sumarse a las posibles patologías secundarias que una mala adaptación allostática puede producir. Porque lo que ocurre en un proceso allostático mal realizado, es que los glucocorticoides y todos los mediadores de la allostásis, paralelamente a la depresión del sistema inmune, se mantienen en plasma de forma crónica, y ello puede producir efectos devastadores por el estado de gran vulnerabilidad que se establece en el organismo.

6. CONCEPTOS ACTUALMENTE ENUNCIADOS Y DERIVADOS DEL CONCEPTO DE ALLOSTASIS ESTABLECIDO

A) Homeostasis

B) Estado o proceso allostático

C) Coste o carga allostática

D) Sobrecoste o Sobrecarga allostática Tipo I o Tipo II

En la nueva concepción de los procesos allostáticos (21), el concepto de estrés queda subsumido para designar solamente los factores ambientales que provocan el estado de emergencia y la situación misma de peligro.

La homeostasis, actualmente, se ha restringido a nominar los equilibrios orgánicos de parámetros o variables que son absolutamente indispensables para la supervivencia de los organismos, como son las variaciones de pH, niveles de glucosa o presión de oxigeno, la temperatura, etc.

Estado o proceso allostático es el proceso que acabo de describir a través del cerebro, pero ¿cómo lo hace el cerebro, a través de qué? Pues de mediadores allostáticos entre los cuales los niveles altos en plasma de glucocorticoides ocupan un lugar central. Pero, además, existen muchos más mediadores. Como las citoquinas pro o anti inflamatorias que están secretadas en muchos tejidos del

organismos y además los neurotransmisores catecolaminas, acetilcolinérgicos, serotoninérgicos, gabaérgicos o de glutamato. Todos ellos constituyen redes allostáticas que se regulan de una forma no lineal; ello quiere decir que cuando en un proceso falla un mediador viene otro a sustituirle en el proceso allostático, aunque la regulación depende del tiempo en que se produce la falta y de la cantidad. En esa no linealidad de los procesos allostáticos interviene el sistema parasimpático oponiéndose al simpático activado por la allostasis .

Coste o carga allostática quiere significas el desmejoramiento en cuerpo o cerebro que puede producirse por el uso de la allostasis .

Sobrecarga o sobrecoste allostático es cuando la energía extra demandada por el estado allostático sobrepasa a la energía general del organismo disponible en el caso de la sobrecarga Tipo I.

En el caso de la Tipo II se produce cuando el proceso allostático se hace crónico por demasiado tiempo en el ejercicio de la allostasis. La Tipo II es la que se produce en sociedades occidentales, del llamado, generalmente, primer mundo, que tienen exceso de comida disponible.

Estos conceptos recientemente establecidos y, además, todos acuñados en el siglo XXI, son conceptos heurísticos, establecidos en vertiente de investigación, para llegar a la comprensión de las posibles consecuencias patológicas, con todos sus matices, de la gran adaptación multidimensional que, a través del cerebro, se realiza, en momentos de peligro, con fines de supervivencia de los organismos .

Y para que se puedan comprender claramente estos conceptos, recientemente acuñados, les voy a mostrar los esquemas publicados por el grupo de McEwen en Hormon Behaviour en 2003 (21).

Es un esquema muy simplificado puesto que solamente contempla las modificaciones que produce la allostasis en el metabolismo energético, que, aunque es central entre los sistemas que se modifican en los procesos allostáticos, no es, ni mucho menos, el único, puesto que, como hemos dicho, la allostasis es multidimensional y modifica, a través del cerebro, muchos otros sistemas. Sin embargo, quizá por esa simplificación, ayuda sin duda a la comprensión del concepto allostático y de las consecuencias patológicas que puede producir. Ayuda a situarnos, conceptualmente, en la posición científica actual de estas cuestiones y de sus posibles consecuencias patológicas.

En el esquema de la regulaciones energéticas, en situación normal (Figura 7) consideran que hay que tener en cuenta, por una parte, la energía general disponible (EG) del organismo que vendría representada por la energía proporcionada por los alimentos, aunque realmente también existe en los procesos allostásicos una energía producida por la degradación de las reservas orgánicas, triglicéridos, glucógeno y proteínas; debido a la acción catabólica de los

glucocorticoides. Pero, finalmente, la energía disponible puede concretarse en la que proporcionan los alimentos (Figura 7).

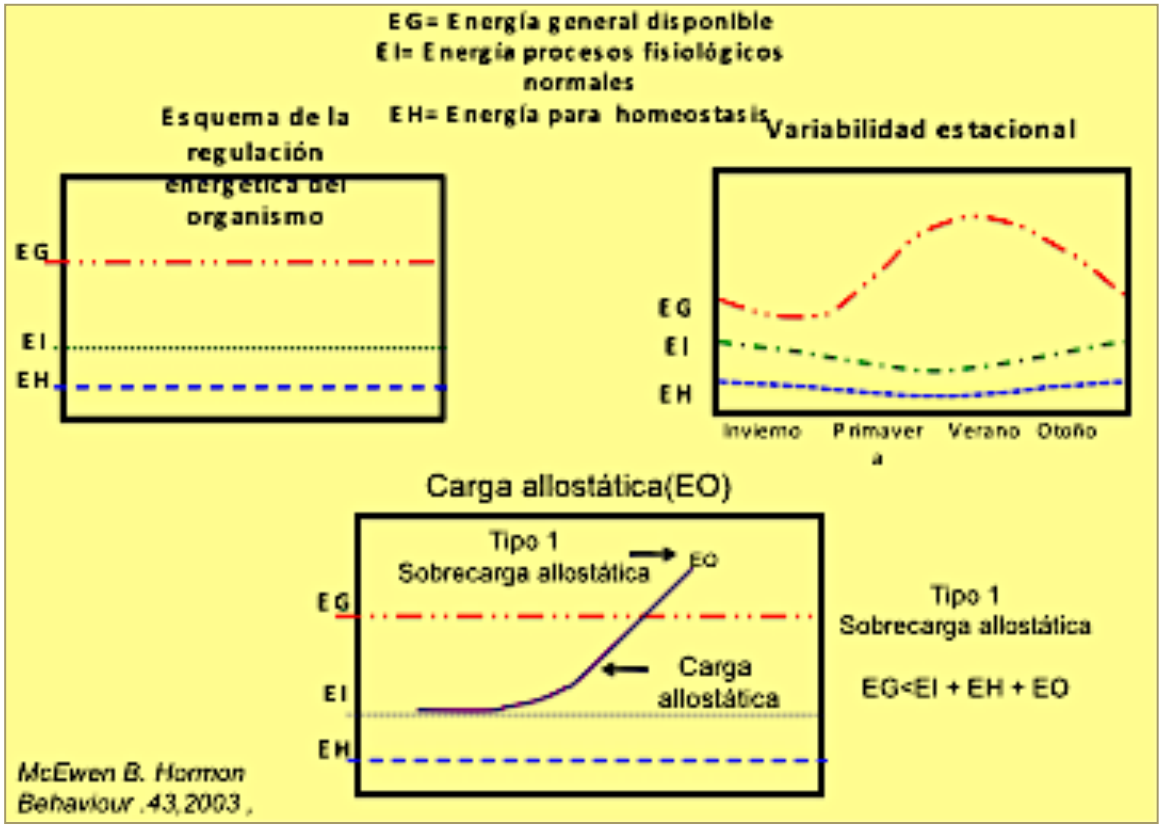

Figura 7.- En parte superior energías necesarias en el organismo en situación normal, EI para funciones fisiológicas, EH para regular la homeostasis orgánica, EG energía general disponible en los alimentos ingeridos Parte inferior EO carga allostática o energía demandada para procesos allostáticos que se transforma en sobrecarga Tipo I cuando EG< EI+EH + EO y EO sobrepasa EG. Gráfica modificada de cita (16).

Luego están las energías necesarias para los procesos fisiológicos, como la digestión etc., que se engloba en la energía necesaria para procesos internos que llamaremos EI y, finalmente la energía para mantener la homeostasis de los parámetros absolutamente necesarios para la supervivencia como los niveles de glucosa o de pH, etc. que designamos EH.

Los autores señalan que en el reino animal existe una variabilidad estacional, puesto que en primavera y verano, generalmente hay más comida y aumentara la energía disponible EG y también las energías internas EI y EH serán más bajas porque la temperatura ambiente disminuye. La carga allostática viene representada por EO (Figura 7), y es la energía extra demandada al organismo cuando un proceso allostático se dispara por producirse un acontecimiento ambiental no predeterminado; como una tormenta, un terremoto etc. La carga allostática solamente se convertirá en sobrecarga allostática Tipo I cuando la energía demandada EO para el proceso allostático sobrepase la energía general

disponible EG. Porque cuando EO esta por debajo de EG tendremos, simplemente carga allostática, y no se producirán nunca patologías como resultado de un proceso allostatico.

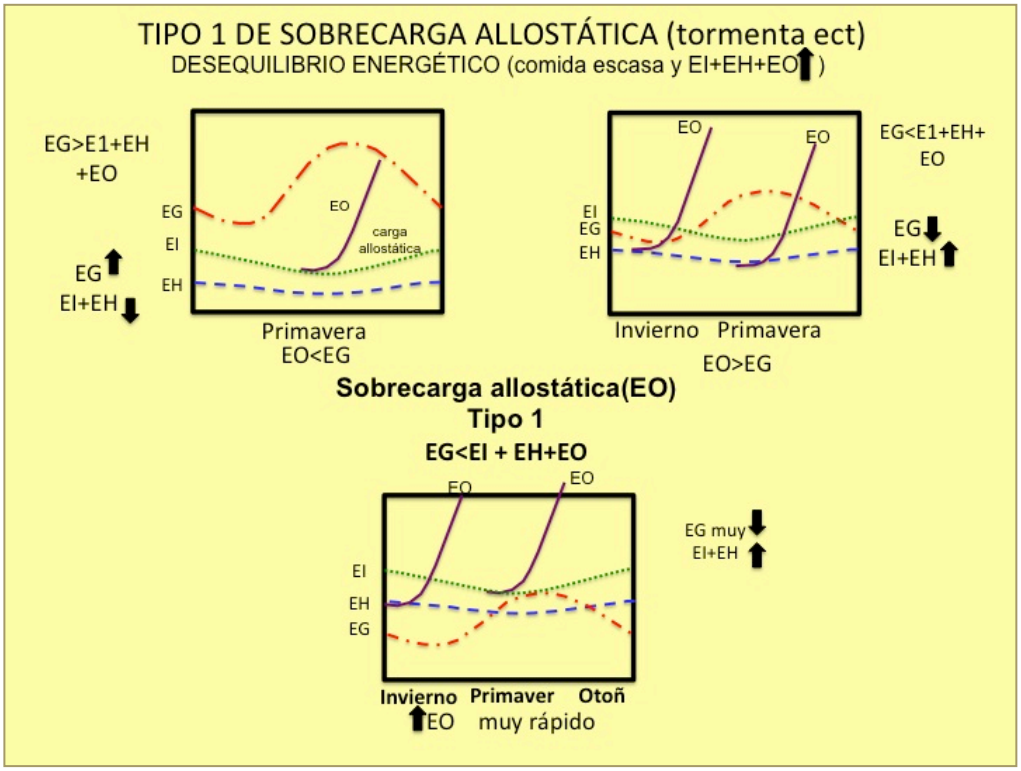

Figura 8.- La carga allostática se transforma en sobrecarga Tipo I cuando sobreviene una alteración ambiental (tormenta, etc.) y EO, carga allostatica, sube por arriba de EG, energía disponible, y se produce un desequilibrio energético. Sucede más tarde en primavera y más pronto en invierno. Es la sobrecarga que acontece en el mundo animal o en el humano de países en desarrollo, también llamados tercer mundo con falta de comida. Gráfica modificada de cita (16).

Ellos argumentan que la sobrecarga allostática Tipo I es la que se sufre en el reino animal y, también, en las sociedades humanas en vías de desarrollo. En ellas un acontecimiento ambiental no predeterminado ni previsto produce un desequilibrio energético por comida escasa. Por baja energía disponible en el organismo, (baja EG) o bien por altas demandas en energías internas (aumento de energía para procesos fisiológicos (EI) o aumento de energía por la homeostasis básica (EH)). Esta situación de aumento de las energías internas EI o EH puede producirse en el caso de una epidemia tanto en el mundo animal como en sociedades humanas en desarrollo.

En ambos casos, el desequilibrio energético producido hace que la carga allostática EO se convierta en sobrecarga allostática Tipo I en la cual EG es menor que la suma de EI +EH+EO (Figura 8).

Y la pregunta que surge es ¿qué hacen en el reino animal o en las sociedades humanas deprimidas en recursos para sobrevivir? Pues, emigran. Los animales se

trasladan a un lugar donde haya más comida y mejor temperatura. Y los humanos del, también llamado, tercer mundo hacen lo mismo…. Las pateras que llegan a nuestras costas desde África vienen buscando comida o dinero para comprarla en nuestras sociedades .

Y todo ello sucede porque en un proceso allostático los mediadores de la allostásis, los glucocorticoides, las citoquinas pro y anti inflamatorias, etc., suben paralelamente a la carga allostática EO y se produce un estado allostático crónico y, entonces, los mediadores de la allostasis circulantes harán al organismo muy vulnerable a muchas patologías: diabetes II, patologías cardiovasculares, o modificación de estructuras cerebrales límbicas por glucocorticoides con consecuencia de depresiones, etc. Ya que en una situación en que los mediadores de la allostásis están altos se produce un desequilibrio metabólico compensatorio como hiperinsulinemia, etc. Y todo ello de una forma global en el organismo y regido a nivel cerebral.

Pero, los últimos años, se ha venido hablando, y publicando, cada vez con más frecuencia, sobre los peligros de la sobrecarga allostática Tipo II que es la que se viene padeciendo en las sociedades occidentales, también llamadas primer mundo (Figura 9).

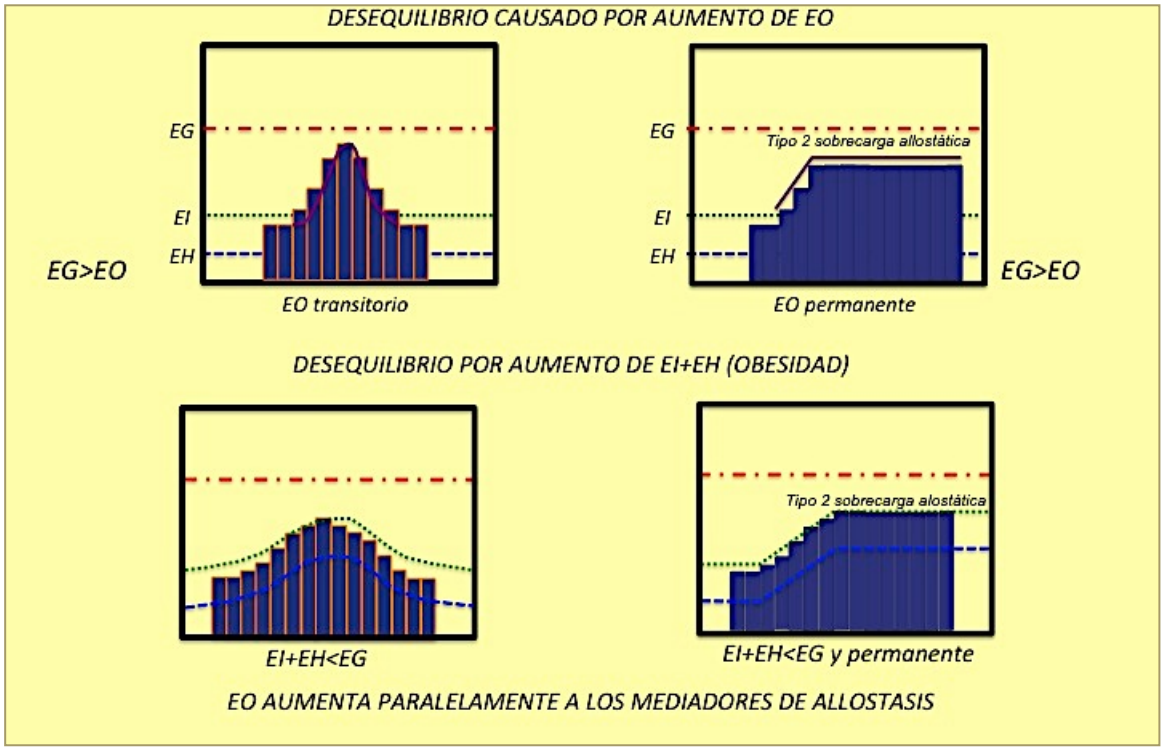

Figura 9.- En el Tipo 2 de sobrecarga allostático nunca se produce desequilibrio energético porque siempre hay EG por encima de EO. Pero al subir la carga allostática EO aumentan paralelamente los mediadores de la allostásis y si la situación permanece aumenta desmedidamente la vulnerabilidad del organismo. Ver parte inferior de gráfica: eso ocurre en una situación de obesidad sostenida. Esta es la sobrecarga allostática de los humanos en el mundo occidental. Gráfica modificada de cita (16).

En el mundo occidental, hay siempre comida abundante, nunca la energía extra demandada por un proceso allostático sobrepasara la energía general disponible EG. En ese caso no se producirá desequilibrio energético. Pero, sin embargo, los humanos del llamado primer mundo se ven asaltados por lo que los científicos definen "adversidad psicosocial" o bajo estatus psico-económico-social (SES).

Están sometidos, cada vez más, a situaciones y acontecimientos que no controlan: crisis económicas que no saben como van a evolucionar, ni cuando acabaran, tienen miedo a perder su puesto de trabajo, y todo ello les crea una situación de incertidumbre que es vivida por su cerebro como un estado de emergencia y que disparará su axis HPA y comenzaran en su plasma a subir los niveles de glucocorticoides y todos los mediadores de la allostasis. Es lo que se ha acuñado en el mundo anglosajón como vivir en un estado psico-económico –social (SES) bajo.

Si dicho estado es transitorio. puede que no presenten patologías secundarias, pero si el proceso allostático permanece, los mediadores de la allostasis, entre los cuales ocupan, un lugar central, los niveles de glucocorticoides, producirán hipertensión, alteraciones cardiovasculares y diabetes II. Y, en general, todas las patologías englobadas en el llamado síndrome metabólico. Patologías que, por otra parte, están aumentando, alarmantemente, en las sociedades occidentales. Porque, además, los glucocorticoides producirán, finalmente, un desequilibrio metabólico con hiperinsulinemia y, además, el individuo, en una situación de abundancia de comida y sufriendo un estado de ansiedad, comienza a comer exageradamente y se instala la obesidad.

En esa circunstancia, si trata su obesidad rápidamente, (parte baja izquierda de la figura.9) con dieta adecuada y con tratamiento psiquiátrico para la situación de ansiedad, puede que controle sus patologías secundarias, pero si se instala la obesidad, dicha situación requerirá más demanda para las energías internas de su organismo; las necesarias para procesos fisiológicos (EI) y para la homeostasis básica EH, y, entonces, irremediablemente, vendrá la hipertensión, diabetes II o alteraciones cardiovasculares, etc. (parte baja derecha de la figura 9).

Y todo ello no son elucubraciones de investigadores básicos, existen estudios rigurosos epidemiológicos en humano, comenzados a principios de los años 90, por ejemplo en el Servicio Civil Británico Whitehall (22) realizados en fabricas, en poblaciones de personas sometidas a trabajos repetitivos, con disciplinas férreas, con un estatus económico social bajo, con educación insuficiente, sin saber que deben controlar su salud y su ansiedad con ejercicio físico y, en ellos, aparece la grasa abdominal, la hipertensión, alteraciones cardiovasculares, diabetes II, etc. (Esquema 1) cada vez más frecuentes en las sociedades del llamado primer mundo. Y, también, con más frecuencia alteraciones

psiquiátricas desde depresiones hasta esquizofrenias (Esquema1). Dado que en el sistema límbico están muy extendidas las receptores de glucocorticoides modificando estructuras por tener, de forma crónica, niveles altos mantenidos de corticoides circulantes .

Esquema 1.- Estudios epidemiológicos en humanos por el Servicio Civil Británico WHITEHALL.

Es muy interesante hacer notar que los mismos cuadros patológicos descritos en las sociedades del llamado primer mundo, se presentan, denunciados en clínica veterinaria, en los animales en cautividad (23,24). Sin duda, el organismo animal y el humano no tienen previstas estas situaciones de incertidumbre, de mal ambiente social, de problemas interpersonales en la sociedad actual, ni sus consecuencias patológicas. Todo ello porque el cerebro vive dichas situaciones como de peligro y, en consecuencia, se dispara su axis HPA y los mediadores de la allostasis comienzan a subir en plasma.

También existen estudios epidemiológicos realizados en Rusia cuando se hundió el régimen comunista creando grandes problemas psico-económico–sociales y de relaciones interpersonales en mucha gente lo que aumentó en un 40% las muertes por patologías cardiovasculares (25).

Esa es pues la denuncia actual de los investigadores de estas temáticas ante los estudios epidemiológicos realizados. Hemos creado unas sociedades que no tienen en cuenta el animal que somos y sus respuestas, como tampoco se tiene en cuenta que los organismos de los animales en cautividad van a enfermar porque no están preparados para defenderse del ambiente vital de la cautividad. De alguna

manera, viven en un ambiente similar al de los hombres de las sociedades occidentales y, en ambos, se provocan las mismas patologías.

Dicho de otro modo, en las sociedades occidentales el cerebro de algunos humanos vive y reconoce un estado de peligro similar a lo que hace el cerebro de los animales en cautividad, y se pone en marcha el mismo proceso allostático. Y en ese caso de sobrecarga Tipo 2 los animales en cautividad o las personas, en el primer mundo, no pueden emigrar y huir del problema, como en el caso de Tipo I hacen para salvaguardar su equilibrio energético. Su supervivencia, en condiciones saludables adecuadas, depende de que cambien sus circunstancias vitales y/o que aprendan, de alguna manera, a sobrellevar dicha sobrecarga probablemente con ayuda de terapéuticas psiquiátricas, o cambio de lugar de trabajo y/o de su propia manera de enfrentarse a sus dificultades ambientales. Todo lo cual son procesos terapéuticos mucho más complejos.

En este momento existen a partir de los años 90 muchas publicaciones científicas con denuncias similares y, muchas de ellas, en vertiente psiquiátrica (26-30).

Esa es la verdadera denuncia actual de los científicos con los conocimientos adquiridos durante todo el siglo XX en esta temática Y ello, además esta reformando los conceptos de salud y enfermedad.

El mejor ejemplo de la denuncia científica, y de cómo influye el estatus socioeconómico en las patologías humanas del mundo occidental es el trabajo realizado por el Servicio Civil Británico que comenzó a partir de la década de 1990 (22).

Todos estos nuevos conceptos acerca de los procesos allostáticos a través del cerebro han hecho replantearse el concepto de salud y de enfermedad.

Existen muchos artículos en vertiente psiquiátrica (31,32) al respecto e igualmente se están estudiando muchas cuestiones, entre ellas la colaboración, a nivel cerebral, entre esteroides gonadales y corticosuprarrenales (33) así como el interesante tema del concepto darwiniano del estrés (34).

En un trabajo de McEwen en el año 2000, reflexiona acerca de la capacidad de los glucocorticoides de modificar estructuras del hipocampo con las consiguientes consecuencias cognitivas, capacidad de aprendizaje y de memoria en el cual termina diciendo “la remodelación del hipocampo puede ser solamente la cima del iceberg ; otras regiones cerebrales pueden también estar afectadas” (35).

7. CONCLUSIONES

El estudio de la regulación del axis HPA, en situaciones de emergencia, ha situado en el cerebro la diana de los mediadores de la respuesta al estrés y ha

mostrado la importancia de la modulación epigenética perinatal para la salud adulta.

El término allostasis, acuñado como nombre para los procesos de respuesta al estrés a través del cerebro, es un ejemplo relevante del dinamismo y plasticidad cerebral.

Según estos conceptos la salud se mantiene logrando una buena adaptabilidad a los estados de emergencia, y el proceso de envejecimiento sería, en parte, la suma de costes allostáticos a través de la vida producidos por adversidades fisiológicas o psicosociales.

8. REFERENCIAS

1. Simmerly R B. (2002)¨Wired for reproduction: organization and development of sexually dimorphic circuits in mammalian forebrain. Ann. Rev. Neurosc. 25:507-36.
2. Pascual-Leone A.M. y Goya Suarez L. (2008) "Sindrome metabólico y desarrollo perinatal :alteraciones corticosuprarrenales En: "Desarrollo Perinatal: origen de patologías adultas" Monografía XXIII, Instituto de España, Real Academia Nacional de Farmacia , Editores: Pascual-Leone A.M. y Medina J.M., pag 27 Madrid.
3. Pascual-Leone A.M. (2010) "Acciones cerebrales de los esteroides: estado actual de la respuesta al estrés e implicaciones en la conducta" En: "Acción de las hormonas a nivel cerebral", Monografia XXIX Eds. Pascual–Leone A.M. y Medina J.M. pag 35 Madrid.
4. Selye H.(1936) A syndrome produced by diverse nocuous agent. Nature 138:132
5. Selye H. (1950) Stress and the general adaptation syndrome Bri. Med. J. 4667:1383-92.
6. McEwen BS. et al. (1968) Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain . Nature 220: 911-912.
7. McEwen BS. (1999) Stress and hippocampal plasticity. Annu Rev. Neurosci. 22:105-122.
8. McEwen BS. (1998) Protective and damaging effects of stress mediators N Engl. J Med 338:171-179.
9. Seckl J.R. (2004) Prenatal glucocorticoids and long-term programming. European J.Endocrinol 151:149-62.
10. Maccari S., Moeley-Fletcher S. (2007) Effects of prenatal restraint stress on the hypothalamus-pituitary–adrenal axis and related behaviour and neurobiological alterations. Psiconeuroendocrinology 32 (Suppl.1) S10-S15.
11. Meaney MJ.et al. (2000) Postnatal handling increase the expression of cAMP –inducible transcripcion factors in the rat hippocampus: the effects of thyroid hormones and serotonine J. of Neurocience 20: 3926-35.
12. Weaver ICG.. Meaney MJ et al. (2004) Epigenetic programming by maternal behaviour Nature Neurosience 7: nº8, 1-8.
13. Mc.Ewen BS. and Alves SH (1999) Estrogen action in the central nervous system Endocrine Rev. 20, 279-307.
14. McEwen BS et al. (1999) Inhibition of dendritic spine induction on hippocampal CA1 pyramidal neurons by a non–steroidal estrogen antagonist in female rats. Endocrinolology 140: 1044-47.
15. McEwen BS. (2007) Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. Physiol.Rev.87:873-904.
16. McEwen BS. and Milner T. A. (2007) Hippocampal formation: Shedding light on the influence of sex and stress on the brain. Brain Research Review 55: 343-55.
17. Orchinik M. et al. (1994) Mechanistic and functional studies of rapid corticosteroid actions Ann. N. Y. Acad. Sci, 746:101-14.
18. Sterling P. and Eyer J. (1988) Allostasis: a new paradigma to explain arousal pathology. En: Fisher. S. Reason J (eds) Hansbook of life stress, cognition and health. New York. pp 629-49.

19. Taylor SE., Klein, IC et al. (2000) Biobehavioral response to estress in female: tend and befriend, not, fight or flight. Psychol. Rev. 107: 411-29.
20. Darnaudery M. and Maccari S. (2008) Epigenetic programming of the stress response in male and female rats by prenatal restraint stress. Brain Research review 57:571-85.
21. McEwen BS and Wing J.C. (2003) The concept of allostasis in biology and biomedicine Hormon and behaviour 43: 2-15.
22. Marmot MG. et al. (1991) Health inequalities among British civil servants: The Whithall II study Lancet, 337: 1387-93.
23. Butterwick RF., Hawthorne AJ. (1998) Advances in dietary management of obesity in dog and cats. J. Nutr.128: 2771S-2775S
24. Shafrir E. (1997) Diabetes in animals in :Porte D. JR. , Sherwin RS (eds) Ellenburgand Rifkin ´s Diabetes Mellitus Appleton and Lange Press , Stanford pp 301-348.
25. Bobak M et al. (1998) Socioeconomic factors, perceived control and self-reported health in Russia. A cross–sectional survey. Soc. Sci. Med 47: 269-79.
26. Adler N. et al. (1993) Socioeconomic inequalities in health: no easy solution . J. Am. Med. Assoc. 269, 3140-3145.
27. Adler et al. (1994) Socioeconomic status and health: the challenge of the gradient Am. Psychol. 49:15-24.
28. Dohrenwend BP. et al. (1992) Socioeconomic status and psychiatric disorders: causation – selection issue. Science 255: 946-52.
29. Mc. EWen BS. (2000) Allostasis and allostasis load: implications for neuropsychopharmacology. Neuropsicopharmacolophy 22: 108-124.
30. Stark JL. et al. (2001) Social stress induces glucocorticoid resistance in macrophages. Am. J. Physiol. Reg. Integr. Comp. Physiol. 280:R1799-R1805.
31. Nesse R.M. (2001) On the difficulty of defining disease: a Darwinian perspective. Medicine Health Care and Phylosophy 4: 37-46.
32. Kloet E.R. et al. (2008) Neuropharmacology of glucocorticoids: Focus on emotion, cognition and cocaine. European J. of Pharmacology 585: 473-82.
33. Cahill L. (2006) Why sex matters for neuroscience Nature Reviews Neuroscience (AOP, published online 10 May 2006; doi: 10. 1038/nrn1909.
34. Korte S.M., Mc Ewen BS et al. (2005) The Darwinian concept of stress: benefits of allostasis and cost of allostaric load and the trade-offs in health and disease Neuroscience and Biobehaviour Reviews 293-38.
35. McEwen BS. (2000) Effects of adverse experiences for brain structure and function. Biol. Psychiatry 48:721-31.