

19

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO

[Handwritten signature]

FACULTAD DE ODONTOLOGIA



GLUCOCORTICOIDES EN REACCIONES
DE ALARMA

T E S I S I N A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A N :

CARLOS ALBERTO AMADOR CISNEROS

MIRIAM VILLANUEVA ZAVALA



ASESOR:

M. C: PORFIRIO JIMENEZ VAZQUEZ

[Handwritten signature]
16-12-95

MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TE DAMOS GRACIAS, SEÑOR.

Por ayudarnos a prepararnos bien,
en la misión en la vida.

Por hacer una buena sementera,
de nuestra inteligencia.

Por darnos valentía y constancia
para aprovechar todos los instan-
tes en el estudio.

Por enseñarnos a consultar a
los que más saben, para que
el día de mañana seamos útiles a
nuestros hermanos.

Por que quien ama a Dios y siente
lo que lleva dentro se salvara,
por que amando a Dios ama sus
semejantes.

Todo lo podemos en Cristo que
nos fortalece por su omnisapiencia,
omnipresencia y omnipotencia.

Manifestamos nuestra gratitud a
la grandeza de Dios.

Miriam Villanueva Zavala.

Carlos Alberto Amador Cisneros.

A mis padres: Margarita Cisneros de Amador

Aarón Amador Abundes.

Quienes con su amor, cariño y ternura,
supieron guiarme por el buen camino del amor y la verdad,
desde el primer día; desde que era solo un polluelo.

Hoy, que veo culminar con gran anhelo
mis estudios, que me han brindado ustedes
Extiendo mis alas y alzo el vuelo,
diciendo "Gracias" por hacerme un hombre de provecho,
"Gracias" por hacerme un hombre de bien.

A mis hermanas: Mónica y Margarita.

Por que cada una de ustedes colaboró,
poniendo un granito de arena
para que yo pudiera alcanzar mi meta,
siendo cariñosas, comprensivas y sinceras.

"Gracias" por todo su amor.

A mi novia: Bertha Alicia Perez Gutierrez

Por brindarme tu amor, apoyo,
comprensión y cariño incondicional.

Por haber estado presente,
en los momentos más trascendentes de mi vida.

"Gracias" Mi niña linda.

Carlos Alberto Amador Cisneros.

A MIS PADRES: Concepción Zavala Piña.
José Villanueva Cerón.

A quienes me han brindado el tesoro
Mas valioso que pueda darse
A una Hija; amor y confianza.

A quienes sin escatimar esfuerzo
Alguno han sacrificado gran parte
De su vida, me han formado y educado.

A quienes la ilusión de su existencia
A sido verme convertida en
Persona de Provecho.

A quienes nunca podre pagar todo
sus desvelos y a quienes les estare
Eternamente Agradecida.

Su hija que los quiere MIRIAM.

A MI ABUELITO:
Gabino Zavala Medina.

Con todo mi amor dedico
este trabajo, a quien me
ha bindado sus consejos
y bendiciones tu nieta
que te quiere.MIRIAM.

A MIS HERMANOS: Maribel, Josué y Belém.

Les dedico este trabajo, agradeciendoles
su apoyo y consejos durante el mismo.

A MI PAREJA:
Talí:

Quien me ha enseñado
a vivir a madurar, a valo
rarme, a tener confianza.
. A quien siempre me
ha ayudado e impulsado pa
ra superarme en todos los
aspectos . T.Q.M.

A la Facultad de Odontología.

Al honorable jurado.

A los profesores.

Por sus enseñanzas y consejos.

Al Dr. Porfirio Jimenez Vazquez
por la dirección para la elaboración
de ésta tesina.

INDICE

CONTENIDO	PAG
INTRODUCCION	1
1. INTERACCION DE LOS GLUCOCORTICOIDES EN LAS ETAPAS DE ALARMA	2
2. CORTEZA SUPRARRENAL Y SECRECION DE GLUCOCORTICOIDES.	4
2.1 GLUCOCORTICOIDES	6
3. SISTEMA ENDOCRINO PARTICIPACION DE GLUCOCORTICOIDES EN LA REACCION DE ALARMA	8
4. MECANISMOS DE ACCION DE LOS GLUCOCORTICOIDES EN UNA REACCION DE ALARMA	10
4.1 EFECTOS BIOLÓGICOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES	13
5. ACTIVACION DEL SISTEMA NERVIOSO POR EL EJE CRH-ACTH- CORTISOL	15
6. EFECTOS ANABOLICOS Y CATABOLICOS DE LOS GLUCOCORTI - COIDES	17
7. NIVELES DE ACCION DE LOS GLUCOCORTICOIDES, EN EL CI- TOPLASMA, NUCLEO Y MEMBRANA PLASMÁTICA	21

CONTENIDO	PAG
8. TRANSPORTE DE CORTICOIDES EN PLASMA	24
9. CORTISOL EN EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS EN REAC- CION DE ALARMA	25
9.1 CORTISOL EN EL METABOLISMO DE PROTEINAS EN REACCION DE ALARMA	25
9.2 CORTISOL EN EL METABOLISMO DE LAS GRASAS EN REACCION DE ALARMA	27
10. ACCION CENTRAL DE LOS ESTEROIDES ADRENALES DURANTE UNA ADAPTACION DE ESTRES	28
11. RESPUESTAS A ESTRES Y SUCEPTIBILIDAD A NEOPLASIAS ..	31
12. SISTEMA CARDIOVASCULAR	32
12.1 ELEMENTOS FIGURADOS EN SANGRE	32
12.2 EMIGRACION DE LEUCOCITOS	32
13. TIROIDES	34
14. CATECOLAMINAS	36
15. HORMONA DEL CRECIMIENTO	38
16. EFECTOS GASTROINTESTINALES	39

CONTENIDO	PAG
17. ENDORFINAS	39
18. INSULINA	40
19. CORTISOL Y SUS EFECTOS	41
CONCLUSIONES	43
BIBLIOGRAFIA	45

INTRODUCCION

Hoy en día, se han reconocido las funciones que los glucocorticoides desarrollan en una situación de estrés, por lo cual, es necesario revisar y tener conocimiento previo de que es un glucocorticoide, así como su procedencia, es decir la hormona que estimula su secreción y llegar al conocimiento de como actúan ante una situación de estrés.

Esto no es suficiente, porque así como hay que tener el conocimiento de qué son los glucocorticoides, se debe tener una referencia también de las situaciones de alarma; como se desencadenan, por lo tanto tener así el conocimiento global y observar de que manera pueden interactuar, o de que manera se puede producir la acción para que los glucocorticoides actuen en una reacción de alarma. Y así poder tener en cuenta las consecuencias que estas reacciones podrían traer consigo.

Esta tesina se abocará a informar, cual es el papel que desempeñan los glucocorticoides en una reacción de alarma; para tener el conocimiento de que reacciones se llevan a cabo en el organismo que nos llevan a ésta situación de alarma; así como también reconocer que situaciones pueden predisponer para que se desencadene una reacción de alarma.

A continuación se especificarán los temas a tratar para tener un conocimiento amplio de la función que desempeña el cortisol en la reacción de alarma (estrés).

INTRODUCCION

Hoy en día, se han reconocido las funciones que los glucocorticoides desarrollan en una situación de estrés, por lo cual, es necesario revisar y tener conocimiento previo de que es un glucocorticoide, así como su procedencia, es decir la hormona que estimula su secreción y llegar al conocimiento de como actúan ante una situación de estrés.

Esto no es suficiente, porque así como hay que tener el conocimiento de qué son los glucocorticoides, se debe tener una referencia también de las situaciones de alarma; como se desencadenan, por lo tanto tener así el conocimiento global y observar de que manera pueden interactuar, o de que manera se puede producir la acción para que los glucocorticoides actuen en una reacción de alarma. Y así poder tener en cuenta las consecuencias que estas reacciones podrían traer consigo.

Esta tesina se abocará a informar, cual es el papel que desempeñan los glucocorticoides en una reacción de alarma; para tener el conocimiento de que reacciones se llevan a cabo en el organismo que nos llevan a ésta situación de alarma; así como también reconocer que situaciones pueden predisponer para que se desencadene una reacción de alarma.

A continuación se especificarán los temas a tratar para tener un conocimiento amplio de la función que desempeña el cortisol en la reacción de alarma (estrés).

1. INTERACCION DE LOS GLUCOCORTICOIDES EN LAS ETAPAS DE ALARMA

La respuesta de un individuo a una reacción de alarma, dependerá de la gravedad e intensidad de un estímulo nocivo.

Una reacción de alarma puede describirse como:

- 1) Una característica del ambiente.
- 2) La respuesta del individuo (tensión).
- 3) La interacción entre la percepción ambiental del individuo y su respuesta.

La reacción de alarma tiene dos fases:

1) Fase de Choque:

Comprende manifestaciones como taquicardia, descenso de temperatura y presión arterial, hemoconcentración, anuria disminución de los cloruros sanguíneos y secreción de adrenalina por médula suprarrenal.

Si la muerte no sobreviene en esta fase aparece una segunda.

2) Fase de Contrachoque:

Se caracteriza por hiperactividad de la corteza suprarrenal con descarga de glucocorticoides y mejoría de los síntomas.

Si persiste el estímulo nocivo se pasa a una etapa de resistencia.

A) Etapa de Resistencia:

Continúa la mejoría, pero si persiste el estímulo nocivo la resistencia cae y se establece una etapa de agota -

miento.

B) Etapa de agotamiento:

Aparece de nuevo la reacción de alarma y sobreviene la muerte en un estado semejante a insuficiencia de la corteza suprarrenal.

2. CORTEZA SUPRARRENAL Y SECRECIÓN DE GLUCOCORTICOIDES

La corteza suprarrenal está dividida en tres capas que son las siguientes:

Zona glomerular:

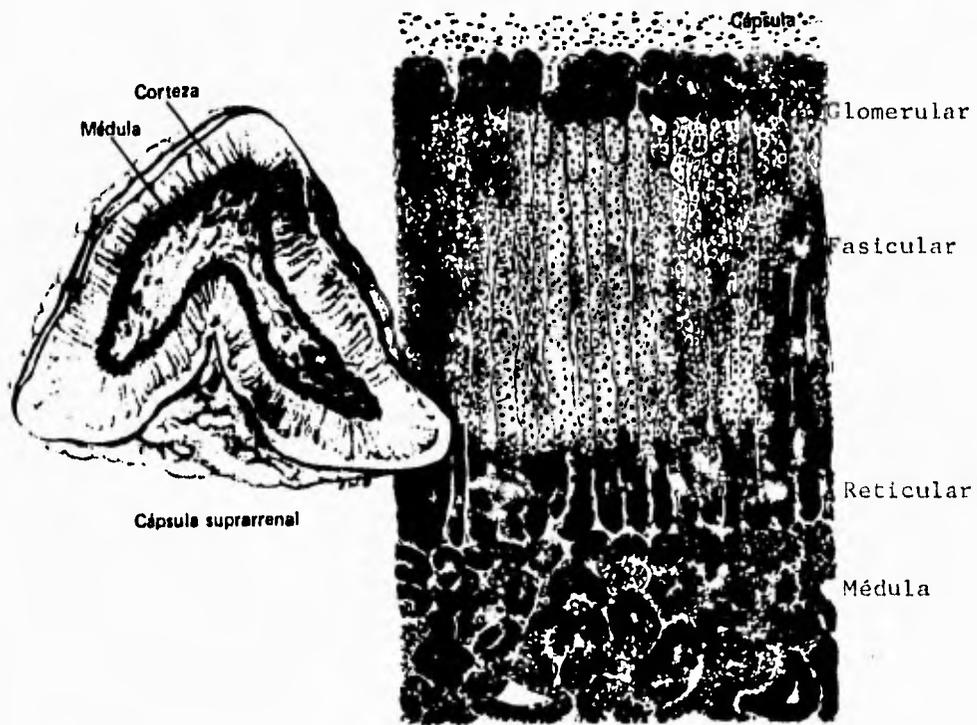
Es la capa más delgada y superficial, que secreta mineralocorticoides (aldosterona).

Zona Fasciculada:

Es la capa intermedia que secreta glucocorticoides específicamente (cortisol), y en menor cantidad andrógenos.

Zona Reticular:

Es la capa más profunda que secreta gran cantidad de andrógenos (testosterona) y poca cantidad de glucocorticoides



Esquema de la estructura de la cápsula suprarrenal.

2.1 GLUCOCORTICOIDES:

Son hormonas esteroides de 21 carbonos que poseen un OH u O sustituido en el carbono 11 y un OH en el carbono 17, son pequeñas moléculas hidrofóbicas derivadas del colesterol, que solubilizan al unirse reversiblemente con proteínas portadoras específicas de la sangre.

Los principales glucocorticoides secretados son cortisol también llamado hidrocortisona o compuesto F, y la corticosterona o compuesto B.

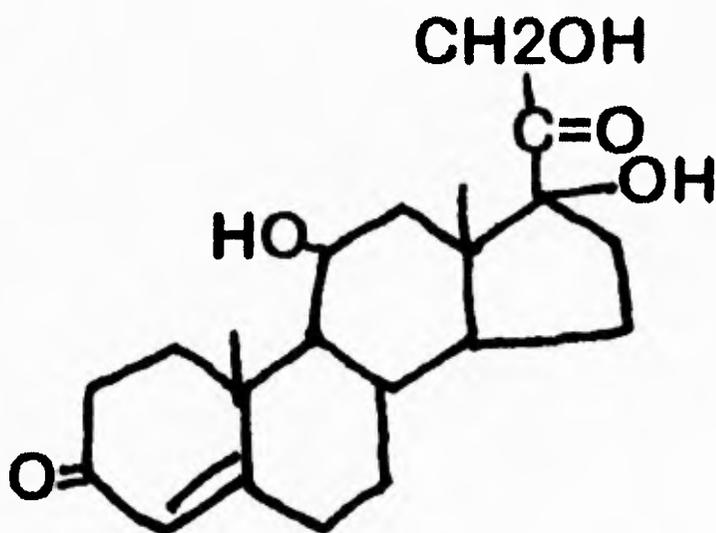
El cortisol es depurado al plasma, con una vida media de 70 a 120 minutos y se encuentra 10% libre y 75% unido a la globulina que liga a los corticosteroides. El cortisol penetra en la célula blanco por difusión y aumenta la producción de RNA y la síntesis proteica.

Existen definidos requerimientos estructurales para que una molécula posea actividad glucocorticoidea.

Entre ellos mencionaremos:

- 1.- la doble ligadura entre los carbonos 4 y 5 y la cetona en el carbono 3.
- 2.- el hidroxilo en el carbono 11 ya que su oxidación a una cetona disminuye la actividad biológica.
- 3.- la presencia de un hidroxilo en el carbono 17 aumenta la actividad de los glucocorticoides.
- 4.- la cadena lateral en el carbono 17 con cetona en el carbono 20 y alcohol primario en el 21. El cortisol constituye

un glucocorticoide típico ya que posee todas éstas funciones.



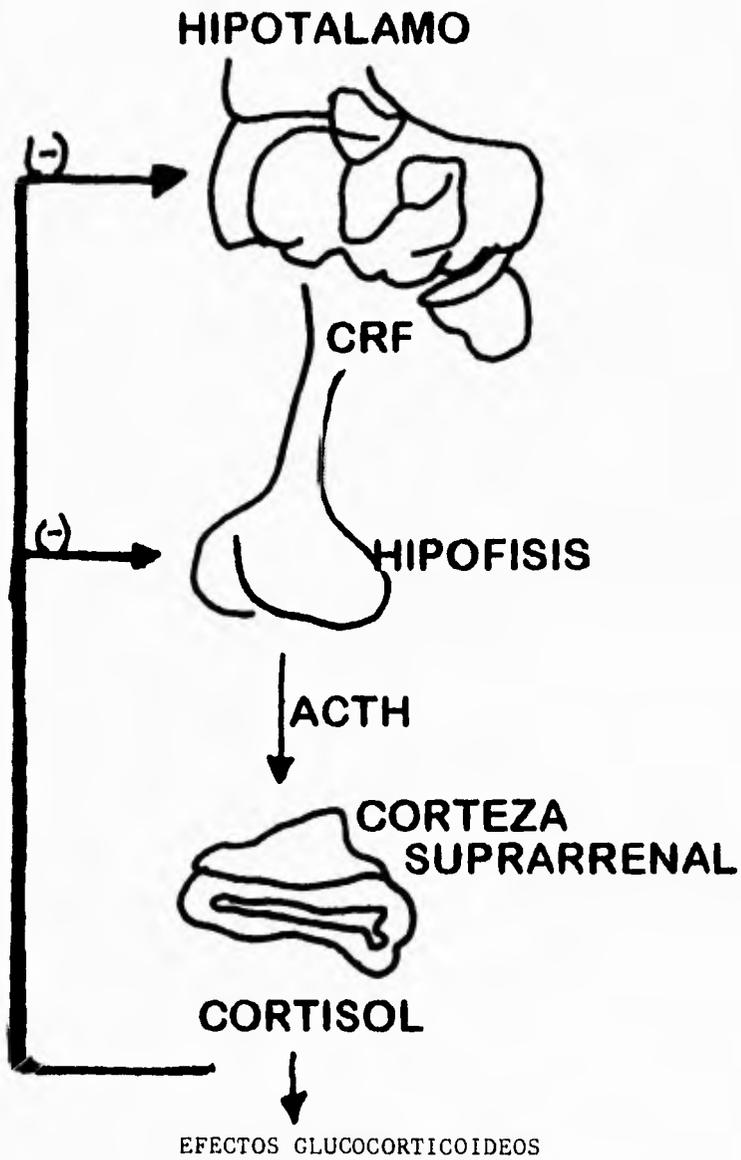
CORTISOL

3. SISTEMA ENDOCRINO PARTICIPACION DE GLUCOCORTICOIDES EN LA REACCION DE ALARMA

En lo que respecta a la participación del sistema endocrino en el problema, un "cambio en la producción del lóbulo anterior", mediante el cuál la hipofisis disminuye su secreción de hormona de crecimiento, gonadotropinas y tirotropina que son esenciales para la vida y aumenta la secreción de ACTH. Esto significa producción de glucocorticoides por corteza suprarrenal.

Los corticoides ayudan a mantener el volúmen del plasma impidiendo el paso del agua al interior de la célula. También tienen efectos vasculares, porque se oponen a la dilatación inadecuada e incrementa la constricción arteriolar causada por las catecolaminas.

El cortisol junto con otros cambios fisiológicos contribuye a mantener la homeostasis del medio interno, sobre todo en relación con la tensión arterial y el aporte de glucosa; con lo que se mantiene la perfusión y utilización de nutrientes, se facilita la eliminación de productos catabólicos de estructuras vitales como el cerebro, corazón y riñon.



Eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenocortical.

4. MECANISMOS DE ACCION DE LOS GLUCOCORTICOIDES EN UNA REACCION DE ALARMA.

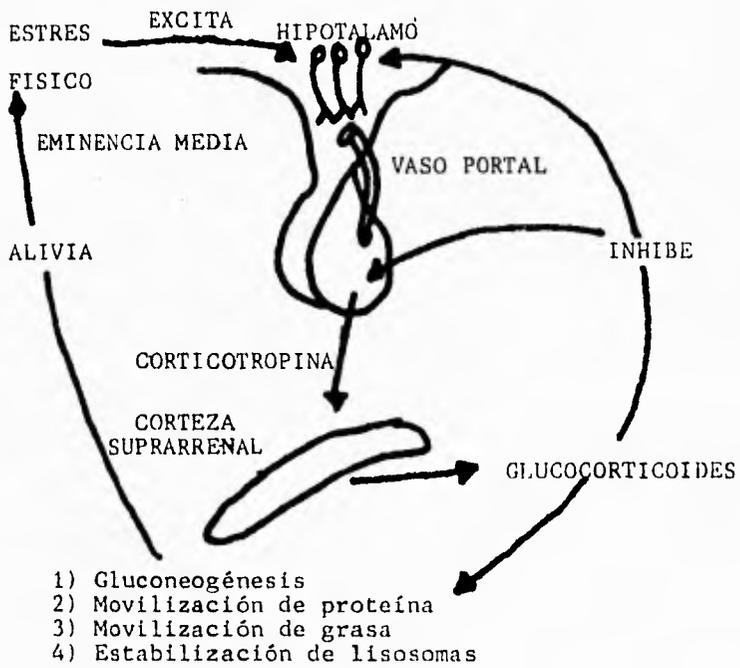
El estímulo primario que inicia con la secreción de glucocorticoides que nos puede dar una reacción de alarma incluye casi cualquier tipo de lesión del cuerpo. Por ejemplo una contusión dolorosa de cualquier parte del cuerpo, un hueso fracturado, un tratamiento de cirugía (incluida la cirugía bucal y periodontal), procedimientos dentales extensos, infección a cualquier fenómeno destructivo que suela desencadenar una reacción de alarma que culmine con secreción de cortisol, hipoglucemia, frío, calor, ira, colera entre otros.

El estrés produce probablemente estas reacciones al iniciar impulsos nerviosos que se transmiten desde la periferia hacia el hipotálamo. Este secreta factor liberador de corticotropina (CRF), que se dirige por el sistema portal hipotálamohipofisario hacia la hipófisis anterior. En donde el factor liberador estimula a las células secretoras de hormona adrenocorticotrópica la cual circula por la sangre hacia la corteza suprarrenal, en donde la estimulación de la adrenal por ACTH provoca una rápida disminución en el contenido de colesterol y de ácido ascórbico en la glándula. Este fenómeno desencadena la secreción de cortisol. La ACTH se une a receptores de la membrana de la célula de la corteza suprarrenal y produce activación de la adenil ciclasa.

De este modo, la acción de la ACTH es mediada por el AMP ci
clico.

El cortisol moviliza las proteínas y grasas del cuerp
po produciendo gluconeogénesis.

El aumento de aminoácidos, grasas y glucosa, en san-
gre ayuda a la reparación de la lesión, con lo que se calma
el estímulo inicial que desencadenó la lesión que culminó
con la secreción de cortisol.



Mecanismo para la regulación de la secreción de glucocortí -
coides.

4.1 EFECTOS BIOLÓGICOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES

El cortisol, el principal glucocorticoide en el ser humano tiene amplios efectos sobre muchos órganos del cuerpo regulando el metabolismo de las proteínas, los ácidos nucleicos y las grasas, así como los hidratos de carbono.

Fisiológicamente, el cortisol media las respuestas adaptadoras al estrés.

La gran cantidad de proteínas musculares y otras proteínas corporales, así como las grasas, proporcionan una reserva potencial de sustratos mucho mayor para mantener la reserva de glucosa sanguínea y funcionamiento del sistema nervioso.

El hígado es el principal sitio de gluconeogénesis, el cortisol tiene efectos anabólicos sobre el hígado, que inducen a la síntesis de cierto número de enzimas involucradas en la transaminación de los aminoácidos y la gluconeogénesis.

El cortisol también aumenta la síntesis y la acumulación de glucógeno en el hígado. Los efectos del cortisol en la mayor parte de los demás órganos son catabólicos y proporcionan sustratos para la producción hepática de glucosa.

En el músculo, que es cuantitativamente la fuente más importante, el cortisol inhibe la síntesis de proteínas para proporcionar aminoácidos, sobre todo alanina, para la utilización por el hígado.

El cortisol bloquea la captación de glucosa y aminoácidos en la periferia aumentando aún más la gluconeogénesis y el nivel de glucosa. El cortisol aumenta la lipólisis y los efectos de otros estímulos lipolíticos como las catecolaminas. Los ácidos grasos libres son una fuente de combustible alternativa a través de la conversión en cuerpos cetónicos y proporcionan equivalentes reductores para mantener la gluconeogénesis.

5. ACTIVACION DEL SISTEMA NERVIOSO POR EL EJE CRH-ACTH-CORTISOL

La respuesta al estrés que involucra a múltiples hormonas, incluyendo ACTH, es integrada por el sistema nervioso.

Las células neurotransmisoras de CRH están reguladas por cierto número de impulsos nerviosos aferentes diferentes que se originan en diversas regiones del sistema nervioso y pasan a través de diversos intermediarios sinápticos antes de la conexión con las neuronas de la CRH. Varios neurotransmisores incluyendo noradrenalina, serotonina, acetilcolina, dopamina y GABA, actúan sobre intermediarios en esta vía compleja.

Cuando se libera CRH, esta activa al sistema nervioso simpático además de estimular la biosíntesis y la secreción de ACTH.

La CRH administrada centralmente aumenta la presión arterial, la frecuencia cardíaca y las respuestas de conducta características del estrés.

La actividad del sistema nervioso simpático incluye la médula suprarrenal y sus catecolaminas. En respuesta a la CRH, la ACTH y la Beta-Endorfina son liberadas, en cantidades equimolares.

La ACTH actúa principalmente sobre la corteza suprarrenal para estimular la producción de cortisol, aunque la

ACTH también estimula la lipólisis en las células adiposas.

El cortisol a través de sus acciones sobre órganos diana, es el principal regulador de las respuestas de adaptación al estrés. Las acciones coordinadas del cortisol y las catecolaminas movilizan sustratos para mantener la glucosa sanguínea y el metabolismo de energía durante el periodo de estrés.

Las respuestas cardiovasculares y de la conducta se integran con estas adaptaciones metabólicas en respuesta a la señal de CRH.

El volumen y la circulación de líquido son mantenidos en conjunto. La ADH potencia las acciones de la CRH sobre la secreción de ACTH y la angiotensina aumentando la síntesis corticosuprarrenal de aldosterona para aumentar la retención de agua y sal.

ACTH también estimula la lipólisis en las células adiposas.

El cortisol a través de sus acciones sobre órganos diana, es el principal regulador de las respuestas de adaptación al estrés. Las acciones coordinadas del cortisol y las catecolaminas movilizan sustratos para mantener la glucosa sanguínea y el metabolismo de energía durante el periodo de estrés.

Las respuestas cardiovasculares y de la conducta se integran con estas adaptaciones metabólicas en respuesta a la señal de CRH.

El volumen y la circulación de líquido son mantenidos en conjunto. La ADH potencia las acciones de la CRH sobre la secreción de ACTH y la angiotensina aumentando la síntesis corticosuprarrenal de aldosterona para aumentar la retención de agua y sal.

6. EFECTOS ANABOLICOS Y CATABOLICOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides son hormonas sistémicas que van a regular el metabolismo en la situación de alarma en la mayoría de las células del organismo que ya su estructura contiene las funciones químicas necesarias para que las células de los órganos blanco las reconozcan y les respondan adecuadamente, las acciones periféricas y nerviosas de los glucocorticoides en la reacción de alarma tienen efectos anabólicos y catabólicos.

La acción anabólica (síntesis) es ejercida principalmente en el hígado, riñón y pulmón.

En el hígado, los esteroides aumentan la síntesis de proteínas; especialmente de ciertas enzimas comprometidas en el metabolismo de aminoácidos, como diversas aminotransferasas y triptofano pirrolasa y de las enzimas clave en la regulación de la gluconeogénesis: piruvato, carboxilasa, forfoenol piruvato carboxiquinasa, fructuosa 1, 6-biofosfatasa y glucosa 6 fosfatasa.

Los genes que codifican para la síntesis de éstas enzimas posiblemente integran una unidad funcional genética (operón) y pueden ser influidos simultáneamente por el mismo agente de-represor, en este caso los glucocorticoides. Los cambios enzimáticos mencionados resultan en activación de la gluconeogénesis a partir de aminoácidos.

La estimulación de la gluconeogénesis en el hígado y

la disminución del consumo de glucosa en los tejidos periféricos favorecen la elevación de los niveles de glucosa circulante.

En el riñón los glucocorticoides son gluconeogénicos además de activar la filtración glomerular.

En el pulmón la acción anabólica se manifiesta por la biosíntesis de fosfolípidos.

En las células adiposas, linfoides conectivas, cutáneas, musculares y óseas los glucocorticoides determinan la destrucción de las biomoléculas proteicas y grasas las que liberan sus constituyentes a la sangre: aminoácidos, glicerol y ácidos grasos. Los dos primeros son captados por el hígado y el riñón y convertidos en glucosa por el camino de la gluconeogénesis. Los ácidos grasos son fuente de energía en el hígado.

Las acciones nerviosas no se catalogan como anabólicas o catabólicas, ya que regulan el comportamiento y conducta, causan cambios enzimáticos, y modulan los fenómenos eléctricos y nerviosos y la retroalimentación negativa proceso por el cual los glucocorticoides circulantes tienen las características responsables de la secreción de ACTH.

EN TEJIDOS PERIFERICOS (muscular, adiposo, linfoide)

Disminución: Glucólisis y consumo de glucosa.

Aumento : Degradación de proteínas.

Disminución: Síntesis de proteínas.

EN TEJIDO ADIPOSO.

Aumento : Lipólisis.

Disminución: Síntesis de ácidos grasos y triacilglicerolos.

EN HIGADO.

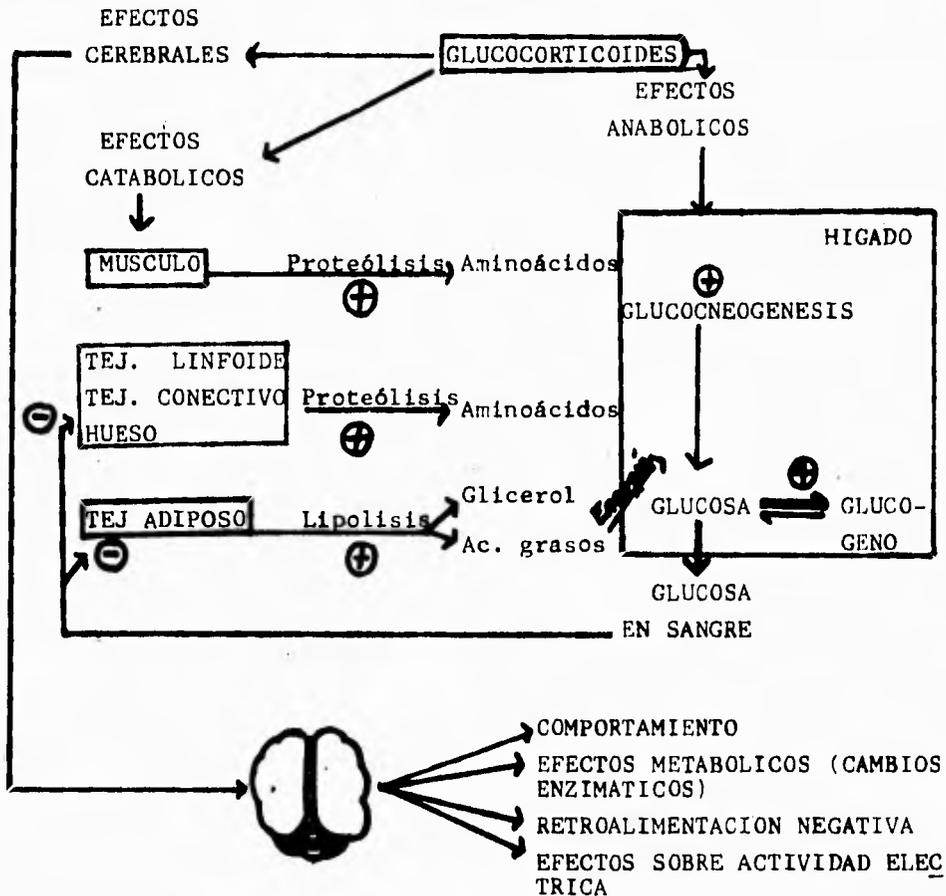
Aumento : Síntesis de ARN y proteínas (inducción de
enzimas) .

Aumento : Gluconoogénesis (a partir de aminoácidos)

Aumento : Glucogenogénesis.

Aumento : Producción de urea.

Aumento : Glucemia.



Efectos anabólicos, catabólicos y nerviosos de los glucocorticoides. Los símbolos + y - indican estimulación e inhibición, respectivamente.

7. NIVELES DE ACCION DE LOS GLUCOCORTICOIDES, EN EL CITOPLASMA, NUCLEO Y MEMBRANA PLASMATICA.

Los receptores de los glucocorticoides son moléculas proteicas poco estables termolábiles y que se distinguen por enzimas proteolíticas pero no por lipasas o nucleasas. También sufren ciclos de fosforilación y desfosforilación. En algunos casos están asociados a fosfolípidos y son sensibles a la acción de fosfolipasas.

La unión de glucocorticoides al receptor citoplasmático es un requisito indispensable para que la hormona se transloque al núcleo. Sin embargo, el receptor no funciona solamente como una proteína transportadora, sino que interviene en interacciones específicas con los sitios aceptores nucleares.

El glucocorticoide se une a una proteína receptora en el citoplasma, la que sufre después de la unión un cambio conformacional llamado activación, (existe una fosforilación - desfosforilación del receptor).

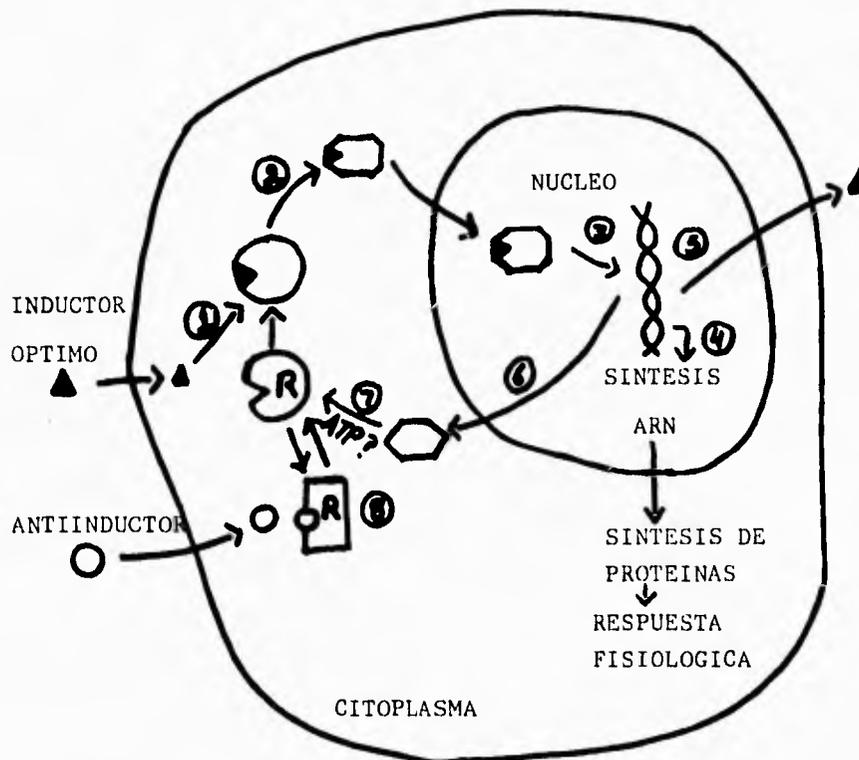
El receptor parece ser una proteína fosforilada o que bien se fosforila al unir al glucocorticoide, durante el proceso de activación el fosforo se prende, la molécula cambia de conformación y en su superficie aparecen regiones cargadas positivamente por exposición de residuos de NH_3^+ de aminoácidos tales como lisina, arginina o histidina.

Es decir que el receptor cambia de carga y de una mo-

lécua negativa pasa a tener carga positiva lo cual promueve su mayor afinidad por los polianiones entre los que se encuentra el ADN.

El complejo hormona receptor "activado" se transloca al núcleo, donde se une a sitios específicos del ADN o de la cromatina, en esta interacción intercambian cargas electrostáticas y además uniones hidrófobas. A continuación surge la síntesis de nuevas especies de RNA que pasan a los ribosomas citoplasmáticos y codifican para biosíntesis de proteínas y enzimas que expresan la acción fisiológica de la hormona.

Una vez cumplida su acción el corticoide se desprende del núcleo y se elimina de la célula el receptor en cambio, vuelve del núcleo al citoplasma (recicla) donde sufre modificaciones estructurales para poder volver a unirse a una nueva molécula de glucocorticoides que ingresa en la célula.



Pasos intracelulares en la acción glucocorticoide. El inductor óptimo se une al receptor (R) citoplasmático (1), el cual sufre un cambio conformacional (2) para entrar en el núcleo, donde se une al ADN o proteínas de la cromatina (3). Como consecuencia, se sintetizan ARN y luego proteínas (4) que reflejan la acción hormonal. El inductor óptimo se libera (5) y el R vuelve al citoplasma (6), donde sufre un cambio conformacional para unir otra molécula esteroide (7). El antiinductor (o inhibidor) se une al R, Pero el complejo formado (8) carece de la estructura adecuada para entrar en el núcleo. El R se concibe como una proteína alostérica en equilibrio entre la conformación activa, producida por el inductor óptimo (2), y la inactiva (8), producida por el antiinductor.

8. TRANSPORTE DE CORTICOIDES EN PLASMA.

Una vez sintetizado el cortisol pasa con gran rapidez a la sangre aumentando de 6 a 10 veces su nivel normal (30 a 300 mg de cortisol en la situación de alarma).

El cortisol es el corticoide más abundante en el plasma.

Las hormonas corticoadrenales son transportadas, en parte ligada a proteínas plasmáticas. En este sentido, la unión a las proteínas es tanto más fuerte cuanto menor sea la polaridad del corticoide.

El cortisol y la corticosterona se unen preferentemente a transcortina (CBG), por ejemplo un 77% del cortisol normalmente presente en sangre es transportado por CBG y solo un 15% por albúmina; queda algo más del 7% libre en el plasma. La hormona libre es la forma biológicamente activa y está en equilibrio con la ligada a proteína.

9. CORTISOL EN EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS EN REACCION DE ALARMA

Aumento de gluconeogénesis: el efecto del cortisol sobre el metabolismo de los carbohidratos en una reacción de alarma es la capacidad de incrementar la gluconeogénesis hepática de 6 a 10 veces sus valores normales. Estos aumentos son dados por:

- 1.- Convertir los aminoácidos en glucosa, como resultado del cortisol en activar la transportación del DNA en los núcleos de las células hepáticas.
- 2.- El cortisol provoca la movilización de aminoácidos procedentes de tejidos extrahepáticos sobre todo del músculo por lo tanto quedan disponibles en el plasma más aminoácidos para intervenir en el proceso de la gluconeogénesis en el hígado y formar glucosa.

9.1 CORTISOL EN EL METABOLISMO DE PROTEINAS EN REACCION DE ALARMA

La principal acción del cortisol en el sistema metabólico es la disminución de la reserva proteínica en las células del organismo exceptuando las del hígado dependiendo de la disminución de la síntesis de proteínas y un aumento de la catabolia de la proteína que ya existe en la célula pues el cortisol también disminuye la formación de RNA en muchos tejidos extrahepáticos incluyendo en especial músculo y

tejido linfoide.

En la situación de alarma al haber exceso de cortisol los músculos suelen debilitarse a tal grado que la persona no puede levantarse y las funciones de inmunidad del tejido linfoide puede disminuir a una pequeña fracción de lo normal.

Mientras los demás tejidos del cuerpo pierden proteínas el hígado y el tubo digestivo las aumentan, así también las proteínas del plasma (en el hígado) y que pasan a la sangre (aumentan también). Por lo cual hay excepciones al empobrecimiento general de proteínas, esto depende de la capacidad del cortisol para estimular el transporte de aminoácidos penetrando en las células hepáticas.

El cortisol aumenta la concentración de aminoácidos en sangre y disminuye la transportación de aminoácidos a través de membranas celulares extrahepáticas y aumento del transporte en el hígado así como disminuye el transporte de aminoácidos hacia las células musculares y quizá también hacia otras células extrahepáticas haciendo que el transporte disminuido de aminoácidos hacia células extrahepáticas reduzca sus concentraciones intracelulares de aminoácidos y en consecuencia las síntesis de proteínas, por lo tanto, se dice que el cortisol moviliza los aminoácidos de los tejidos.

El aumento de la concentración plasmática de aminoácidos de los tejidos, y la concentración de aminoácidos en células hepáticas se explican con los siguientes efectos:

- 1.- Aumento de la desaminación de aminoácidos por el hígado.
- 2.- Aumento de la síntesis proteínica en el hígado.
- 3.- Aumento de la formación hepática de las proteínas plasmáticas.
- 4.- Conversión aumentada de aminoácidos en la glucosa esto es aumentando la gluconeogénesis.

Esto se explica por los cambios de transporte de aminoácidos a través de la membrana celular aunque el cortisol eleva también las enzimas necesarias para estos fenómenos, a través de la formación de RNAm correspondiente.

9.2 CORTISOL EN EL METABOLISMO DE LAS GRASAS EN REACCION DE ALARMA

El cortisol fomenta la movilización de ácidos grasos desde el tejido adiposo. Esto incrementa la concentración de ácidos libres en el plasma y también eleva su utilización para obtener energía. El cortisol intensifica en grado moderado la oxidación de los ácidos grasos en las células.

Este efecto es el resultado de la disminución del transporte de glucosa hacia los adipocitos o células grasas.

El aumento de la movilización de las grasas combinado con el aumento de su oxidación en las células ayuda a cambiar los sistemas metabólicos de las células, en momentos de inanición u otras tensiones, a partir de la utilización de las glucosas para obtener energía y hacia la utilización de ácidos grasos en su lugar.

10. ACCION CENTRAL DE LOS ESTEROIDES ADRENALES DURANTE UNA ADAPTACION DE ESTRES

Las hormonas glucocorticoides tienen una influencia potente en los aspectos diferentes de la función del cerebro. Estos esteroides controlan los aspectos inducidos de estrés por la regulación endócrina, que afectan diferentes aspectos del comportamiento (adaptable), y modulan la actividad del circuito neurotransmisor fundamental para este proceso.

Se obtuvieron grandes progresos cuando se descubrió que los esteroides adrenales interactúan con dos sistemas de receptores, mineralocorticoides y glucocorticoides respectivamente, los cuales demostraron diferentes afinidades, capacidades, especificidades, y una neuroanatómica localización en el sistema nervioso central.

Recientes estudios en la química, biología molecular y las aplicaciones funcionales de la diversidad receptora con un énfasis especial en la localización topográfica en los aspectos regulatorios de los receptores cerebrales de corticosteroides ligandolos con los receptores específicos. Se mostraron diferentes secciones del cerebro marcados que señalaban una abundante retención de radioactividad en el núcleo celular del líquido límbico extra hipotalámico en varias regiones cerebrales particularmente en la formación hipocampal. Un incremento 6 veces mayor en las dosis de 3 hi-

dro-corticosterona mostro un ligero aumento en los núcleos celulares de la porción superior del hipotálamo que sugiere que la porción superior se encuentra ya saturada con ésta baja concentración. Además un autoradiograma para inspección anatómica reveló que la hidro-corticosterona fué retenida colectivamente por neuronas CA1 y CA2 del hipocampo, fué también encontrada en la parte dorso lateral del septum y en las neuronas motoras de la médula espinal.

La incubación de regiones del tejido cerebral con 3 H y RU28362 los receptores, de glucocorticoides subsecuentemente autoradiografiados muestran datos de adherencia al cito - sol y mostró que los receptores de los glucocorticoides estuvieron presentes en grandes cantidades a través de las regiones como en la cortical, tálamo e hipotálamo.

La distribución del RNAm en los receptores de los glucocorticoides, en contraste con la topografía de mineralocorticoides se ha encontrado que son distribuidos sobre el cerebro. No obstante en el tejido del hipotálamo contenga más receptores de glucocorticoides con RNAm que en el hipocampo y el cerebelo.

En el hipocampo se encuentran grandes cantidades receptoras de glucocorticoides de RNAm estuvieron presentes sobre la capa granular del cerebelo, en subdivisiones de la amígdala y el núcleo paraventricular del hipotálamo.

Así como también se encontraron moderadas concentraciones

nes de receptores de glucocorticoides en RNAm estuvieron presentes en las capas de la corteza, núcleo central de la amígdala, en la región talámica y más en el núcleo preóptico e hipotálamo. El receptor de glucocorticoide de RNAm fué menor en el núcleo caudado.

Se ha demostrado que existen receptores proteínicos de glucocorticoides que están presentes en este núcleo, además cuando se comparan datos de experimentos realizados *in vivo* y *in vitro* de receptores de proteínas, la inmunocitoquímica y los estudios moleculares asientúan que la distribución de receptores proteínicos de glucocorticoides y de receptores proteínicos de glucocorticoides usualmente son iguales con la localización de receptores de mineralocorticoides y antígenos.

La reacción de alarma provoca una hipertrófia en glándula suprarrenal y una hipersecreción de compuestos nocivos, muchas veces el proceso está asociado con disturbios en el control del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) las aberraciones incluyen retrasos en las atenuaciones en la responsabilidad de la corticosterona dando lugar al estrés, hiperplasia adrenal y algunos autores han reportado que se encuentran elevados los niveles basales de corticosterona.

11. RESPUESTAS A ESTRES Y SUCEPTIBILIDAD A NEOPLASIAS

No todos los mecanismos integradores son totalmente exitosos. El estrés puede provocar iniciativas neuroendócrinas, que dan como resultado la liberación de corticoides suprarrenales. Las concentraciones plasmáticas aumentadas de estos pueden tener efectos adversos sobre el timo y las células T dependientes de él, elementos del sistema inmune que defienden contra una variedad de procesos neoplásicos y otras patologías.

Esto puede volver vulnerable al individuo a las asociaciones de virus oncógenos latentes, células cancerosas neo - transformadas, diseminación metastásica de cánceres y otros procesos patológico, incluso infecciones como el SIDA que normalmente pueden ser mantenidos bajo control en forma parcial por un sistema inmune intacto.

12. SISTEMA CARDIOVASCULAR

El cortisol repercute en el sistema cardiovascular en situaciones de estrés de la siguiente manera, produce aumento en el rendimiento cardiaco y un descenso en la resistencia periférica, con lo cual la presión intra-arterial restante permanece inalterada, también se ha considerado la posibilidad de una acción importante sobre el miocardio, así como ejerce acciones importantes sobre los diversos elementos del sistema cardiovascular incluyendo los capilares, arteriolas entre otros.

12.1 ELEMENTOS FIGURADOS EN SANGRE

Tiende a incrementar la concentración de hemoglobina y el número de eritrocitos de la sangre.

Así también encontramos linfocitopenia y disminución de la masa de tejido linfoide.

Los eosinófilos y los linfocitos en timo, ganglios linfáticos y circulación, sufren involución por el aumento de cortisol en una situación de estrés.

Un factor importante en el aumento de granulocitos es la disminución de su salida de la circulación.

12.2 EMIGRACION DE LEUCOCITOS

Se ha demostrado que en situaciones de alarma principalmente a la exposición de una lesión termica el cortisol

suprime la adherencia endotelial de los leucocitos con el consiguiente retraso en la acumulación de los mismos en dicho lugar.

Así mismo se observa una inhibición de la diapedesis y un debilitamiento en la emigración de los linfocitos, de las células fagocitarias.

13. TIROIDES

Los glucocorticoides pueden alterar la liberación de la HLT y la producción hipofisiaria de la hormona tiroidea.

La actividad de la corteza suprarrenal aumenta o disminuye en relación con la hiper o hipoactividad del tiroides, respectivamente. Es probable que el mecanismo más importante consista en la alteración del grado de catabolismo de los glucocorticoides.

Las pruebas de funcionamiento tiroideo están alteradas por el aumento de cortisol en el estrés. La tasa del metabolismo basal está aumentada, las cifras de globulina ligante de tiroxina (GLT) pueden disminuir, en tanto que las de la prealbúmina fijadora de tiroxina (PAFT) están un poco altas, dando por resultado una disminución leve del yodo proteico.

El efecto del cortisol en la función de estrés en la función tiroidea indican que dichos esteroides tienden:

- 1.- A reducir la concentración de yodo ligado a proteínas del suero.
- 2.- A reducir la captación tiroidea de radioyodo, probablemente en su mayor parte mediante el incremento de la excreción renal de yoduros.
- 3.- A disminuir el recambio de radioyodo tiroideo.
- 4.- A ejercer quizás otros efectos.

Parece que no existe antagonismo entre la T3 y la

hidrocortisona. El estrés , como el producido por cirugía, tienden a disminuir los índices de la función tiroidea.

Las dosis elevadas inhiben el eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo en su respuesta al frío.

14. CATECOLAMINAS

Para empezar es necesario saber, que relación hay entre médula y corteza en relación al estrés, específicamente nos enfocaremos a las catecolaminas y al cortisol.

Así como la corteza la médula es, parte del sistema nervioso, como si fuera un ganglio simpático especializado, inervado por la neurona preganglionar. En la glándula la fibra preganglionar hace una sinapsis colinérgica con las células cromafines que al activarse descargan adrenalina y noradrenalina, previamente almacenadas a la circulación sanguínea. La proporción entre una y otra catecolamina puede variar con el tipo de estímulo.

Así como la corteza está inervada por el sistema nervioso simpático, también la médula está inervada por él, es característico que una única neurona preganglionar haga sinápsis con muchas postganglionares y contribuya a que en una variedad de emergencias psicológicas o fisiológicas la descarga adrenérgica sea masiva.

Cannon estableció la importancia de la respuesta al estrés. Los niveles periféricos de catecolaminas aumentan rápidamente cuando el organismo se enfrenta a una situación de alarma, muchas secuelas fisiológicas son, aceleración de la frecuencia cardíaca y aumento del volumen cardíaco, desviación de la sangre desde las víceras hacia los músculos y el encéfalo y elevación de la glucosa sanguínea.

Los efectos o bien los factores que aumentan la secreción de cortisol también aumentan la secreción de catecolaminas. Así, los estímulos que parecen ser amenazadores, perturbadores o novedosos aumentan los niveles de catecolaminas y glucocorticoides. Sin embargo, la adaptación puede ocurrir más pronto con el cortisol, de modo que ésta respuesta cede antes que la de las catecolaminas. Cuando se requiere vigilancia o mayor esfuerzo a pesar de que el estímulo a perdido la dimensión de novedad, las catecolaminas siguen siendo altas aunque el cortisol no responda.

La mayoría de los estímulos que elevan los niveles de catecolaminas potencian a la adrenalina y noradrenalina al mismo tiempo. Los grandes aumentos de la adrenalina se asocian con sensaciones de incertidumbre y alarma similares a los estímulos que se asocian con aumento de la secreción de cortisol. Es decir el cortisol aumenta la secreción de catecolaminas, y mejora las respuesta a catecolaminas.

15. HORMONA DEL CRECIMIENTO

Se sabe también que hay una acción de la hormona del crecimiento a una variedad de estímulos estresantes. Ocurren elevaciones de GH durante las intervenciones quirúrgicas, cicatrización cardiaca, electroshock, gastroscopia, e -jercicio físico y estímulos de índole más puramente psicológicos.

Las disociaciones entre las respuestas del cortisol y la GH a los estímulos sugieren que el control se cumple por mecanismos distintos. En la mayoría de las situaciones no ocurren respuestas de GH sino se produce un aumento importante de la secreción de cortisol, pero muchas veces el cortisol sube sin que haya elevaciones de la GH. Se presume que se requiere una respuesta más intensa para provocar la secreción de GH.

Las respuestas de la GH a los estímulos estresantes no son mediadas por las modificaciones de la glucosa sanguínea. Como se observó en los estudios de las respuestas del cortisol.

En un estudio los pacientes que estaban ansiosos pero interaccionaban con el personal médico la cateterización cardiaca, exhibieron elevaciones del cortisol, mientras que los pacientes que eran hoscos y no se comunicaban con otros presentaron elevaciones del cortisol y también de GH.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

16. EFECTOS GASTROINTESTINALES

La ACTH y los corticosteroides aumentan la respuesta ácida gástrica a la histamina. El aumento del ácido, junto con la disminución de la reacción hística que era parcialmente la causa del aumento en la ulceración gástrica.

17. ENDORFINAS

Las endorfinas beta cumplen una función importante en la respuesta a los estímulos estresantes, y como modificadores las respuestas de otras hormonas al estrés. La endorfina beta y la ACTH derivan de un precursor común, la proopiomelanocortina.

Las secreciones de ambas hormonas son estimuladas por el péptido hipotalámico CRF. La infusión de endorfinas beta suprime los niveles de ACTH y cortisol en los humanos.

Los opiáceos endógenos mediados por los niveles en el plasma y en el líquido cefalorraquídeo de endorfina beta responden a una variedad de situaciones estresantes.

La magnitud del estrés concuerda con los niveles de endorfina en el líquido cefalorraquídeo, esto es similar a la relación entre el nivel de estrés y la elevación de los niveles de cortisol.

La mayor secreción de endorfina beta por la hipófisis podría transportarse mediante flujo capilar retrogrado a través de la barrera hematoencefálica hasta el encéfalo y líqui

do cefaloraquídeo.

18. INSULINA

La diabetes mellitus está presente en la mayor parte de pacientes que han sufrido situaciones estresantes muy largas, se han encontrado pruebas anormales de tolerancia a la glucosa en un 90% de los enfermos con diabetes confirmada.

En los de diabetes química, las cifras séricas de insulina por lo general se encuentran normales. Encontrándose efectos de los glucocorticoides en las pruebas de tolerancia a la glucosa.

19 CORTISOL Y SUS EFECTOS

ACTIVIDAD GENERICA : acción diabetógena.

MECANISMO DE ACCION: actividad antiinsulínica, mayor glucogénesis, mayor utilización de la glucosa.

EXPRESION CLINICA : hiperglucemia, glucosuria, cetoacidosis, coma.

ACTIVIDAD GENERICA : acción antiinflamatoria.

MECANISMO DE ACCION: disminución de globulinas.

EXPRESION CLINICA : disminución de defensas.

ACTIVIDAD GENERICA : acción antiinmunológica.

MECANISMO DE ACCION: interferencia enzimática.

EXPRESION CLINICA : reactivación de infecciones.

ACTIVIDAD GENERICA : acción ulcerógena.

MECANISMO DE ACCION: aumento de pepsina, tripsina, disminución de la matriz proteica.

EXPRESION CLINICA : ulcus gastrointestinal, ulcus cólico, enterorragias.

ACTIVIDAD GENERICA : acción catabólica.

MECANISMO DE ACCION: disminución de la matriz proteica, interferencia enzimática, balance negativo de N, pérdida de Ca y P.

EXPRESION CLINICA : estrias, hipotrofia muscular, osteoporosis, fracturas espontáneas.

ACTIVIDAD GENERICA : acción hematopoyética.

MECANISMO DE ACCION: hiperglobulia, linfocitosis, eosinopenia.

EXPRESION CLINICA : plétora, congestión, estrias vinosas,
telangiectasias.

ACTIVIDAD GENERICA : acción lipógena.

MECANISMO DE ACCION: aumento de depósitos grasos de distribución
anormal.

EXPRESION CLINICA : obesidad, jiba cervicodorsal.

ACTIVIDAD GENERICA : acción psicógena.

MECANISMO DE ACCION: interferencia con neurohormonas.

EXPRESION CLINICA : analgesia, trastornos de personalidad,
psicosis.

ACTIVIDAD GENERICA : freno hipofisiario.

MECANISMO DE ACCION: aumento del mecanismo de retroalimentación.

EXPRESION CLINICA : insuficiencia suprarrenal actual.

Los glucocorticoides tienen otros efectos; estimula -
ción del apetito, hematopoyesis, entre otros que ya se men -
cionaron por lo que su defecto tendrá los siguientes efectos;
anorexia, anemia moderada, pérdida de peso y eosinofilia. Debid
o a que se altera la tolerancia al estrés.

CONCLUSIONES

- 1.- Es importante tener conocimiento de las acciones de los glucocorticoides para poder así dar una mejor ayuda al paciente en una reacción de alarma, teniendo en cuenta su estado clínico.
- 2.- Tener presente las fases por las que atraviesa una situación de alarma para poder controlarla y no dejar que la vida del paciente corra peligro de muerte.
- 3.- Los glucocorticoides desempeñan un papel importante en el metabolismo de las proteínas, hidratos de carbono, lípidos y ácidos nucleicos en una situación de alarma.
- 4.- El cortisol suele causar liberación de proteínas funcionales básicas solo cuando se han agotado todas las demás.
- 5.- La respuesta del esteroide está mediada por moléculas receptoras específicas en el citoplasma y núcleo.
- 6.- El cortisol junto con otros cambios fisiológicos contribuyen a mantener la homeostasis del medio interno en la situación de alarma.
- 7.- Sabemos que las causas desencadenantes de una reacción de alarma puede ser la exposición al frío, calor, cirugías extensas y traumáticas, ira, colera, hipoglucemia, por lo cual debemos hacer nuestras consultas cortas, no lesionando tejidos adyacentes, y lastimar lo menos posible el área quirúrgica, no exponer al paciente a cambios bruscos.

- 8.- Debemos tener en cuenta que el cortisol no actúa sólo en una situación de alarma sino que hay otros sistemas que nos ayudan a controlar esta situación de alarma.
- 9.- Es importante saber las características de cada actividad genérica y las manifestaciones clínicas para poder distinguir que género se está afectando.
- 10.- Otra característica que debemos tomar en cuenta es el efecto que tiene en el corazón para poder así dar una ayuda adecuada al paciente, refiriéndose a este en específico por ser una de las principales fuentes de vida.

BIBLIOGRAFIA

- Blanco A. Química Biológica. Barcelona. El Ateneo. 1988.
pp 434-438.
- Calandra R. Endocrinología Molecular. México D,F. El Ateneo.
1985. pp 200-211.
- Chrousos G P, Loriaux D L, et al. Mechanisms of physical and
emotional stress. Nueva York. A Division of Plenum Publi -
shing Corporation. 1986. pp 3,4,12,25,34,35,45,65,151,152,
235,271,276,335,513.
- Felig P, Baxter D J, et al. Endocrinology and Metabolism.
U.S.A. McGraw-Hill. 1987. pp 522-531.
- Labhort A, Assal J, et al. Endocrinología Clínica Teoría y
Práctica. Barcelona. Salvat. 1990. pp 327,329,424.
- Lehninger L A. Principios de Bioquímica. Barcelona. Omega.
1991. pp 740,742.
- Lubiz W. Endocrinología Clínica. México D,F. Manual Moderno.
S.A. 1984. pp 91,92,93.
- Malacara J M, García U M, et al. Fundamentos de Endocrinolo-
gía Clínica. Barcelona. Salvat. 1990. pp 241,242.

Meyerhoff J L, Olehansky M A, et al. Neuroendocrine Responses to Emotional Stress: Possible Interactions Between Circulating Factors and Anterior Pituitary Hormone Release. Adv.-Exp. Med. Biol. 91-105. 1990.

Paul R P. The Medical Clinics of the North America. Toronto. 1987. pp 809-826.

Plotnikoff N, Murgo A, et al. Stress and Inmunity. U.S.A. London. 1991. pp 8,19,20,37,54,57,82,83,174.

Reul J M H N, Sustanto, et al. Central Action of Adrenal Steroids During Stress and Adaptation. Adv. Exp. Med. Biol. 243-252. 1990.

Sapolsky R M. Stress, The Aging Brain and the Mechanisms of Neurom Death. Massachusetts. London. 1992. pp 3-11,41-45, 259-267.

Vamvakopoulos N C, Mayol V, et al. Lack of Dexamethasone Modulation of mRNAs Involved in the Glucocorticoid Signal Transduction Pathway In Two Cell System. Steroids. 282-287. 1992.

Wilson D J, Foster W D. Endocrinología. Argentina. Médica - Panamericana S.A. 1989. pp 945,946.

Williams R H. Tratado de Endocrinología. España. Inter -
americana. 1985. pp 662,706,707.