



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**IMPORTANCIA DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES  
EN SITUACIONES DE ESTRES.**

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**CIRUJANA DENTISTA**

**P R E S E N T A:**

**MARIANELA HERNÁNDEZ BAÑOS**

**TUTOR: C.D. RAMÓN RODRIGUEZ JUÁREZ**

MEXICO, D.F.

2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.



## **AGRADECIMIENTOS**

A quienes me han heredado el tesoro más valioso que puede dársele a un hijo: amor. A quienes sin escatimar esfuerzo alguno han sacrificado gran parte de su vida por formarme y educarme. A quienes su ilusión ha sido convertirme en una persona de provecho, nunca podré pagar todos sus desvelos ni aún con las riquezas más grandes del mundo. Como testimonio de gratitud y eterno reconocimiento; por el apoyo que siempre me han brindado y con el cual he logrado terminar mi carrera profesional, siendo para mí la mejor de las herencias. Con admiración y respeto.



## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. HISTORIA	3
3. GENERALIDADES DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES	6
3.1 Anatomía	6
3.2 Médula suprarrenal	7
3.3 Corteza suprarrenal	9
4. FUNCIÓN HORMONAL	11
4.1 Control de la secreción de la hipófisis anterior	11
5. EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-SUPRARRENAL	14
6. ESTEROIDES	19
6.1 Colesterol	19
7. MINERALCORTICOIDES	23
7.1 Aldosterona	23
8. GLUCOCORTICOIDES	27
8.1 Cortisol	28
8.2 Transporte, metabolismo y excreción	28
8.3 Efectos fisiológicos	30
8.4 Estimulación de la gluconeogénesis	31
8.5 Efectos sobre el metabolismo de las grasas	33
8.6 Efectos antiinflamatorios	34
9. ALTERACIONES EN LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES	35
9.1 Enfermedad de Addison	36
9.2 Síndrome de Cushing	37



10. ESTRÉS	38
11. DESCARGA NORADRENÉRGICA	40
12. CORTISOL Y ESTRÉS	41
13. RESPUESTA DEL ORGANISMO ANTE EL ESTRÉS	44
13.1 Respuesta fisiológica del estrés	45
14. SÍNDROME DE ADAPTACIÓN GENERAL	46
15. ESTRÉS Y GÉNERO	50
16. ESTRÉS EN LA CONSULTA DENTAL	51
16.1 Enfoque psicológico	51
16.2 Aspecto fisiológico	52
17. CONCLUSIONES	55
18. BIBLIOGRAFÍA	56



## INTRODUCCIÓN.

El desarrollo del tema estará basado en la importancia que representan las glándulas suprarrenales ante situaciones de estrés. Partiendo principalmente de los antecedentes históricos, donde se muestra como a a partir de observaciones que fueron realizadas por el Dr. Addison se llega a la idea de la existencia de una sustancia que provenía de las glándulas suprarrenales y que estaba relacionada con un síndrome constitucional. Estas observaciones motivaron la investigación donde para mediados del siglo XX se aísla una sustancia que a la postre llevaría a la identificación del cortisol. Las glándulas suprarrenales por su origen embriológico se pueden considerar como dos órganos diferentes; siendo estas la medula suprarrenal y la corteza suprarrenal. La corteza suprarrenal secreta mineralocorticoides, glucocorticoides y esteroides. Los mineralocorticoides mantienen el equilibrio hidroelectrolítico en parámetros normales. Los glucocorticoides contribuyen en un sistema de regulación de la glucosa, donde su papel principal es la regulación de la gluconeogénesis. Mientras que los esteroides tienen un papel fundamental en la diferenciación sexual. La médula secreta catecolaminas, primordiales ante un estado de alerta, por lo cual frente un estímulo estresor se desencadena su secreción. El estrés tiene distintos enfoques; se considera desde un punto de vista psicológico, como un estado que produce cambios fisiológicos en el organismo, estableciendo una relación entre la agresión del medio externo y la respuesta orgánica del individuo. Un glucocorticoide importante para la respuesta a un estímulo estresor es el cortisol; ante este estímulo se provoca un efecto inmediato y notable de la secreción de ACTH por la adenohipófisis, seguido de una secreción considerable de cortisol que prepara al organismo para confrontar la agresión.



El Síndrome de Adaptación General, describe que la respuesta fisiológica al estrés nos permite reaccionar ante una agresión para lograr la adaptación frente a las circunstancias que nos rodean. Está caracterizado por tres fases: fase de alerta, fase de defensa y fase de relajación. Existen diferencias ante la respuesta en una situación de estrés entre hombres y mujeres; debido a que la secreción de ACTH y de cortisol es mayor en el hombre que en la mujer. En la consulta dental existen procedimientos que desencadenan situaciones de estrés en los pacientes, siendo estos de dos tipos: psicológicos y fisiológicos.



## HISTORIA.

El estudio de las glándulas suprarrenales comenzó hace 170 años, en 1843, cuando Thomas Addison, médico inglés, describió por vez primera algunos casos de insuficiencia suprarrenal en pacientes que presentaban, “un estado general de languidez y debilidad, desfallecimiento en la acción del corazón, irritabilidad en el estómago y cambio peculiar en la piel” <sup>(1)</sup> y que evolucionaba a la muerte.<sup>(2)</sup> El Doctor Addison estudiaba un grupo de pacientes que tenían clínicamente un síndrome constitucional en común, caracterizado por: hipotensión, melanodermia, náuseas y vómitos.<sup>(3)</sup> Las necropsias que se realizaron, demostraron alteraciones de las glándulas suprarrenales lo cual provocó la sospecha en Addison de la existencia de una sustancia que dependía de estas glándulas. Producida en baja cantidad, esta sustancia ocasionaba la sintomatología clínica. Estas observaciones motivaron muchos años de investigación, que dieron como resultado, 50 años después de su muerte, la descripción de la epinefrina, el cortisol, así como de la aldosterona. Para el año 1855 el manuscrito, en el cual describía un síndrome que él atribuyó a una enfermedad de la glándula suprarrenal, no fue aceptado para publicación en Transactions, revista de la Sociedad Médico-Quirúrgica de Londres; impulsándolo al suicidio.<sup>(4)</sup> De tal manera, sólo publicó una monografía titulada, “Efectos locales y generales de la enfermedad de la capsula suprarrenal” en el Guy’s Hospital de Londres. Lo que en si describió, fue la etiología concreta de la enfermedad adrenalitis tuberculosa; casi tan fidedigna como la encontramos en los textos de medicina moderna.<sup>(3)</sup>



Claude Bernard acuñó el término *secreción interna* para describir la liberación de glucosa de la reserva glucogénica del hígado y especuló que el *milieu interne* debe ser mantenido para preservar la vida.<sup>(4)</sup> Ernest Henry Starling, investigador que realizó trabajos sobre la regulación del líquido extravascular, trabajando con la hipótesis sobre la liberación de alguna sustancia del duodeno hacia el torrente sanguíneo inducida por el ácido gástrico, observó que la exposición al cambio de pH en esta porción del tracto gastrointestinal desencadenaba una secreción pancreática que llamó secretina; resultados que expuso en junio de 1905.<sup>(4)</sup> Por primera vez utiliza la palabra *hormonas*, para referirse a sustancias producidas en un órgano que después son transportadas por el torrente sanguíneo hacia otros órganos, donde ejercen sus efectos. En 1925 Phillip S. Hench, reumatólogo norteamericano y jefe del departamento de enfermedades reumatológicas de la Clínica Mayo, notó síntomas de apatía e hipotensión en pacientes que padecían Artritis Reumatoide (AR) y enfermedad de Addison; sin embargo, no se encontraron alteraciones de las glándulas suprarrenales en las necropsias, lo que provocó el abandono de su investigación. En 1929, asocia el cuadro clínico de ictericia en mujeres embarazadas con AR, donde postuló la relación entre estos fenómenos y una determinada *sustancia x*; que originalmente relacionó a la disfunción hepática.<sup>(2)</sup> Sin embargo no pudo determinar la *sustancia x*. En los años siguientes, los químicos Edward Kendall Ph.D., jefe de bioquímica de la Clínica Mayo, y Tadeusz Reichstein, químico farmacéutico, aislaron la cortisona de las glándulas suprarrenales de ganado bovino.



Estos avances le permitieron al Dr. Hench denominar a la *sustancia x* como cortisona. En 1940 Hans Selye, acuñó el término *estrés* y lo define como, “la acción de estímulos nerviosos y emocionales provocados por el ambiente sobre los sistemas[:] nervioso, endocrino, circulatorio y digestivo de un animal[:] produciendo cambios medibles en los niveles funcionales de estos sistemas”.<sup>(5)</sup> Además señaló que el estrés presenta una relación positiva entre la agresividad del medio externo y la magnitud de la respuesta orgánica del individuo; es decir una reacción de defensa ante los agentes inductores de estrés. Los estímulos estresores desencadenan respuestas para mantener la homeostasis; lo cual describe como la reacción de alarma en su teoría del *Síndrome General de Adaptación*.<sup>(6)</sup> El 21 de septiembre de 1948 marcó un hito en la historia de la medicina cuando, en la Clínica Mayo, el Dr. Hench inyectó 100 gramos de cortisona a un paciente con AR, lo cual marco una nueva era en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes. Como reconocimiento a los 30 años de investigación, así como a un arduo trabajo clínico, en 1950 Hench, Kendall y Reichstein recibieron el Premio Nobel de Medicina y Fisiología debido a las aportaciones sobre este tema.<sup>(2)</sup> Después de los estudios relacionados con las glándulas suprarrenales de la primera mitad del siglo XX, se establece la asociación entre la enfermedad de Addison y la deficiencia de cortisol.



## **GENERALIDADES DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES.**

### **Anatomía**

Las glándulas suprarrenales se sitúan en el polo superior de los riñones, con un peso aproximado de 4 gramos cada una. <sup>(7)</sup> La glándula derecha tiene una forma piramidal, mientras que la glándula izquierda tiene forma semilunar y es más grande. La glándula suprarrenal está rodeada por la cápsula adiposa del riñón e incluida en la fascia renal de Gerota, separada del riñón por un tabique fino de tejido adiposo. La irrigación arterial es abundante y procede de tres fuentes:

- ° Las arterias frénicas anteriores en su trayecto ascendente desde la aorta abdominal, dan ramas denominadas arterias suprarrenales superiores.
- ° Directamente de la aorta abdominal sale una rama media a las glándulas suprarrenales, nombrada arteria suprarrenal media.
- ° Las arterias renales envían ramas superiores a las glándulas, llamadas arterias suprarrenales inferiores.<sup>(8)</sup>

El drenaje venoso es una rama única que sale por el hilio de las glándulas. La vena suprarrenal derecha es corta y entra inmediatamente en la vena cava inferior; la vena suprarrenal izquierda se dirige inferiormente y desemboca en la vena renal izquierda (Fig. 1).

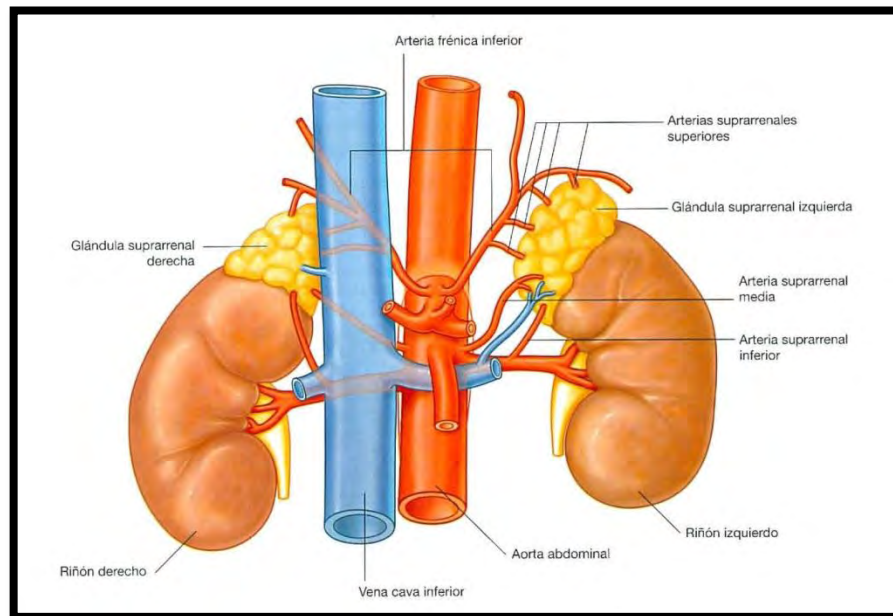


Figura 1. Anatomía y Circulación de las glándulas suprarrenales. <sup>(8)</sup>

Algunos autores refieren que estas glándulas constan de dos órganos endocrinos independientes; la corteza suprarrenal y la médula suprarrenal.<sup>(9)</sup> Estos órganos son diferentes por su origen embriológico y por las hormonas que secretan.

### **Médula suprarrenal**

Secreta catecolaminas: epinefrina, norepinefrina y dopamina. La norepinefrina se forma por la hidroxilación y la descarboxilación del aminoácido tirosina. La tirosina se forma a partir de la fenilalanina, pero la mayor parte proviene de la dieta. La epinefrina se forma por metilación de la norepinefrina.



La N-metiltransferasa de feniletanolamina (PNMT) enzima que cataliza la formación de epinefrina a partir de norepinefrina, solo se encuentra en cantidades apreciables en el cerebro y la médula suprarrenal. En la médula, la epinefrina y la norepinefrina se almacenan como gránulos con ATP. Los gránulos también contienen cromogranina A. La secreción es iniciada por la acetilcolina liberada de las neuronas preganglionares que inervan las células secretoras. La acetilcolina abre los canales catiónicos y el  $\text{Ca}^{2+}$  que entra a las células desde el líquido extracelular inicia la exocitosis. De esta manera, las catecolaminas, el ATP y las proteínas en los gránulos son liberados juntos. La norepinefrina y la epinefrina aumentan la fuerza y frecuencia de contracción del corazón aislado. Las catecolaminas también incrementan la excitabilidad miocárdica causan extrasístoles y en ocasiones arritmias cardiacas severas. La norepinefrina produce vasoconstricción, mientras que la epinefrina dilata los vasos sanguíneos en el músculo esquelético y el hígado. Las catecolaminas aumentan el estado de alerta, poseen acciones que afectan la glucosa sanguínea. La epinefrina y la norepinefrina causan glucogénesis; mediante la acción de los receptores  $\beta$  adrenérgicos que aumentan el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), con activación de la fosforilasa, también mediante los receptores  $\alpha$  adrenérgicos que aumentan el  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular. Además las catecolaminas aumentan la secreción de insulina y glucagón mediante los mecanismos  $\beta$  adrenérgicos e inhiben la secreción de estas hormonas por mecanismos  $\alpha$  adrenérgicos. La secreción de catecolaminas es baja en estados basales, la secreción de epinefrina y de norepinefrina se reducen aún más durante el sueño.<sup>(10)</sup>



## Corteza suprarrenal

Secreta hormonas esteroideas, que se sintetizan a partir del colesterol. Los glucocorticoides que son esteroides con amplios efectos en el metabolismo de los carbohidratos y proteínas. Por otra parte los mineralocorticoides son esenciales para mantener el equilibrio hidroelectrolítico del  $\text{Na}^+$  para mantener el volumen extracelular. La corteza suprarrenal también secreta andrógenos que ejercen efectos menores en la función reproductiva. Las hormonas de la médula ayudan a preparar al individuo para confrontar situaciones de amenaza; por otro lado, las hormonas de la corteza son indispensables para regular el equilibrio de la glucosa y mantener un estado hidroelectrolítico óptimo. La médula suprarrenal ocupa el 20% central de la glándula y la corteza el restante. Histológicamente está dividida en tres zonas diferentes: la zona glomerular, la zona fasciculada y la zona reticular (Fig. 2).

° La zona glomerular: se trata de una capa delgada de células situada justo debajo de la capsula. Compone casi el 15% de la corteza suprarrenal. Estas células son las únicas de toda la glándula capaces de secretar cantidades importantes de Aldosterona (mineralocorticoide), porque contiene la enzima aldosterona sintasa, necesaria para la síntesis de la aldosterona. La secreción está controlada sobre todo por las concentraciones de angiotensina II y potasio en el líquido extracelular.

° La zona fascicular: es la capa media y la más ancha, representa el 75% de la corteza y secreta los glucocorticoides cortisol y corticosterona; así como pequeñas cantidades de andrógenos y estrógenos suprarrenales. La secreción está controlada por el eje hipotalámico-hipofisiario a través de la corticotropina (ACTH).

° La zona reticular: es la capa profunda de la corteza que secreta los andrógenos suprarrenales deshidroepiandrosterona (DHEA) y androstenodiona, así como pequeñas cantidades de estrógenos y algunos glucocorticoides. La ACTH también regula la secreción de estas células, aunque pueden intervenir otros factores como la hormona cortical estimuladora de andrógenos liberada por la hipófisis.<sup>(7)</sup>

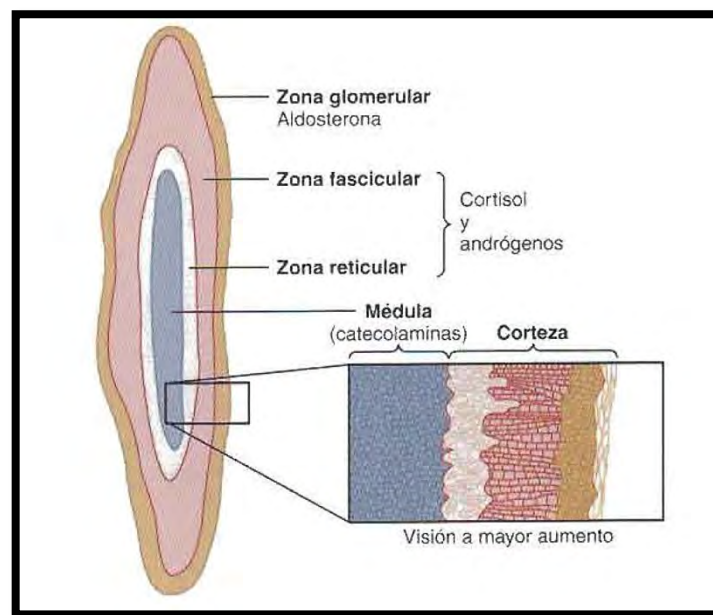


Figura 2. Representación de la secreción hormonal de la corteza suprarrenal por distintas zonas.<sup>(7)</sup>



## **FUNCIÓN HORMONAL.**

### **Control de la secreción de la hipófisis anterior.**

La hipófisis anterior secreta seis hormonas: corticotropina (ACTH); tirotropina (TSH); hormona del crecimiento (GH); hormona foliculoestimulante (FSH); hormona luteinizante (LH) y prolactina (PRL). También la  $\alpha$ -lipotropina ( $\alpha$ -LPH) un polipeptido que se secreta con la ACTH (Fig. 3).

El hipotálamo tiene una función estimulante fundamental en la regulación de la secreción de ACTH. La secreción se controla por agentes químicos transportados en los vasos portales hipofisarios desde el hipotálamo hasta la glándula. A éstos se les conoce como hormonas hipofisiotrópicas; este término significa que actúan sobre la hipófisis.

Se han reconocido seis hormonas hipofisiotrópicas, liberadoras e inhibidoras: liberadora de corticotropina (CRH), liberadora de tirotropina (TRH), liberadora de la hormona del crecimiento (GRH), inhibidora de la hormona del crecimiento (somatostatina), liberadora de gonadotropina (GnRH), inhibidora de prolactina (PIH). El área en la cual se secretan estas hormonas es la eminencia media del hipotálamo; las productoras de CRH se localizan en las partes mediales de los núcleos paraventriculares y ésta a su vez estimula la secreción de ACTH (Fig. 4).

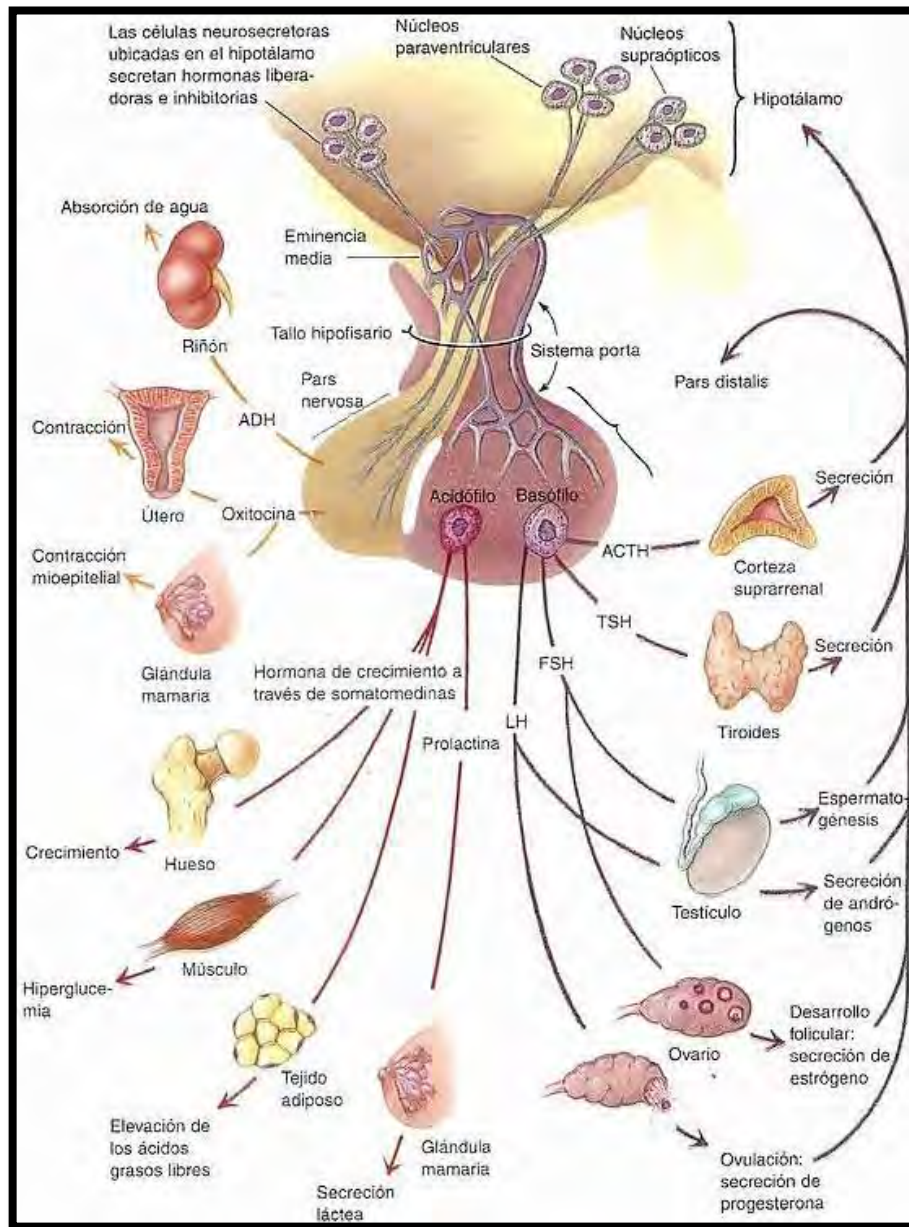


Figura 3. Hormonas de la hipófisis anterior y posterior; órgano diana de cada una de ellas. <sup>(11)</sup>

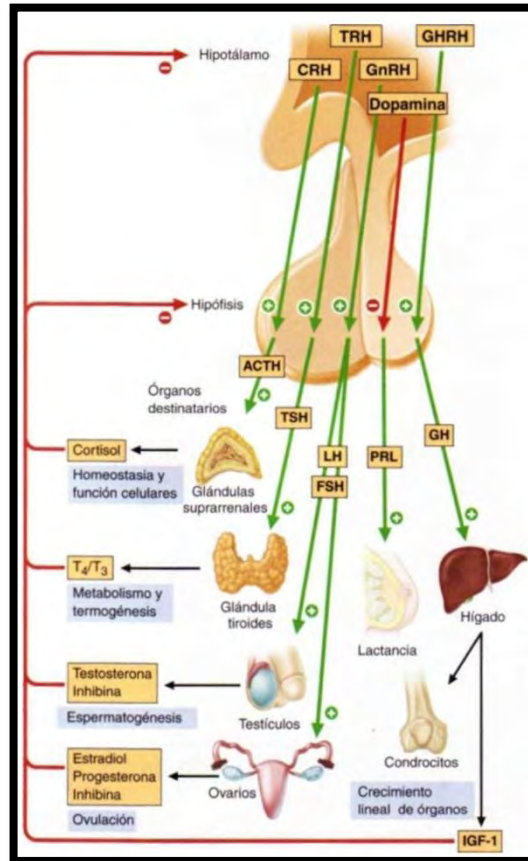


Figura 4. Diagrama de los ejes hipofisarios. Las hormonas hipotalámicas regulan las hormonas tróficas de la hipófisis anterior que, a su vez, inducen la secreción de las glándulas diana. <sup>(12)</sup>

Todo esto es importante, porque explica cómo la secreción endocrina se adecua a las demandas de un ambiente cambiante. El sistema nervioso recibe información sobre los cambios en el ambiente interno y externo a partir de los órganos sensoriales; con lo cual, hace los ajustes apropiados para regular la homeostasis e incluso en la velocidad de secreción de las hormonas.



## **EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-SUPRARRENAL.**

La ACTH deriva de la proteína precursora Proopiomelanocortina (POMC), la cual se forma en diversos tejidos como: el cerebro, los lóbulos anterior y posterior de la hipófisis y los melanocitos.<sup>(9)</sup> El conjunto de péptidos realmente secretado depende del tejido donde se forma. En el lóbulo anterior de la hipófisis la ACTH, un péptido de 39 aminoácidos, es sintetizada y almacenada en las células basófilas (Fig.3). Los principales factores que regulan la liberación de ACTH son: la CRH, la concentración de cortisol libre en plasma, el estrés y el ciclo sueño-vigilia (Fig. 5).

El nivel de la ACTH en plasma varía en el día como consecuencia de la secreción pulsátil y sigue un ritmo circadiano (Fig. 6). El ritmo se caracteriza por una máxima actividad en las primeras horas del día, puede ser endógeno o exógeno, según sea o no generado por el organismo. Se ha reportado que solo se considera ritmo cuando es endógeno, este es producido por un reloj biológico que se encuentra situado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. Se clasifican como circadianos aquellos que tienen una frecuencia próxima a un día; es decir entre 22 y 28hrs.

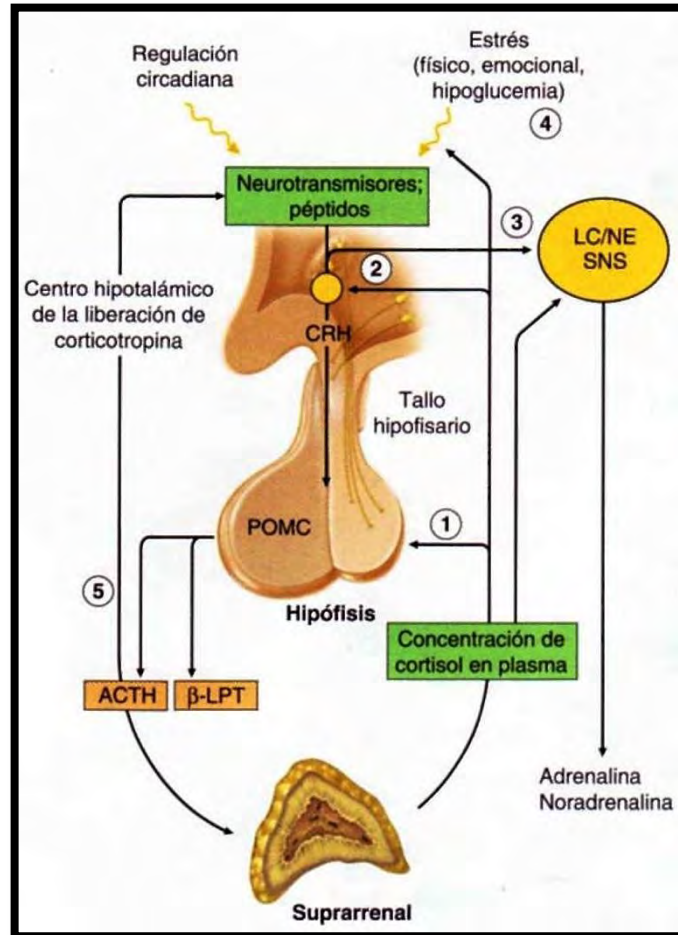


Figura 5. Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. 1 y 2) Los sitios principales de la regulación por retroalimentación del cortisol en plasma se encuentran en la hipófisis y en el centro hipotalámico de liberación de corticotropina. 3) La regulación por retroalimentación del cortisol en plasma se produce también en el locus cerúleo/sistema simpático. 4) Puede incluir también a centros nerviosos superiores. 5) Circuito de retroalimentación corto que consiste en la inhibición de la CRH por la ACTH. Los neurotransmisores hipotalámicos influyen en la liberación de la CRH. <sup>(12)</sup>

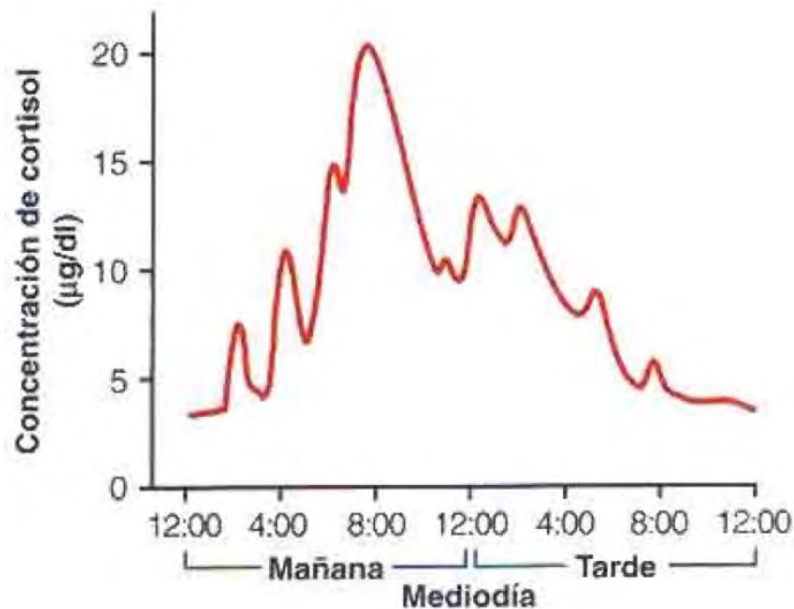


Figura 6. Ritmo circadiano de secreción de glucocorticoides. Como ejemplo se mostraran los valores plasmáticos de cortisol; los cuales varían desde cifras tan altas como 20mg/dL una hora antes de levantarse, hasta valores aproximadamente 5mg/dL a medianoche. Esto es consecuencia de una alteración cíclica circadiana de las señales hipotalámicas que regulan la secreción.<sup>(7)</sup>

Las tasas secretoras de CRH, ACTH y cortisol se elevan en las primeras horas de la mañana y se reducen en las últimas de la tarde. Existen ritmos de mayor frecuencia denominados ultradianos, que corresponden a la secreción pulsátil de algunas hormonas, (cada 2 horas), como se observa con el cortisol; que además sigue un ritmo circadiano de 24hrs.<sup>(5)</sup>



El estrés produce la liberación de CRH y de arginina-vasopresina (AVP, ADH). Además de activar el sistema nervioso simpático. Estos cambios potencian la liberación de ACTH, mientras que esta secreción debida al estrés anula la periodicidad circadiana. A su vez la CRH regula el ritmo circadiano normal pulsátil de liberación de la ACTH; a este mecanismo se le conoce con el nombre de ciclo de autorregulación abierto. La semivida de la ACTH en la circulación es menor a 10 minutos. Su acción es rápida y unos minutos después de ser liberada la concentración de esteroides se eleva en la sangre venosa. La ACTH estimula la esteroidogénesis activando la proteína  $G_s$  que activa la adenil ciclasa unida a la membrana celular; esta a su vez induce la formación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) en el citoplasma, el efecto máximo se alcanza a los 3 minutos. Por su parte el AMPc activa las enzimas intracelulares que sintetizan las hormonas corticosuprarrenales. El paso más importante que se lleva a cabo por la ACTH para controlar la secreción corticosuprarrenal es la activación de la enzima proteína cinasa A, que determina la conversión inicial de colesterol en pregnenolona. Esta conversión representa el paso que limita la velocidad de síntesis de todas las hormonas corticosuprarrenales.<sup>(7)</sup> Mientras que la ACTH eleva los niveles intracelulares de AMPc, esto induce rápidamente un aumento en la actividad de la enzima reguladora esteroidogénica aguda (StAR) que incrementa la entrada de colesterol a la mitocondria. Por otro lado la ACTH aumenta la actividad de otras enzimas como las citocromo P450, involucradas en la síntesis de glucocorticoides y contribuye a un aumento de su producción.<sup>(7)</sup>

Los glucocorticoides libres inhiben la secreción de ACTH y el grado de inhibición hipofisiaria; lo cual es proporcional a la concentración de glucocorticoides circulantes. El efecto inhibitorio se ejerce a nivel hipofisiario como hipotalámico; la inhibición se debe a una acción sobre el ADN, siendo que la inhibición máxima tarda varias horas en desarrollarse, aunque existe una retroalimentación rápida (Fig. 7). La actividad inhibitoria de la ACTH es paralela a su potencia glucocorticoide; como resultado un descenso en las concentraciones de los corticoides estimula la secreción de la ACTH. De manera que la insuficiencia suprarrenal crónica presenta un aumento en la velocidad de síntesis y secreción de ACTH; estos efectos ayudan a controlar las concentraciones plasmáticas.

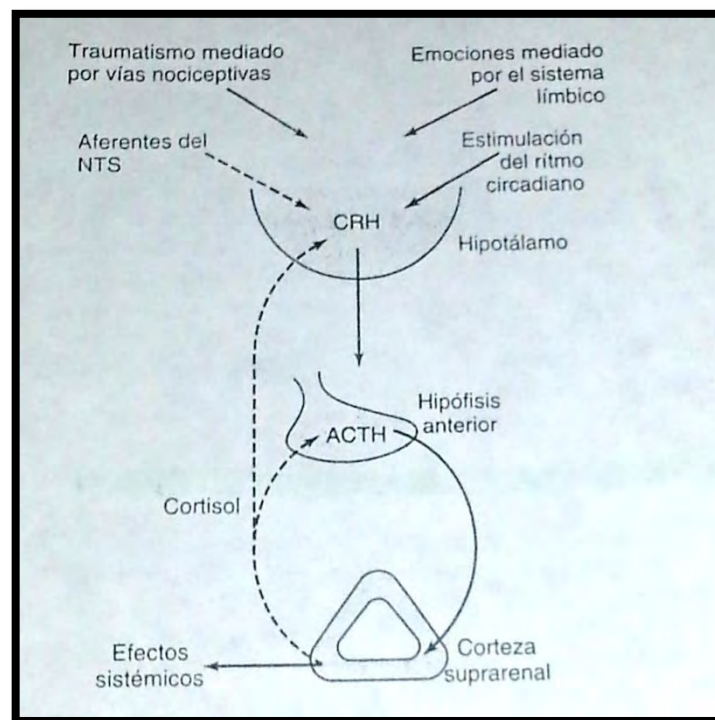


Figura 7. Control por retroalimentación de la secreción de cortisol. Flechas punteadas: efectos inhibitorios. Flechas continuas: efectos estimulantes.<sup>(9)</sup>



## **ESTEROIDES.**

### **Colesterol**

Procedente de la dieta (80%) así como de la síntesis endógena, es el sustrato de la esteroidogénesis; por lo tanto todas las hormonas esteroideas se sintetizan a partir de él. La captación por la corteza suprarrenal está mediada por el receptor de las lipoproteínas de baja densidad (low-density lipoprotein, LDL); ocasionando que cuando la corteza suprarrenal es estimulada de manera prolongada por la ACTH el número de receptores de LDL aumente. Las LDL poseen concentraciones elevadas de colesterol; las cuales se difunden desde el plasma al líquido intersticial para unirse a receptores específicos localizados en estructuras de la membrana de la célula corticosuprarrenal. Estas estructuras en la membrana son conocidas como depresiones revestidas; que se internan por endocitosis, transformándose en vesículas. Al final se fusionan con los lisosomas y liberan colesterol; este se esterifica y almacena en gránulos de lípidos. La hidrolasa de éster del colesterol cataliza la formación de colesterol libre en los gránulos de lípidos (Fig. 8).

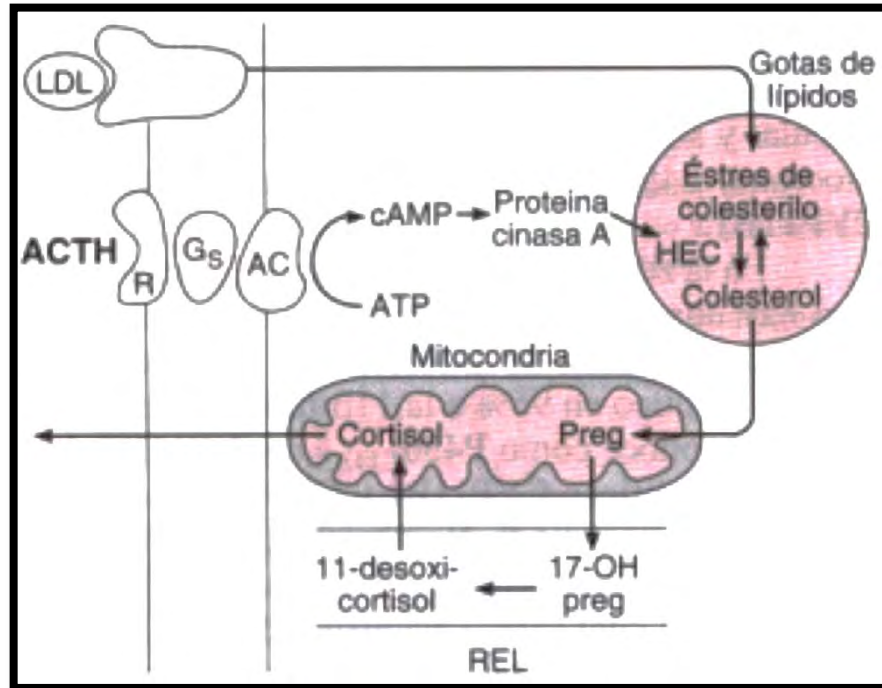


Figura 8. Mecanismo de acción de la ACTH sobre las células secretoras de cortisol en las dos zonas internas de la corteza suprarrenal. Cuando la ACTH se une con su receptor (R), se activa la adenil ciclasa (AC) mediante la proteína transmembranal  $G_s$ . El aumento resultante en el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) activa la proteína cinasa A y la cinasa fosforila la hidrolasa de éster de colesterol (HEC); lo cual aumenta su actividad, y como resultado se forma más colesterol libre y se convierte en pregnenolona.<sup>(9)</sup>



El colesterol se transporta a las mitocondrias mediante una proteína portadora de esterol, allí se convierte en pregnenolona mediante una reacción catalizada por la enzima desmolasa colesterol (enzima separadora de cadena lateral); esto da como resultado la activación de las tres vías de la biosíntesis de las hormonas suprarrenales, que nos llevan a la producción de mineralocorticoides (aldosterona), glucocorticoides (cortisol) y andrógenos suprarrenales (deshidroepiandrosterona DHEA) (Fig.9).

La sintasa de aldosterona se expresa en la capa glomerular, mientras que la 21-hidroxilasa y la 17-hidroxilasa en las capas fasciculada y reticular. Esta síntesis es un proceso continuo, ya que en ninguna parte del organismo hay reservorios de estas hormonas. El estímulo para la producción de cada una de las hormonas es diferente; la síntesis de aldosterona se aumenta cuando hay bajas concentraciones séricas de sodio  $\text{Na}^+$  o altas concentraciones de potasio  $\text{K}^+$ , por la acción de la ACTH, o por la estimulación directa de la angiotensina II sobre receptores específicos de la zona glomerular. Por otra parte el cortisol está autorregulado por el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, mientras que la regulación de la síntesis de andrógenos está determinada por la ACTH.<sup>(2)</sup>

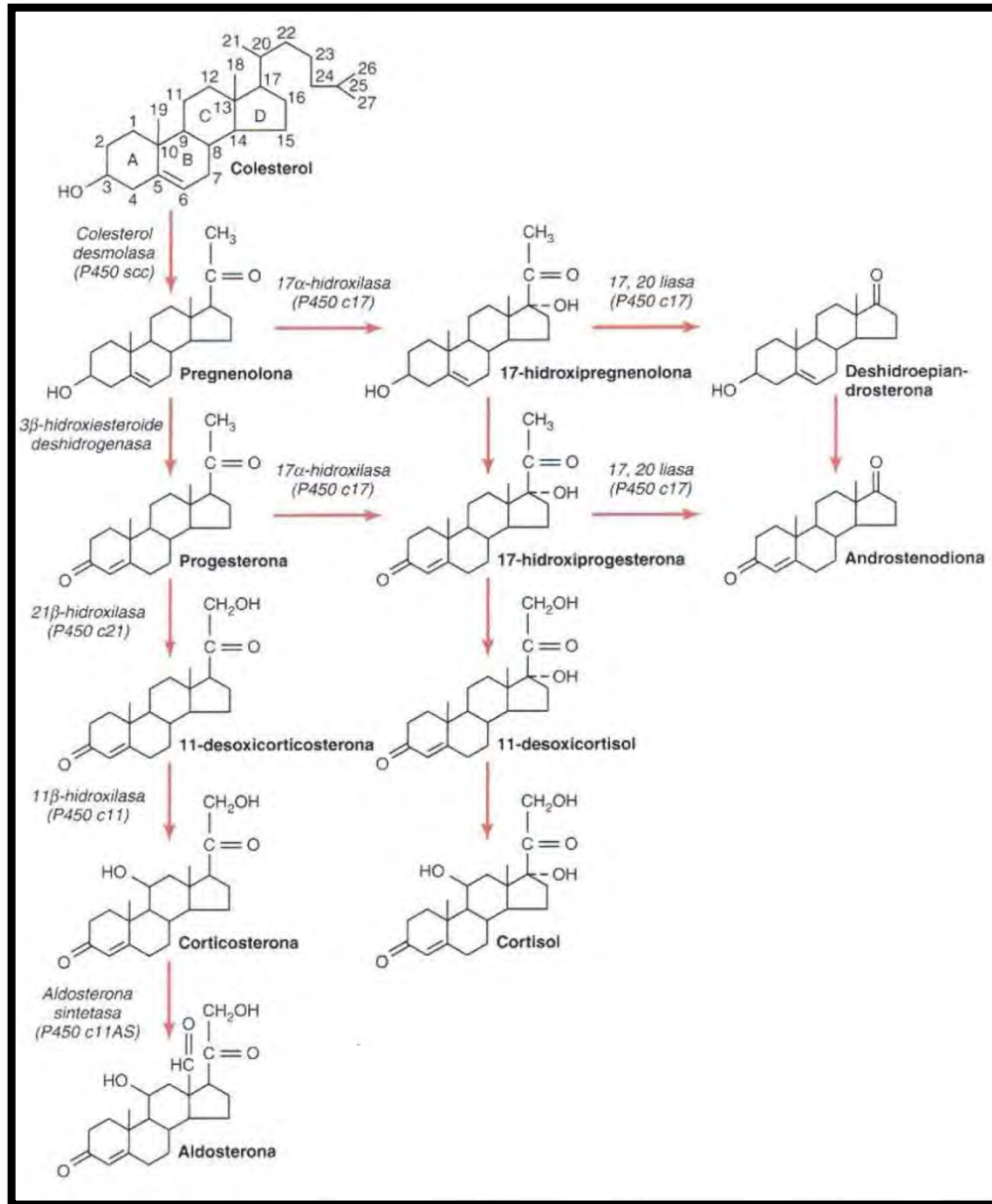


Figura 9. Rutas anabólicas de las hormonas esteroideas en la corteza suprarrenal. La fórmula química de la aldosterona posee un átomo de oxígeno unido al carbono 18. El cortisol posee un grupo ceto- en el carbono 3 y se encuentra hidroxilado en los carbonos 11 y 21.<sup>(7)</sup>

## MINERALOCORTICOIDES.

### Aldosterona

Es muy potente, supone casi el 90% de la acción mineralocorticoide, se une a proteínas sólo en pequeño porcentaje; por lo tanto su vida media es corta, aproximadamente de 20 minutos. La cantidad secretada es escasa (Fig. 12), debido a que la pérdida total de la secreción corticosuprarrenal suele causar la muerte en un plazo de tres días a dos semanas, a menos que se reciba tratamiento salino intensivo o inyección de mineralocorticoides.<sup>(9)</sup>

Nombre	Sinónimos	Concentración plasmática promedio (libre y unida) <sup>1</sup> (µg/dL)	Cantidad promedio secretada (mg/24 h)
Cortisol	Compuesto F, hidrocortisona	13.9	10
Corticosterona	Compuesto B	0.4	3
Aldosterona		0.006	0.15
Desoxicorticosterona	DOC	0.006	0.20
Sulfato de DHEA	SDHEA	175.0	20

Figura 12. Valores de concentración plasmática y cantidad promedio secretada de las principales hormonas de la corteza suprarrenal.<sup>(9)</sup>

Sin mineralocorticoides la concentración del catión potasio aumenta en el líquido extracelular notablemente; mientras que el sodio y el cloruro desaparecen de inmediato del organismo, causando que el volumen total del líquido extracelular y el volumen de sangre se reduzcan peligrosamente. El gasto cardíaco disminuye rápidamente, provocando un estado de choque hipovolémico; que si no es tratado lleva a la muerte.



La aldosterona aumenta la reabsorción de  $\text{Na}^+$  y agua a partir de la orina, el sudor, la saliva y el líquido en el colon; al mismo tiempo que se secreta el  $\text{K}^+$ . Es decir, bajo la influencia de esta se reabsorben mayores cantidades de  $\text{Na}^+$ ; con lo que aumenta el volumen del líquido extracelular y aumenta la excreción renal de  $\text{K}^+$ .

Se conocen tres factores que desempeñan una función esencial para la regulación de la aldosterona:

- 1.- El incremento de la concentración de cationes potasio en el líquido extracelular aumenta significativamente la secreción de aldosterona.
- 2.- El aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina también incrementa su secreción.
- 3.- El incremento de la concentración de cationes sodio en el líquido extracelular reduce su secreción.

Un bajo incremento porcentual de la concentración de potasio puede causar un aumento en la secreción de la aldosterona. Mientras que en el sistema renina-angiotensina, la renina es una enzima que se forma y almacena en gránulos de las células yuxtaglomerulares que rodean las arteriolas aferentes de los glomérulos renales; activando su principal sustrato, el angiotensinogeno (globulina circulante elaborada en el hígado), para escindirlo en angiotensina I. Por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), que se encuentra en muchos tejidos; pero principalmente en el endotelio de los vasos pulmonares.

La ACE corta a la angiotensina I para dejar un octapeptido denominado angiotensina II. El cual es un potente vasopresor y actúa directamente sobre la musculatura lisa arteriolar. Además de estas acciones, la angiotensina II estimula la producción de aldosterona induciendo a la zona glomerular de la corteza suprarrenal (Fig. 13).

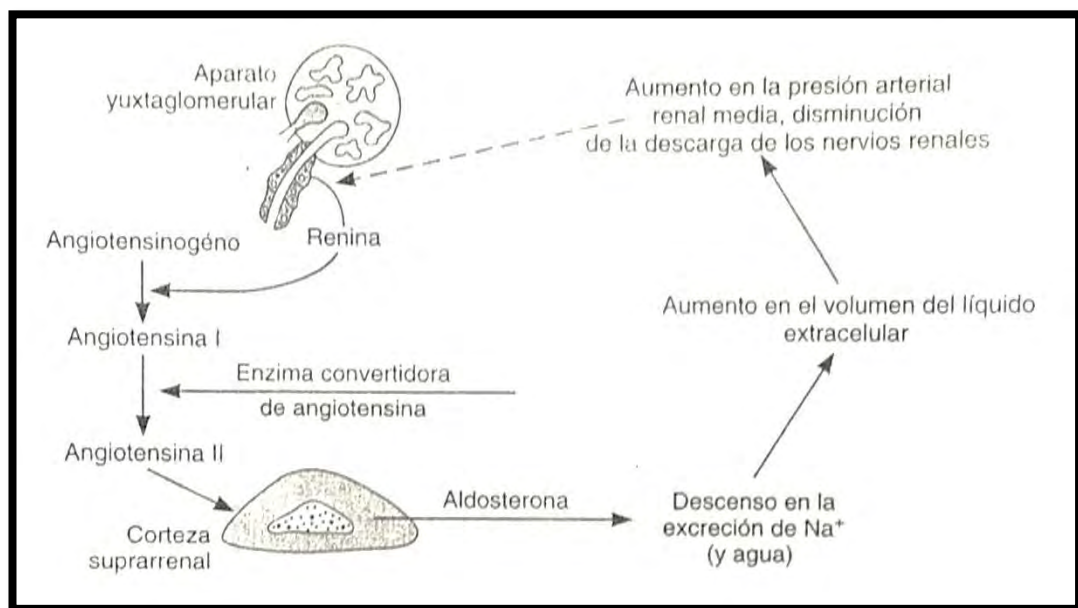


Figura 13. Mecanismo de retroalimentación que regula la secreción de aldosterona. Flecha punteada: inhibición. <sup>(9)</sup>

Un descenso en el volumen del líquido extracelular (LEC) o en el volumen intraarterial, induce un aumento reflejo en la descarga de los nervios renales y disminuye la presión arterial renal. Ambos cambios aumentan la secreción de renina y la angiotensina II formadas por la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona. La aldosterona causa retención de Na<sup>+</sup> y de agua, con lo cual se incrementa el volumen del LEC y se elimina el estímulo que inicio desencadeno la secreción de la renina (Fig. 13).



El exceso de aldosterona aumenta el volumen del líquido extracelular y la presión arterial, pero posee muy poco efecto sobre la concentración plasmática de sodio. Pequeños incrementos de sodio extracelular estimulan el reflejo de la sed y por consiguiente aumentan el consumo de agua, de tal manera que el líquido extracelular aumenta para diluir la concentración de sodio regresando a la homeostasis. Sin embargo ante todos estos cambios la concentración de sodio apenas se modifica. Un incremento del LEC mediado por la aldosterona que se extiende a más de dos días, induce una elevación de la presión arterial. Por lo cual este aumento eleva la excreción renal de sodio y agua; lo que se denomina natriuresis por presión y diuresis por presión. Una vez que el volumen del líquido extracelular aumenta de un 5-15% por encima de los valores normales, la tensión arterial también lo hace entre 15 y 25 mm Hg. Esta elevación de la tensión arterial normaliza las pérdidas renales de sodio y agua a pesar del exceso de aldosterona. La vuelta a la normalidad de la excreción renal de sodio y agua, como consecuencia de la natriuresis y de la diuresis por presión, se denomina escape de aldosterona; que indica que los túbulos renales escapan de la acción de retención sódica de la aldosterona. La tasa de incremento de sodio y de agua por el organismo iguala a cero, ocasionando que los riñones mantengan el equilibrio entre el consumo y la eliminación de sodio y agua, pese al exceso sostenido de aldosterona. Por consiguiente, se presenta una hipertensión que dura mientras se mantienen elevados los niveles de aldosterona. El exceso de aldosterona no sólo causa una pérdida urinaria de cationes de potasio desde el líquido extracelular, sino que también estimula la difusión de potasio desde el líquido extracelular hacia el interior de las células del organismo.



La secreción excesiva de aldosterona induce un descenso importante de la concentración plasmática de potasio, de valores normales de 4.5 mEq/L, hasta cifras tan bajas como 2 mEq/L. Esta situación se le denomina hipokalemia. Si la concentración del catión potasio se reduce a la mitad, suele aparecer una debilidad muscular grave. Esta se debe a una alteración de la excitabilidad eléctrica del nervio y de las membranas de la fibra muscular, que impide la transmisión de potenciales de acción normales. Cuando falta aldosterona la concentración extracelular del catión potasio puede elevarse en exceso. Cuando dicha elevación alcanza de un 60-100%, las arritmias cardiacas pueden llegar a ser letales. Si se anula la secreción de aldosterona se pierden cantidades importantes de sodio por la orina; con lo que no sólo se reduce el cloruro de sodio del líquido extracelular sino también el volumen del líquido extracelular.<sup>(7)</sup> La consecuencia es una deshidratación extracelular intensa y una hipovolemia que conducen a un choque circulatorio. Si no se aplica tratamiento, la muerte sobreviene muy pocos días después de que las glándulas cesen de secretar aldosterona.

## **GLUCOCORTICOIDES.**

### **Cortisol**

Es muy potente, reúne casi el 95% de la actividad glucocorticoide, aunque también posee una actividad mineralocorticoide mínima. Se une a las proteínas del plasma, sobre todo a una globulina denominada globulina fijadora del cortisol o transcortina y en menor grado a la albumina; esta alta afinidad por las proteínas lentifica la eliminación del cortisol plasmático, por lo tanto y posee una semivida de 60 a 90 minutos.

Se encuentra autorregulado por el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, el cual tienen un sistema de retroalimentación negativa; al haber aumento de las concentraciones séricas del cortisol disminuye la secreción de la hormona liberadora CRH en el hipotálamo y de ACTH en la hipófisis anterior (Fig. 7). En condiciones fisiológicas el adecuado funcionamiento del eje H-H-S mantiene la secreción de cortisol a razón de 20 mg/día.<sup>(2)</sup>

### Transporte, metabolismo y excreción.

El cortisol circula en el plasma como cortisol libre, cortisol unido a las proteínas y metabolitos del cortisol; siendo su forma libre, la que posee actividad fisiológica directa en los tejidos. En condiciones normales, menos del 5% del cortisol circulante se encuentra en estado libre. En el plasma existen dos sistemas que permiten la unión de cortisol: en el primero se une con una globulina circulante llamada transcortina o globulina fijadora de corticosteroides (CBG), globulina con gran afinidad y baja capacidad; la otra es una proteína de gran capacidad y baja afinidad, la albumina (Fig. 10).

Esteroides	% Libre	% Unido con		
		CBG	GBC	Albúmina
Testosterona	2	0	65	33
Androstenediona	7	0	8	85
Estradiol	2	0	38	60
Progesterona	2	18	0	80
Cortisol	4	90	0	6

Figura 10. Distribución de algunos esteroides y cortisol en el plasma. CBG: Globulina de unión con corticosteroides. GBC: globulina de unión con esteroides gonadales.<sup>(9)</sup>

La vida media del cortisol en la circulación es relativamente larga, alrededor de 60 a 90 minutos. Con concentraciones normales de cortisol plasmático (13.5 mg/dL o 375 nmol/L) existe muy poco cortisol libre en el plasma (Fig. 11); sin embargo, los sitios de unión de la CBG se saturan cuando el cortisol plasmático rebasa los 20 mg/dL. Con concentraciones plasmáticas más altas se registra cierto aumento en la unión con la albumina, pero el principal incremento radica en la fracción libre. El cortisol unido con proteínas funciona como un reservorio circulante de la hormona que mantiene un suministro de cortisol libre disponible para los tejidos.

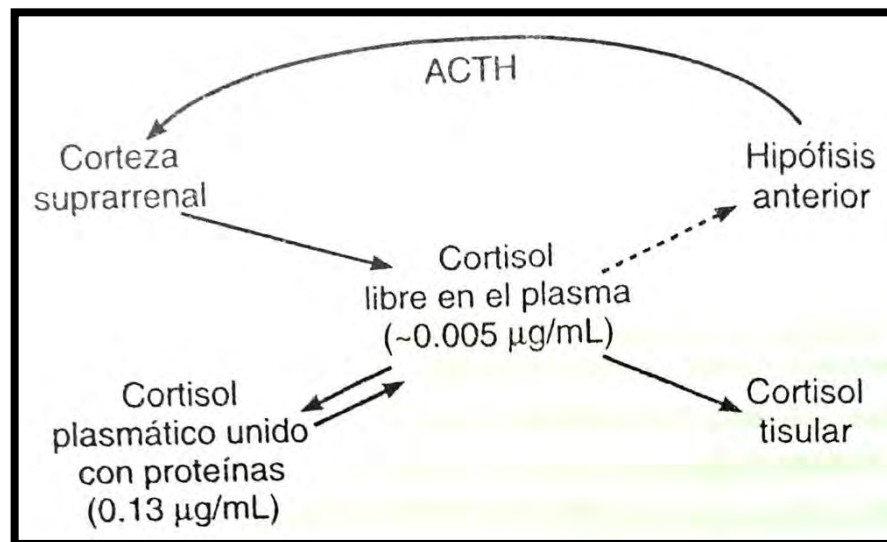


Figura 11. Relación entre el cortisol libre y el unido. La flecha punteada indica que el cortisol inhibe la secreción de ACTH.<sup>(9)</sup>



La CBG se sintetiza en el hígado y su producción aumenta por efecto del estrógeno y disminuyen con la cirrosis hepática. Cuando la concentración de ésta aumenta, se une más cortisol y al principio disminuye la concentración de cortisol libre, lo cual estimula la secreción de ACTH; por lo cual se secreta más cortisol hasta alcanzar el equilibrio, en el cual el cortisol unido se incrementa, pero el cortisol libre permanece normal. La afinidad proteica de la aldosterona es menor que la del cortisol; dado que tan sólo un 60% de la aldosterona circulante se une a las proteínas del plasma. En consecuencia la vida media se reduce a unos 20 minutos. Las hormonas se metabolizan en el hígado y se conjugan con el ácido glucurónico y en menor medida con sulfatos; convirtiéndolas en sustancias inactivas que carecen de actividad glucocorticoide y mineralocorticoide. Aproximadamente el 25% de estos conjugados se eliminan por la bilis y luego por las heces. Los demás conjugados ingresan en la circulación sin unirse a las proteínas del plasma; resultando en una mayor solubilidad y así se filtran rápidamente por los riñones siendo excretados en la orina. La concentración normal de la aldosterona en la sangre es de aproximadamente 0.006µg/dL y la tasa secretora llega a 0.15mg/día. La concentración sanguínea de cortisol es de 13.9µg/dL y la tasa secretora de 10mg/día.<sup>(9)</sup>

### **Efectos fisiológicos.**

Sus acciones están orientadas a facilitar la producción de glucosa, el combustible de alta energía; sus efectos son la regulación del metabolismo de las proteínas, los carbohidratos, los lípidos y los ácidos nucleicos.<sup>(12)</sup>



Aumentan las concentraciones de glucosa en sangre actuando como antagonistas de la insulina e inhiben su liberación con la disminución en la captación de glucosa por los tejidos; induce la síntesis de glucosa (gluconeogénesis) y la glucogénesis en el hígado.

### **Estimulación de la gluconeogénesis.**

El efecto metabólico del cortisol consiste en estimular la formación de hidratos de carbono a partir de los aminoácidos provenientes de las proteínas. Este proceso metabólico se lleva a cabo en tres sitios: el hígado, el riñón y el músculo estriado. La tasa de gluconeogénesis se eleva de 6 a 10 veces, esto ocurre a consecuencia de dos efectos del cortisol:

1. El cortisol aumenta las enzimas que convierten los aminoácidos en glucosa dentro de los hepatocitos; esto se debe a que los glucocorticoides activan la transcripción del ADN en los núcleos de los hepatocitos, se forma ARN mensajero que da origen al conjunto de las enzimas requeridas para la gluconeogénesis.
2. El cortisol moviliza los aminoácidos de los tejidos extrahepáticos, fundamentalmente del músculo. Por ello llegan más aminoácidos al plasma para incorporarse a la gluconeogénesis hepática y facilitar la formación de glucosa.<sup>(7)</sup>



Las acciones del cortisol son principalmente de tipo catabólico, pues aumentan la degradación de las proteínas y la eliminación de nitrógeno. Reflejando la movilización de los aminoácidos destinados a la gluconeogénesis procedentes de estructuras periféricas de sostén como: hueso, músculo, piel y tejido conectivo; obedeciendo a la degradación de proteínas y a la inhibición de su síntesis, así como a la captación de aminoácidos. Uno de los principales efectos consiste en el descenso de los depósitos proteicos; dándose una regulación a la baja de la formación de ARN y la síntesis posterior de proteínas de muchos tejidos extrahepáticos, sobre todo del músculo y el tejido linfático. Cuando existe un exceso de cortisol el músculo se degrada al punto que la persona no puede alzarse desde una posición en cuclillas. El sistema inmunitario se vuelve ineficiente debido a este ambiente. El cortisol aumenta la síntesis proteica en el hígado y su concentración plasmática; de tal manera que incrementa la proteólisis en otros lugares del organismo. Se considera que este efecto se debe a que el cortisol incrementa el transporte de aminoácidos específicamente hacia los hepatocitos y así estimula las enzimas hepáticas necesarias para la síntesis de proteínas. La realización de estudios en tejidos aislados han revelado que el cortisol reduce el transporte de aminoácidos a las células musculares y a otras células extrahepáticas; este transporte de aminoácidos disminuye la concentración intracelular de estas sustancias, por lo tanto, la síntesis de proteínas.



El catabolismo proteico en las células continúa liberando aminoácidos, los cuales se difunden al exterior de la célula e incrementan sus niveles plasmáticos. Por consiguiente, el cortisol moviliza los aminoácidos de los tejidos extrahepáticos y a través de este mecanismo reduce los depósitos tisulares de proteínas.<sup>(7)</sup>

### **Efectos sobre el metabolismo de las grasas.**

El cortisol moviliza ácidos grasos del tejido adiposo, con ello aumenta la concentración de ácidos grasos libres en el plasma; lo que aumenta la utilización de ácidos grasos con fines energéticos. Además el colesterol ejerce un efecto directo para aumentar la oxidación de los ácidos grasos en el interior de la célula. El cortisol puede movilizar los ácidos grasos del tejido adiposo con moderación, muchas personas con un exceso de secreción de cortisol sufren una obesidad peculiar. La grasa excedente se deposita en el tórax y en la cabeza, proporciona un aspecto de giba de búfalo al torso y de “luna llena” en la cara; se sugiere que esta obesidad es consecuencia de una estimulación exagerada del consumo de alimentos y que algunos tejidos del organismo generan grasa con más rapidez que la que movilizan y oxidan.<sup>(12)</sup>



## **Efectos antiinflamatorios.**

Cuando un tejido se daña por algún traumatismo, una infección bacteriana o de cualquier otra forma, suele desencadenarse una cascada inflamatoria. La administración en grandes cantidades de cortisol permite bloquear esta respuesta o incluso, una vez iniciada, revertir muchos de sus efectos. Los efectos que se realizan para prevenir y atenuar la respuesta inflamatoria son los siguientes:

1. Estabiliza las membranas lisosómicas; Éste es uno de los efectos de mayor interés, debido a que aumenta la resistencia de las membranas de los lisosomas intracelulares frente a la lisis. Por tal motivo, casi todas las enzimas proteolíticas liberadas por las células agredidas ante un proceso inflamatorio, almacenadas principalmente en los lisosomas, terminan liberándose en cantidades mucho menores.
2. Reduce la permeabilidad de la membrana celular, probablemente como un efecto secundario a la menor liberación de enzimas proteolíticas. Esto impide la salida de plasma hacia los tejidos.
3. Disminuye la diapédesis leucocitaria a la región inflamada y la fagocitosis de las células dañadas. Estas acciones se deben al descenso de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos por el cortisol, que de otra forma incrementaría la vasodilatación, la permeabilidad capilar y la extravasación de los leucocitos.
4. Suprime el sistema inmunitario y previene el reclutamiento de los linfocitos. Suprime los linfocitos T, lo cual a su vez reduce las reacciones tisulares; que en caso contrario fomentarían la inflamación.



5. Disminuye la fiebre al reducir la liberación de interleucina 1B de los leucocitos, que es uno de los principales estimuladores del sistema termorregulador hipotalámico. Por su parte el descenso de la temperatura deprime el grado de vasodilatación.

Incluso después de establecida la inflamación, la administración de cortisol puede reducirla en un plazo de horas o días. De inmediato bloquea casi todos los factores que fomentan la inflamación y además disminuye el ritmo de cicatrización. Su efecto consiste en la posibilidad de inhibir el sistema de la fosfolipasa A2 que, en condiciones normales, permite la transformación en ácido araquidónico, precursor de las prostaglandinas bajo el efecto de las ciclooxigenasas y de los leucotrienos. Se considera que este efecto se superpone a la potencia glucocorticoide, lo que permite establecer equivalencias entre los diferentes corticoides y, por acuerdo, los corticoides se comparan a la prednisona.

## **ALTERACIONES EN LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES.**

Existen alteraciones relacionadas con la secreción de las glándulas suprarrenales; tal es el caso de la enfermedad de Addison y el síndrome de Cushing.



## Enfermedad de Addison.

Se debe al fracaso de las glándulas suprarrenales para fabricar las hormonas corticales. Se trata de una enfermedad que tiene una evolución lenta y progresiva, causada por la oferta insuficiente de hormonas corticosuprarrenales a las demandas habituales del organismo, tiene su origen en la destrucción bilateral de la corteza suprarrenal. La corteza suprarrenal posee una reserva funcional tal, que la sintomatología no comienza a aparecer hasta la pérdida de un 90% o más del tejido adrenal.<sup>(13)</sup> Las manifestaciones clínicas principales son: languidez, debilidad general, actividad hipocinética del corazón, irritabilidad gástrica y un cambio peculiar de la coloración de la piel. A partir de la destrucción avanzada del tejido se inicia un cuadro clínico larvado, caracterizado por episodios, llamados, *crisis addisonianas*, que expresan la incapacidad de una glándula, ya en precario, para satisfacer las necesidades periféricas ante situaciones de estrés, y que abandonada a su propia evolución, puede conducir a la muerte. La falta de secreción de aldosterona reduce la reabsorción de sodio por el túbulo renal y en consecuencia la pérdida de cationes sodio y cloruro así como de agua por la orina en grandes cantidades. Resultando un descenso del volumen extracelular, además aparece hiponatremia. Como el líquido extracelular se reduce, el volumen plasmático disminuye y la concentración de eritrocitos aumenta, el gasto cardíaco se reduce.



La falta de cortisol reduce la movilización de proteínas y grasa de los tejidos, con lo que se deprimen muchas otras funciones metabólicas.<sup>(14)</sup> Ocasionando que la defensa ante situaciones de estrés sea inapropiada ante las demandas del organismo. La hipofunción de las glándulas suprarrenales puede ocurrir también por una destrucción tuberculosa de las glándulas o por la invasión de la corteza por un tumor maligno.

### **Síndrome de Cushing.**

Se relaciona con el exceso de cortisol, es un síndrome constituido por: obesidad del tronco, hipertensión, fatiga fácil y debilidad, amenorrea, hirsutismo, estrías abdominales purpúreas, edema, glucosuria y osteoporosis. Un rasgo característico es la movilización de la grasa de la parte inferior del cuerpo y el depósito simultáneo de la misma en las regiones torácica y superior del abdomen. La secreción excesiva de esteroides también induce un edema facial. La abundancia de cortisol secretado puede incrementar la glucemia a veces hasta valores de 200 mg/DI, después de las comidas. Esto es consecuencia, sobre todo de la mayor neoglucogénesis y de la menor utilización de glucosa por los tejidos. Los efectos de los glucocorticoides sobre el catabolismo de las proteínas; ocasiona que casi todas las proteínas del organismo, con excepción del hígado, disminuyan de manera llamativa, pero las del plasma no se modifican.



La pérdida de las proteínas musculares justifica la debilidad y la falta de síntesis proteica en los tejidos linfáticos origina una supresión del sistema inmunitario.<sup>(15)</sup> Por eso muchos pacientes mueren por infecciones. las fibras de colágeno del tejido subcutáneo se reducen, de tal manera que el tejido se desgarrar con facilidad y es así que aparecen estrías purpúreas, además el menor depósito de proteínas en los huesos es lo que suele ocasionar la osteoporosis. El hipercortisolismo obedece a múltiples causas, por ejemplo: 1) Adenomas adenohipofisarios que producen grandes cantidades de ACTH, que a su vez causan hiperplasia suprarrenal y exceso de cortisol. 2) Anomalías de la función del hipotálamo que ocasiona un aumento de CRH, que estimula en exceso la liberación de ACTH. 3) Secreción ectópica de ACTH por un tumor de otra parte del cuerpo 4) Adenomas de la corteza suprarrenal. Puede aparecer también si se administran grandes cantidades de glucocorticoides durante periodos prolongados con fines terapéuticos.

## **ESTRÉS**

El término *estrés* fue acuñado por Hans Selye, quien describió los estímulos que podían provocar esta condición. Este autor definió el estrés como "la acción de estímulos nerviosos y emocionales provocados por el ambiente sobre los sistemas nervioso, endocrino, circulatorio y digestivo, produciendo cambios medibles en los niveles funcionales de estos sistemas".<sup>(6)</sup>



Además señaló que el estrés presenta una relación positiva entre la agresividad del medio externo y la magnitud de la respuesta orgánica del individuo; es decir una reacción de defensa ante los agentes inductores del estrés, que desencadenan respuestas orgánicas capaces de alterar los mecanismos reguladores de la homeostasis. Las consecuencias fisiológicas y patológicas de la exposición al estrés dependen de las características de la situación estresante, así como de las diferencias individuales para lidiar con estas agresiones.<sup>(5)</sup> Estrés es un término sumamente ambiguo, el cual presenta muchas connotaciones y muy poca utilidad para entender cómo el organismo se adapta a las demandas de la vida diaria y a situaciones catastróficas que ocurren de manera esporádica. Para muchos individuos el concepto estrés refleja un estado indeseable de preocupación, temor, irritabilidad, tristeza y dificultad para manejar adecuadamente las situaciones que causan frustración. Se refiere a la denominación popular *estresado*, el cual sugiere la naturaleza crónica de un estado negativo reconocido clínicamente como distres emocional.<sup>(16)</sup> Una característica importante en la noción del estrés es el proceso de evaluación cognitiva descrita por Lazarus y Folkman en 1984, el cual toma en consideración un elemento importante como es la percepción por parte del individuo.<sup>(16)</sup>



El estrés psicológico según Lazarus y Folkman es originado por estresores externos o internos y está sujeto a una evaluación cognitiva llamada Appraisal o valorización. Es una interacción entre una amenaza externa, la evaluación cognitiva de amenaza o valorización primaria y los recursos personales percibidos para enfrentar tal amenaza o valorización secundaria. Clásicamente el estrés se define como un estímulo puntual, percibido como una amenaza para la homeostasis. Selye habla de reacción de alarma; el estrés activa un conjunto de reacciones que implican respuestas conductuales y fisiológicas (neuronales, metabólicas y neuroendocrinas) que permiten al organismo responder al estresor de la manera más adaptada posible; se refiere a cualquier cambio en el ambiente que modifica o amenaza un estado óptimo existente. Estos factores estresantes activan mecanismos compensatorios útiles para reestablecer la homeostasis. El organismo puede adaptarse al estímulo que produce el estrés; por lo tanto, cuando existe un agente estresor repetido la glándula suprarrenal no puede responder como es debido por a la adaptación al estrés físico. <sup>(6)</sup>

## **DESCARGA NORADRENÉRGICA**

Las áreas del cuerpo que producen o se ven afectadas por la norepinefrina son descritas como noradrenérgicas. Durante un estímulo estresor se produce una descarga noradrenérgica, los efectos de esta son muy importantes, ya que preparan al organismo para enfrentar la condición.



Ante una situación de estrés los efectos son los siguientes: las pupilas se dilatan, lo que permite que entre más luz a los ojos, los latidos cardiacos se aceleran y se eleva la tensión arterial, lo que mejora la perfusión de órganos vitales y músculos, los vasos sanguíneos de la piel se constriñen, lo cual limita la hemorragia en las heridas. La descarga noradrenérgica también disminuye los umbrales en la formación reticular, reforzando así el estado de vigilia y alerta. Por otra parte eleva los niveles plasmáticos de glucosa y ácidos grasos, proporcionando de este modo más sustratos energéticos. <sup>(12)</sup>

## **CORTISOL Y ESTRÉS.**

Cualquier tipo de situaciones que desencadenen estrés fisiológico o psicológico aumenta de modo considerable la secreción de ACTH en breves minutos; en consecuencia también la del cortisol que llega a multiplicarse hasta por 20 en niveles séricos. Este efecto se ha demostrado de manera involuntaria después de los traumatismos, ya que la respuesta secretora de la corteza suprarrenal se incrementa de forma rápida e intensa. Para demostrar este fenómeno se presenta un experimento realizado en ratas, en el cual se muestran los niveles en la concentración de cortisol después de causar una fractura de tibia y peroné en el momento denominado cero; donde se muestra que la secreción de corticoides se multiplica por seis entre 4 y 20 minutos después de fracturar estos huesos (Fig. 14). <sup>(9,5)</sup>

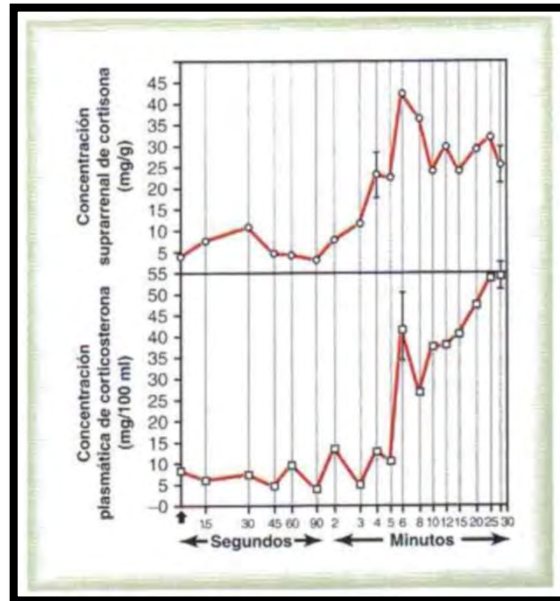


Figura 14. Reacción rápida de la corteza suprarrenal de una rata durante la fractura de la extremidad posterior.<sup>(17)</sup>

El estrés desencadena alteraciones agudas y crónicas en las concentraciones plasmáticas de cortisol; los estímulos dolorosos inducidos por cualquier tipo de estrés fisiológico o daño tisular se transmiten primero al tronco encefálico y más tarde, a la eminencia media del hipotálamo (Fig. 15).

Desde aquí se secreta CRH al sistema porta de la hipófisis pocos minutos después, toda la secuencia reguladora provoca la aparición de grandes cantidades de cortisol en la sangre. El estrés psicológico produce un aumento de la secreción de ACTH por una estimulación del sistema límbico, sobre todo en la amígdala que transmiten señales a la región posteromedial del hipotálamo.

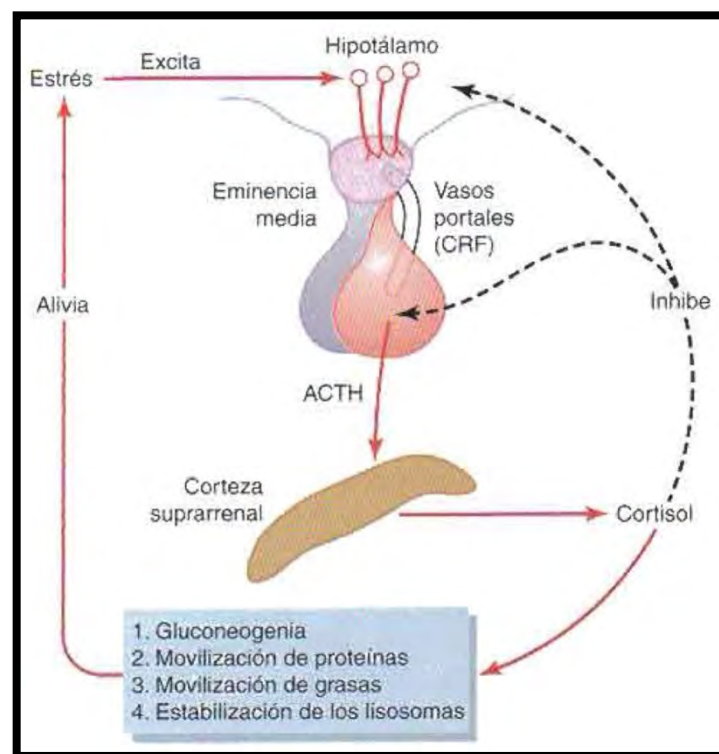


Figura 15. Mecanismos reguladores de la secreción de glucocorticoides.<sup>(7)</sup>



El estrés activa el sistema H-H-S e induce una liberación rápida de cortisol, que desencadena una serie de efectos metabólicos para aliviar la naturaleza nociva del estrés. El cortisol actúa directamente sobre el hipotálamo y la adenohipófisis para reducir la concentración plasmática de cortisol en los momentos que el organismo no presenta estrés. Debido a que los estímulos estresantes prevalecen y rompen este mecanismo retroactivo directo e inhibitor del cortisol, provoca así picos periódicos de su secreción varias veces al día; o bien una secreción prolongada de cortisol durante las fases de estrés crónico. El aumento en la secreción de ACTH es esencial para la supervivencia cuando el estrés es severo, la mayoría de los factores estresores que aumentan esta secreción, también activan al sistema nervioso simpático. Los glucocorticoides movilizan los ácidos grasos; los cuales son un suministro energético de emergencia importante. Aunado a estos fenómenos impiden que los cambios inducidos por el estrés se vuelvan excesivos. El estrés induce aumentos en los glucocorticoides plasmáticos y se considera que los glucocorticoides son cruciales para mantener la homeostasis. El estrés crónico causa un incremento en la secreción de ACTH que se regula por la retroalimentación cortical negativa. <sup>(5)</sup>

## **RESPUESTA DEL ORGANISMO ANTE EL ESTRÉS.**

Ante un estímulo estresor el organismo presenta alteraciones de la homeostasis, por lo tanto activa diferentes sistemas; los cuales se encargan de reconocer la agresión, controlar este daño, tratar de eliminar el estímulo agresor y por ende restablecer el equilibrio.



Los tres mecanismos que llevan a cabo esta tarea son:

1. La reacción de estrés está controlada en sus componentes emocionales, conductuales y fisiológicos por la hormona liberadora de corticotropina.
2. La reacción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal al estrés está modulado en su intensidad y su duración por el sistema de retroalimentación de los glucocorticoides al nivel del hipocampo. Siendo las neuronas hipocámpicas muy sensibles al exceso o a la insuficiencia de glucocorticoides, la variación de la eficacia de este sistema, muestra las diferencias individuales de reactividad al estrés.
3. La reciprocidad de las interacciones entre el sistema inmune y el sistema nervioso central a través de la combinación citoquinas-glucocorticoides, constituye otro elemento regulador; cuyo funcionamiento alterado puede dar origen a patologías (ej. enfermedades autoinmunes).<sup>(6)</sup>

### **Respuesta fisiológica del estrés.**

El estrés es percibido como un estímulo amenazante para la homeostasis, por ende se analizara este estímulo estresor, así como el Síndrome General de Adaptación para poder comprender su fisiología. El análisis del estresor se descompone en tres fases:

1. Recepción del estresor y filtro de las informaciones sensoriales por el tálamo.



2. Programación de la reacción al estrés poniendo en juego la corteza prefrontal (implicado en la toma de decisión, la memoria a corto plazo) y el sistema límbico para un análisis comparativo entre la nueva situación y los recuerdos.
3. La activación de la respuesta del organismo vía amígdala (memoria emocional) y el hipocampo (memoria explícita). Esta respuesta pone en juego el complejo hipotálamo-hipofisiario, así como la formación reticular y el locus coeruleus.

## **SÍNDROME DE ADAPTACIÓN GENERAL.**

Se trata de una respuesta que también es conocida como lucha o huida, la cual fue descrita por primera vez por Walter B. Cannon en 1915; se refería a la respuesta que tenía un animal dentro del laboratorio al experimentar una situación de amenaza o presión externa. En su obra, “Cambios corporales en situaciones de dolor, hambre, temor y rabia”, explica de forma detallada que la respuesta fisiológica al estrés nos permite reaccionar ante una situación de emergencia con todo nuestro potencial físico, para superar el peligro y lograr un proceso de adaptación frente a las circunstancias que nos rodean. Este principio de homeostasis se consideró en el modelo de estrés descrito por Cannon en 1932, con la publicación de su obra, “La sabiduría del cuerpo”, refiriéndose a la estabilidad de los sistemas fisiológicos que mantienen la vida.



Sin embargo, el proceso de adaptación fue descrito por Hans Selye, denominándolo, *Síndrome de Adaptación General*; caracterizándolo como una respuesta fisiológica representada por tres fases definidas:

1. Reacción de alarma, también llamada fase de alerta. En esta fase las glándulas producen epinefrina y norepinefrina con el propósito de activar los diversos sistemas ante la reacción de un estresor. El hipotálamo estimula la médula suprarrenal para secretar las catecolaminas antes mencionadas. Se presenta una serie de respuestas del organismo como el aumento de la frecuencia cardíaca, la vasodilatación y aumento del estado de alerta.
2. Resistencia o fase de defensa. Se activa si el estrés se mantiene. La adaptación del organismo llega a un estado máximo; la porción fasciculada de las glándulas suprarrenales va a secretar una segunda hormona, el cortisol. Su papel es el de mantener constante el nivel de glucosa sanguínea para proporcionar aporte energético necesario a los músculos, al corazón y al cerebro; asegurando la renovación de las reservas energéticas. Se le considera como una fase de resistencia donde el organismo debe tolerar estímulos agresores. Si el estresor persiste se inicia la tercera fase.
3. Agotamiento o fase de relajación. En la que el organismo abandona el proceso de adaptación y culmina en la enfermedad o muerte. Más explícito, consiste en que esta fase se acompaña de una alteración hormonal crónica (con consecuencias orgánicas y psiquiátricas); si la situación persiste, es posible que el organismo se encuentre agotado. Poco a poco las hormonas secretadas son menos eficaces y comienzan a acumularse en la circulación.





El cortisol ejerce un mecanismo de retroalimentación negativo sobre la liberación hipotálamo-hipófisis de CRH y de ACTH. Se distinguen tres tipos de retroalimentación:

1. Una retroalimentación rápida, que implica probablemente la presencia de receptores de la membrana; esta retroalimentación es rápida y no dura más de diez minutos.
2. Una retroalimentación intermedia, de una a algunas horas, con disminución de la secreción de CRH.
3. Una retroalimentación lenta, de algunas horas a algunos días, con disminución de la síntesis de ACTH y de CRH.

Las retroalimentaciones intermedia y lenta implican dos tipos de receptores: los receptores de tipo I (antiguamente receptores para mineralocorticoides), dotados de una gran afinidad por la aldosterona y los glucocorticoides, a su vez controlan la inhibición de la secreción basal de glucocorticoides; los receptores tipo II (anteriormente receptores de los glucocorticoides) que están involucrados cuando los niveles circulantes de glucocorticoides aumentan con el estrés. Con el fin de inhibir la respuesta de la ACTH y la CRH. Los glucocorticoides desempeñan un papel fundamental en la homeostasis de casi todos los sistemas corporales, sus influencias directas e indirectas sobre éstos permiten un adecuado funcionamiento e interacción para mantenernos alerta. Es indiscutible que la supervivencia del ser humano, fisiológicamente hablando, depende del cortisol. <sup>(2)</sup>



## ESTRÉS Y GÉNERO.

Está demostrado que la respuesta del estrés puede ser diferente cuando se tiene en cuenta el sexo del individuo. Existe evidencia científica que el sexo masculino reacciona de manera diferente cuando se trata de manejar las diferentes situaciones de amenaza o estímulos estresores. <sup>(18)</sup>

En el hombre existe una respuesta en marcha en la corteza prefrontal; es lo que favorece el comportamiento de *fuga o de combate*. En la mujer la reacción al estrés está construida sobre los procesos de atracción; hay una respuesta en marcha predominante en el sistema límbico que induce un comportamiento *de ayuda y de protección*. <sup>(6)</sup> En una situación basal, el hombre secreta más ACTH que la mujer; sin embargo en la periferia los niveles de cortisol son idénticos. La respuesta de la ACTH y del cortisol al estrés es más importante en el hombre que en la mujer. En un estudio que se realizó sobre la reactividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, encontraron que la respuesta de la ACTH y el cortisol al estrés psicosocial era más importante en los hombres que en las mujeres. <sup>(6)</sup> Teniendo en cuenta que los estudios en animales han mostrado que los estrógenos disminuyen la actividad de los receptores mineralocorticoides y glucocorticoides, aminorando así la retroalimentación negativa. Desde el punto de vista fisiológico, el papel del estradiol (E2) es globalmente estimulador del eje corticotrópico. El E2 puede por estimulación del hipocampo inhibir la CRH, por lo cual aumenta la sensibilidad a la ACTH en la corteza suprarrenal e inhibe la actividad de los glucocorticoides; disminuyendo la retroalimentación negativa.



## **ESTRÉS EN LA CONSULTA DENTAL.**

Durante el desarrollo del tema se han analizado detalladamente los conceptos que serán de mucha utilidad para un mejor entendimiento de la reacción del organismo ante situaciones de estrés. En este apartado se hablara principalmente de situaciones que se presentan o enfocan a la práctica odontológica. Considerando de esta manera dos tipos de estrés: estrés psicológico y estrés fisiológico.

### **Enfoque psicológico.**

El solo hecho de ir al dentista, a muchos pacientes les desencadena una serie de eventos como: el reflejo de un estado de preocupación, temor, irritabilidad, tristeza y frustración. El cual se reconoce clínicamente como distres emocional.<sup>(17)</sup> Las actividades que desempeña el cirujano dentista durante una consulta provocan algún estímulo estresor, desencadenando un estrés psicológico al paciente como: el acto de la anestesia; el uso de la pieza de alta velocidad; que el paciente tenga la noción de que el tratamiento consistirá en alguna actividad quirúrgica; inclusive, la percepción de que su higiene sea deficiente, provoca un estímulo de temor ante la idea de ser juzgados por el dentista. Sin embargo estas situaciones presentan un sentido individual, aunado a características personales para interpretar estos estímulos. Estas situaciones presentan; síntomas de ansiedad, irritación, ira y cólera, preocupación, tristeza, pánico y estados de desesperación. La parte principal de la respuesta es de naturaleza cognitiva debido al hecho de que el estímulo externo deberá ser percibido como *estresante*.



Es importante mencionar que la evaluación cognitiva por parte de un individuo generalmente varía dependiendo de los rasgos de personalidad, auto-eficacia percibida y la experiencia previa con el estímulo estresante. La respuesta es transitoria y temporal, también varía por la diferencia de género, masculino o femenino. Por consiguiente, se presenta una descarga noradrenérgica, reaccionando el organismo a un estado de alerta.

### **Aspecto fisiológico.**

Existen acciones en el tratamiento dental que traen consigo un estrés fisiológico y que ante esto se podría desencadenar un estrés psicológico. Los procedimientos que presentan algún tipo de estrés fisiológico durante la atención al paciente son todos aquellos que ocasionen un daño al organismo; es decir que causen o tengan consigo una respuesta inflamatoria, algunos que requieran proceso de cicatrización y en general se habla de procedimientos apegados a la cirugía. La respuesta fisiológica activa el eje simpático-suprarrenal medular, el cual genera la secreción de catecolaminas como la epinefrina y la norepinefrina, originando una descarga noradrenérgica. Estas hormonas permiten elevar los niveles de glucosa en la sangre proporcionando sustratos energéticos, disminuyendo el umbral en la formación reticular activando el estado de alerta. La secreción de cortisol suele aumentar en situaciones de estrés, sin embargo debido a la retroalimentación negativa que presenta el eje hipófisis-hipotálamo-suprarrenal se mantiene un óptimo equilibrio.



La percepción del individuo determina lo que es estresante, cuando la respuesta del estrés se transforma en un proceso crónico, esto facilita el inicio de un estado de distres emocional, etapa en la que se observa una excesiva utilización o manejo ineficiente de hormonas corticoesteroides y catecolaminas. El estrés crónico es una respuesta física para una situación indeseable, esto presenta: Irritabilidad, disurbios del sueño e insomnio, pérdida del apetito o voracidad. A estos síntomas psíquicos el estrés crónico puede causar consecuencias orgánicas:

**Aparato inmune:** El estrés crónico puede llegar a disminuir las defensas a tal punto, que lo anula, dejando al paciente vulnerable a enfermedades infectocontagiosas, es decir más susceptible a infecciones virales, como se observa con el virus H. influenza y/o infecciones bacterianas, como la Tuberculosis.

**Aparato cardiovascular:** El estrés crónico puede causar un aumento de la frecuencia cardíaca y hasta síntomas coronarios, como dolores precordiales y arritmias cardíacas. Una situación de estrés crónico puede llevar al Infarto Agudo de Miocardio, en los casos que existan factores predisponentes.



Otros aparatos: En personas que ya sufren una patología anterior al estado de estrés crónico, éste puede potenciar la evolución y terminar agravándolos, tal como sucede en la úlcera gástrica, gastroduodenitis, colon irritable (aparato digestivo); fatiga, asma bronquial, broncoenfisema (aparato respiratorio); disminución de la lívido sexual y esterilidad (sistema endócrino). Este impacto negativo junto con otras características individuales propicia el desarrollo de un número de enfermedades de carácter sistémico, como por ejemplo, la inflamación crónica, la artritis reumatoide, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes, obesidad, síndrome metabólico, asma, cáncer, depresión.<sup>(12)</sup> Teniendo en cuenta que por sí sola la atención dental puede desatar algún tipo de estrés y también que hoy en día la tasa de pacientes comprometidos sistémicamente es elevada, será importante analizar detenidamente la historia clínica de los pacientes, de igual manera que el personal odontológico deberá estar preparado para afrontar cualquier situación que se presente.



## CONCLUSIONES

Las glándulas suprarrenales tienen un papel muy importante ante un estímulo estresor. Debido a que su secreción pone al organismo en un estado de alerta frente situaciones de peligro.

Durante la consulta dental los pacientes presentan diversos tipos de estrés íntimamente relacionados: el estrés psicológico y el estrés fisiológico, cuando estos ocurren, desencadenan el estrés agudo y el estrés crónico.

La respuesta al estrés agudo incluye varias regiones cerebrales, donde se han evidenciado diferencias sexuales tanto en la estructura como en la función.

La presencia de estrés crónico, ocasiona síntomas que junto con otras características individuales propicia un número de enfermedades de carácter sistémico. Los glucocorticoides y mineralocorticoides desempeñan una función de suma importancia para mantener un estado homeostático óptimo.

Es de importancia que el profesional de la salud bucal, conozca los eventos que pueden desencadenar esta respuesta y cómo manejarlas, para así brindar una atención de calidad a los pacientes.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Glyn J. The discovery and early use of cortisona. J R Soc. Med. 1988; 91: 513-517.
2. Gómez S, Gutiérrez AM, Valenzuela EL. Corticoids: 60 Years Later a Pending Subject. Rev. Cienc. Salud. 2007; 5: 58-69.
3. Candel FJ, Matesanz D, Candel M. Insuficiencia corticosuprarrenal primaria. Enfermedad de Addison. An. Med. Interna. 2001; 18: 492-498.
4. Arbo-Sosa A, Santos JI, Las hormonas, el sistema inmune y la respuesta a la infección en los últimos 100 años. Dep. Infect. Hosp. Federico Gómez 2005.
5. Vélez M, Hurtado A, Uribe L. Plasma cortisol activity in rats under conditions of chronic stress supplemented with resveratrol. Colombia médica. 2012; 43: 221-225.
6. Duval F, González F, Rabia H. Neurobiology of stress. Rev. Neuro-Psiquiat 2010; 48 (4): 307-318.
7. Guyton A, Hall J. Hormonas corticosuprarrenales: Tratado de fisiología médica. 12th Ed. México: McGraw-Hill interamericana.
8. Richard I. Drake; Wayne Vogl; Adamw. M. Mitchell: Gray para estudiantes. España: Elsevier S.A, 2006.
9. Ganong F. Medula y corteza suprarrenales: Fisiología Médica 20th Ed. El manual moderno 2006.
10. <http://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v62n5/v62n5a3.pdf>
11. <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v18n9/revision.pdf>
12. Dan L. Longo, Dennis L. Kasper, J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Joseph Loscalzo, Eds. Harrison Principios de Medicina Interna 18<sup>a</sup> edición. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V. 2012.



13. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-71992005000700008&script=sci\\_arttext](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-71992005000700008&script=sci_arttext)
14. <http://www.medigraphic.com/pdfs/bolclinhosinfson/bis-2007/bis071h.pdf>
15. Martínez MA, Hernández J, Ramírez CA, Esparza H, Hiperplasia Suprarrenal Congénita Secundaria a Deficiencia 21-Hidroxilasa: Reporte de un caso. Bol Clin. Hosp Infant 2007;24 (1): 36-41
16. Moscoso M S, From The Mind To The Cell: The Impact Of Stress On Psiconeuroinmunoendocrinology. Peru. 2009; 15 (2): 143-152.
17. [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S071792272010000500006&script=sci\\_arttext&tIng=pt](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S071792272010000500006&script=sci_arttext&tIng=pt)
18. <http://www.revistas.unam.mx/index.php/jbhsi/article/view/18802>