

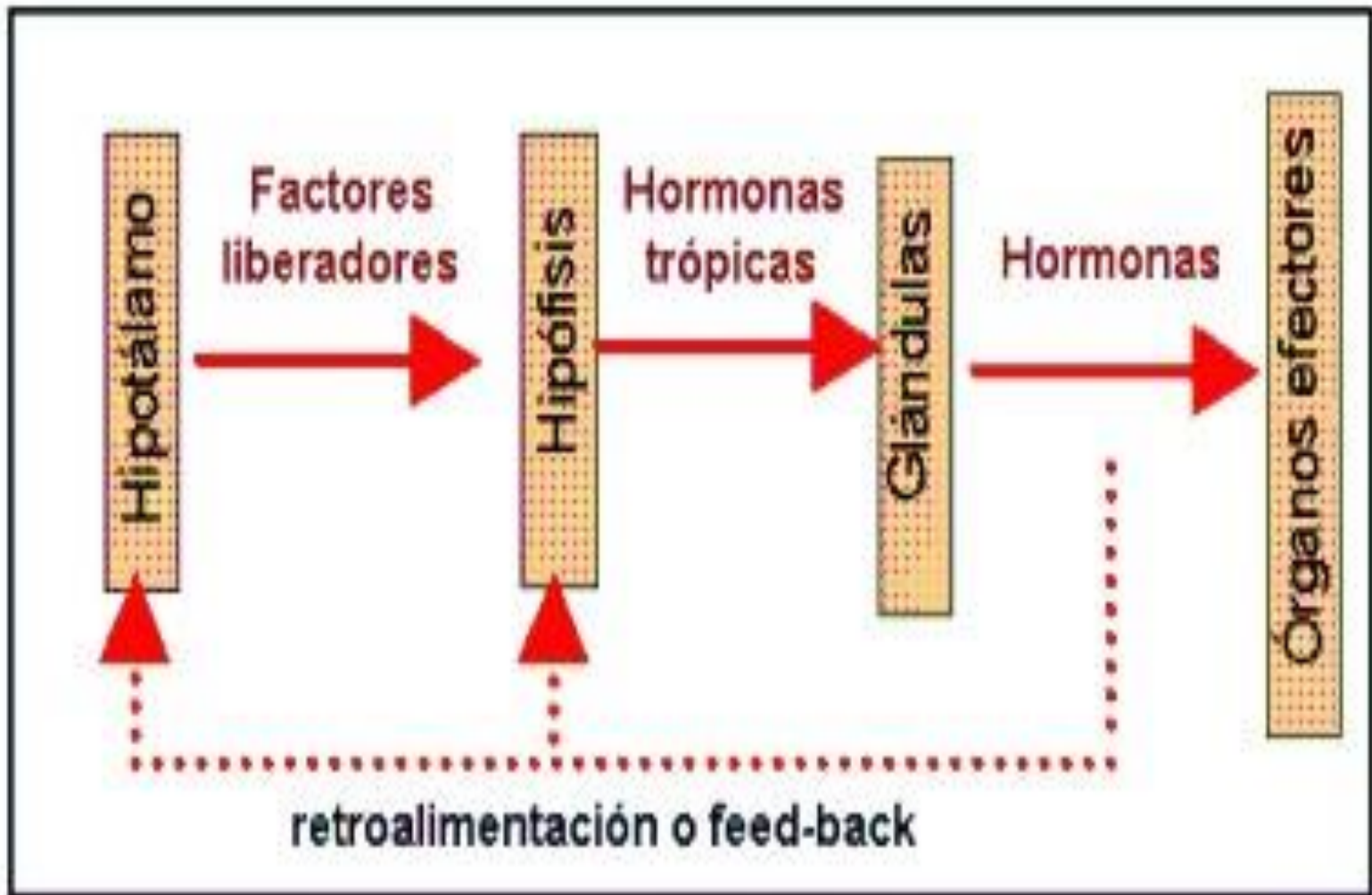
# *Principios Generales de Endocrinología*

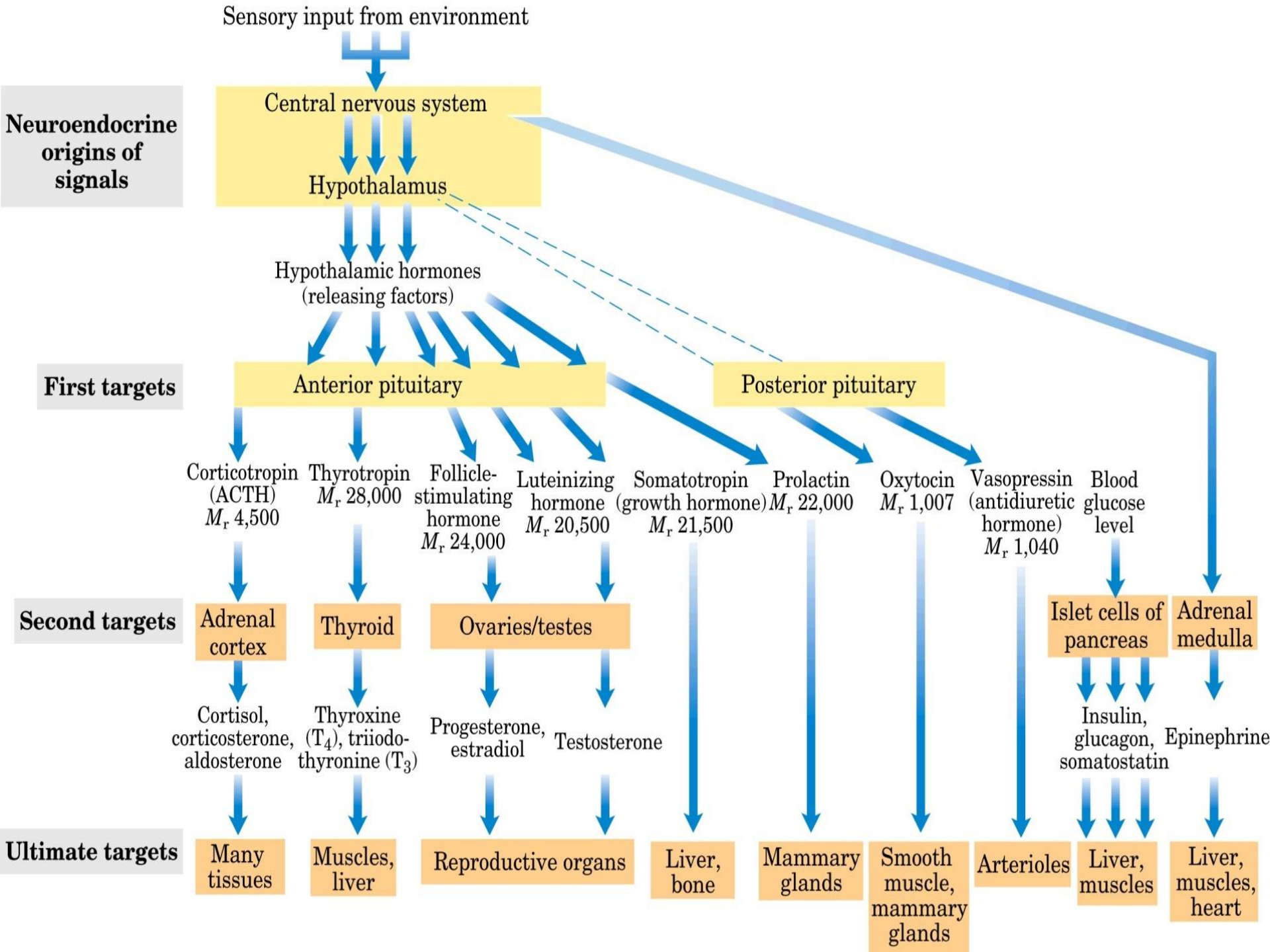
**Rafael Porcile**

[rafael.porcile@vandeduc.edu.ar](mailto:rafael.porcile@vandeduc.edu.ar)

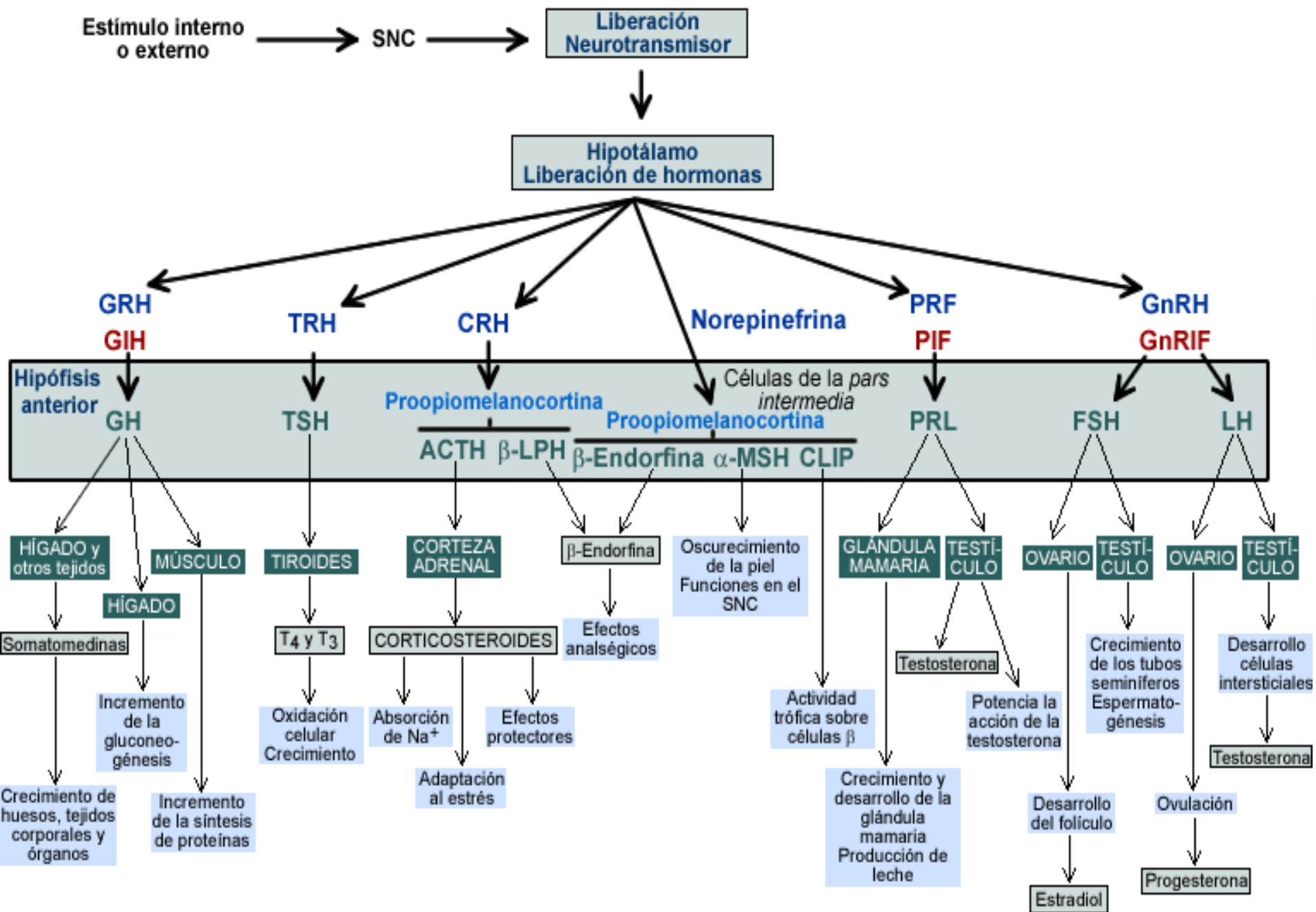
**DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA  
CÁTEDRA DE FISIOLÓGIA**

**Universidad Abierta Interamericana**

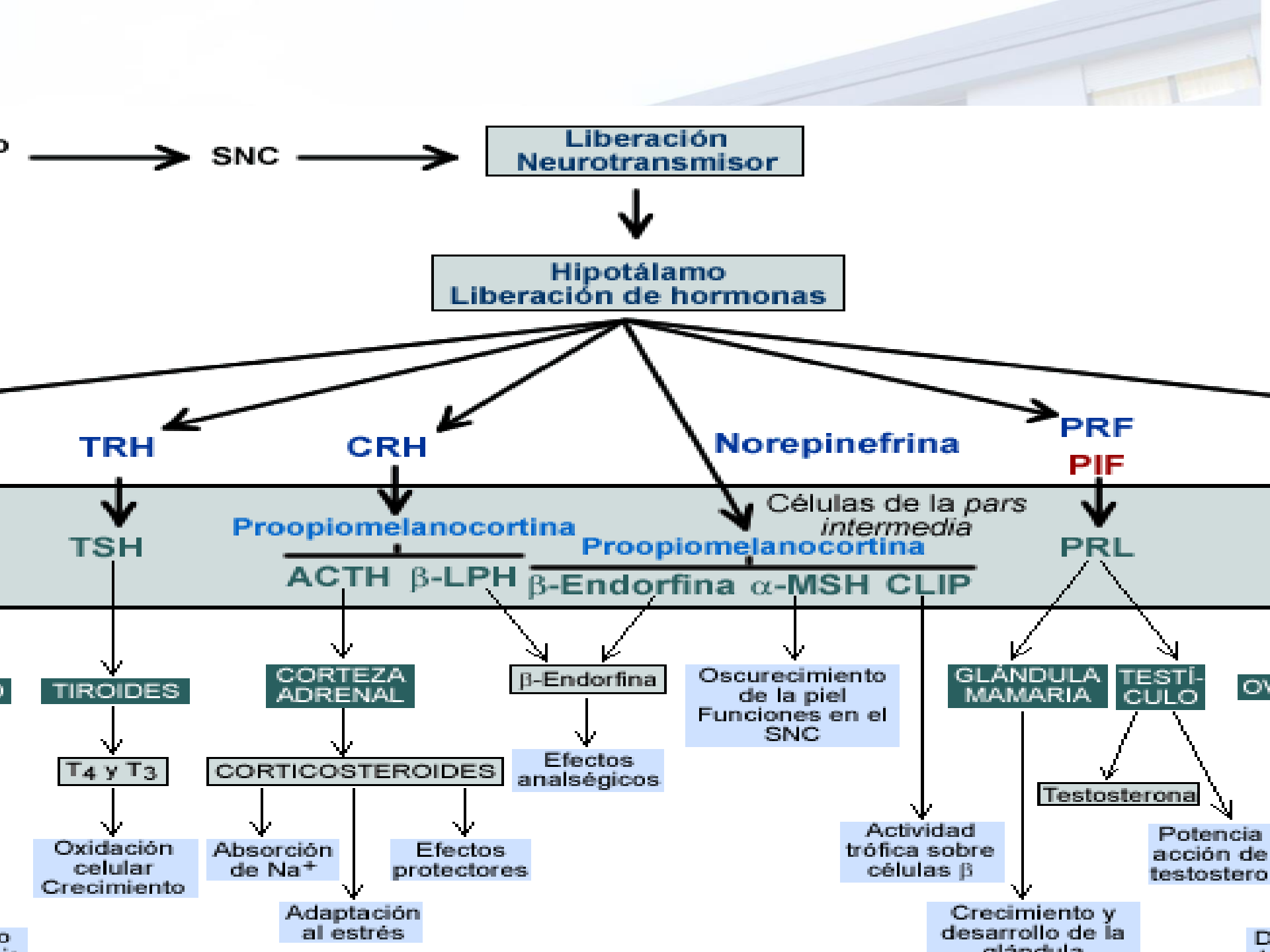












# PROOPIOMELANOCORTINA

- **POMC** es el precursor de la **MSHS** y **adrenocorticotropina (ACTH)**, así como  **$\beta$ -endorfina**. **El MSHS y ACTH se conocen colectivamente como melanocortinas**

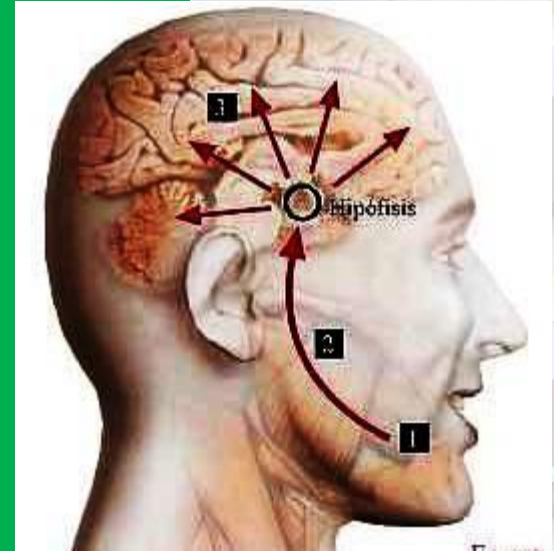
# Endorfinas

la droga natural  
de la felicidad

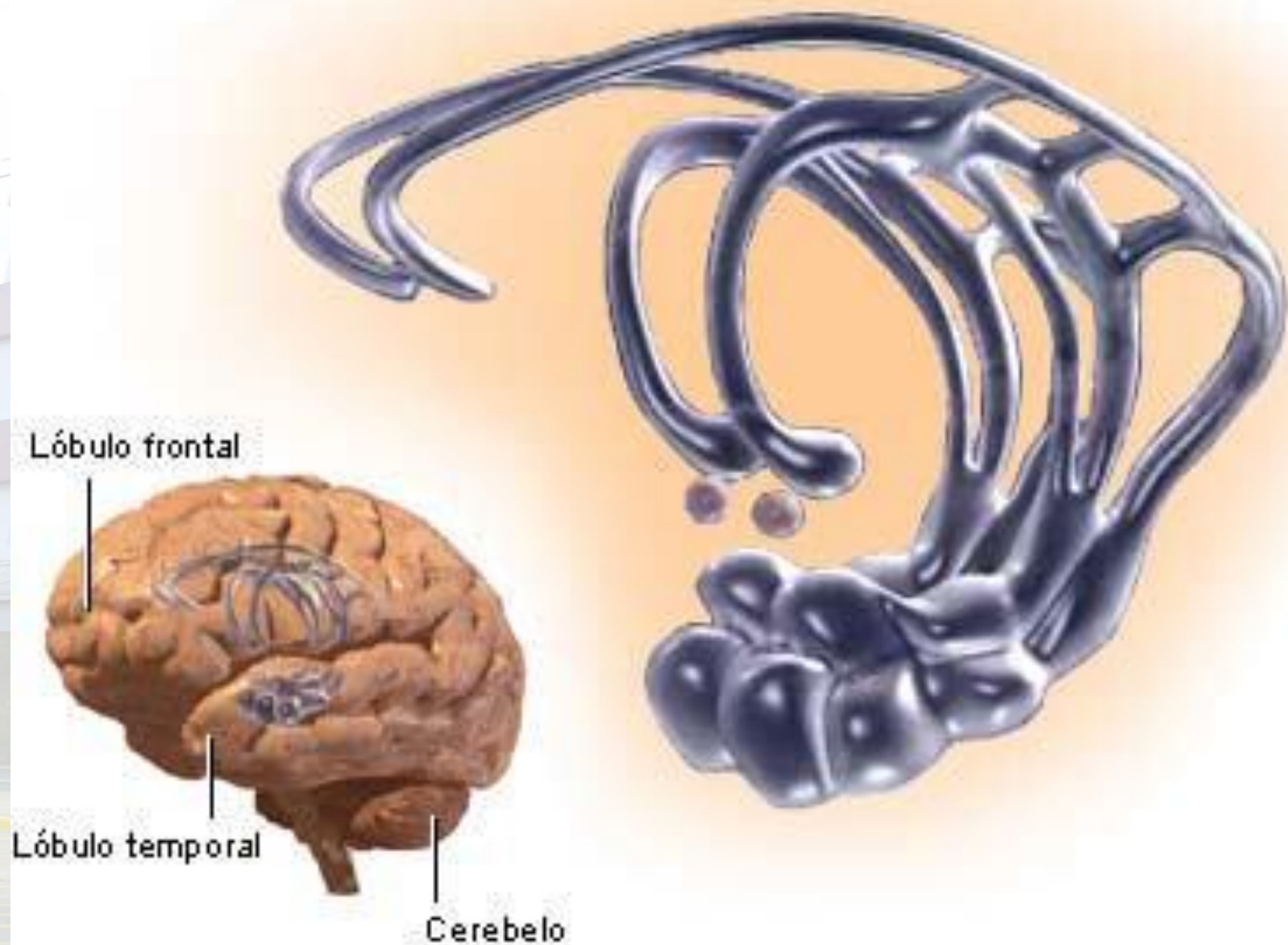


**Las endorfinas son polipéptidos largos que activan núcleos neuronales en el cerebro (hipotálamo, amígdala, tálamo y locus coeruleus). Se secretan de un único precursor que es la pro-opiomelanocortina (POMC); éste pasa por varios cortes peptídicos para formar finalmente las  $\alpha$ -,  $\beta$ -, y  $\gamma$ -endorfinas**

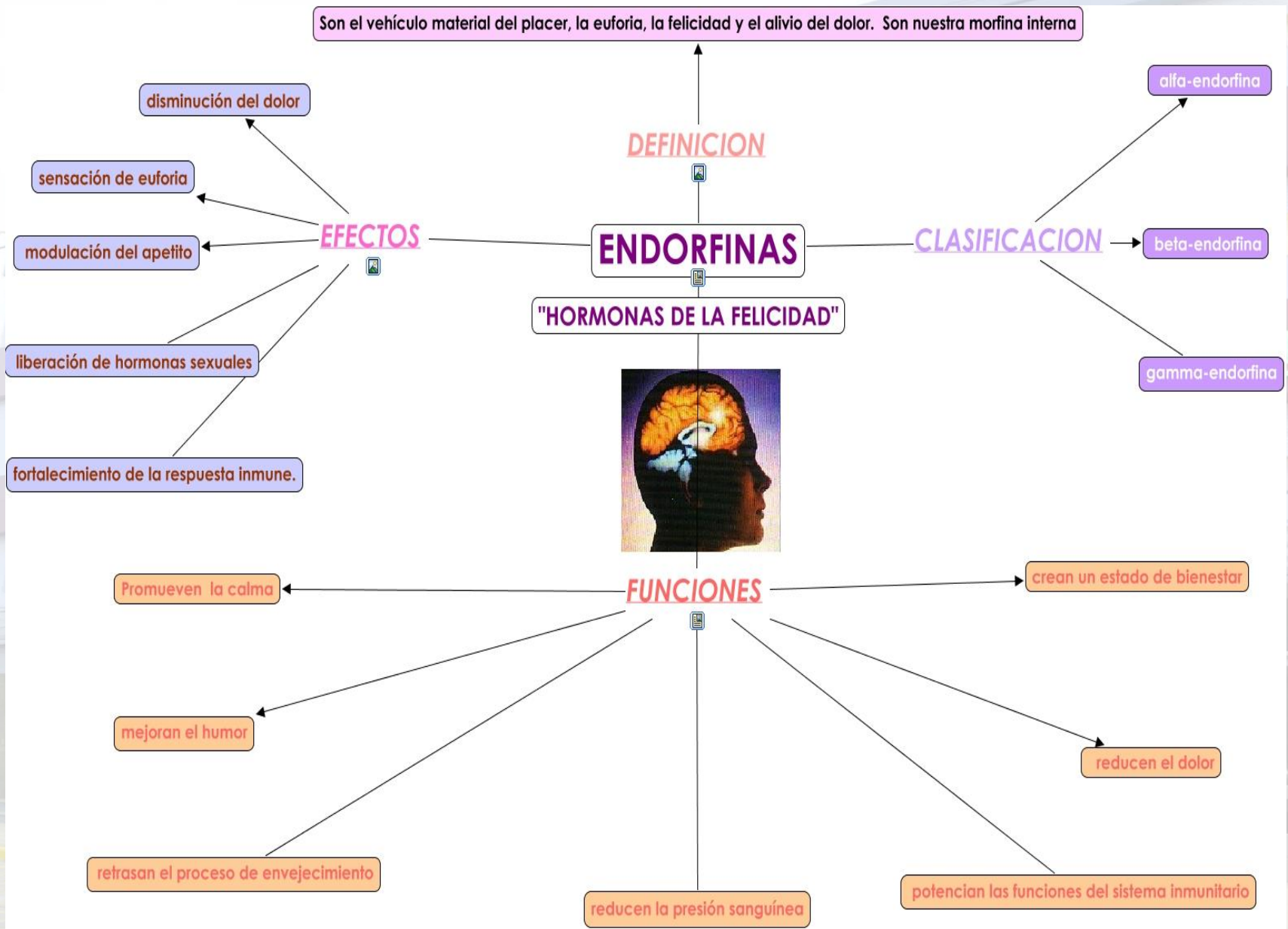
They are produced by the pituitary gland and the hypothalamus in vertebrates during exercise



# Hipocampo y fórnix (sistema límbico)







# Efectos de la marihuana en el organismo

Cuando se fuma la marihuana, el THC pasa rápidamente de los pulmones al torrente sanguíneo, que lo transporta al cerebro y a otros órganos del cuerpo.

## En los pulmones

La persona que fuma marihuana frecuentemente puede tener los mismos problemas respiratorios de los fumadores.

## En el corazón

Después de fumarla, la frecuencia cardíaca aumenta entre un 20 y un 100 por ciento. Este efecto puede durar hasta 3 horas.

## En el cerebro

Cambia la manera como llega y es procesada la información sensorial por el hipocampo.





Continuous exercise contributes to the brain's release of endorphins

Endorphins reduce the intensity of pain sensed by the brain





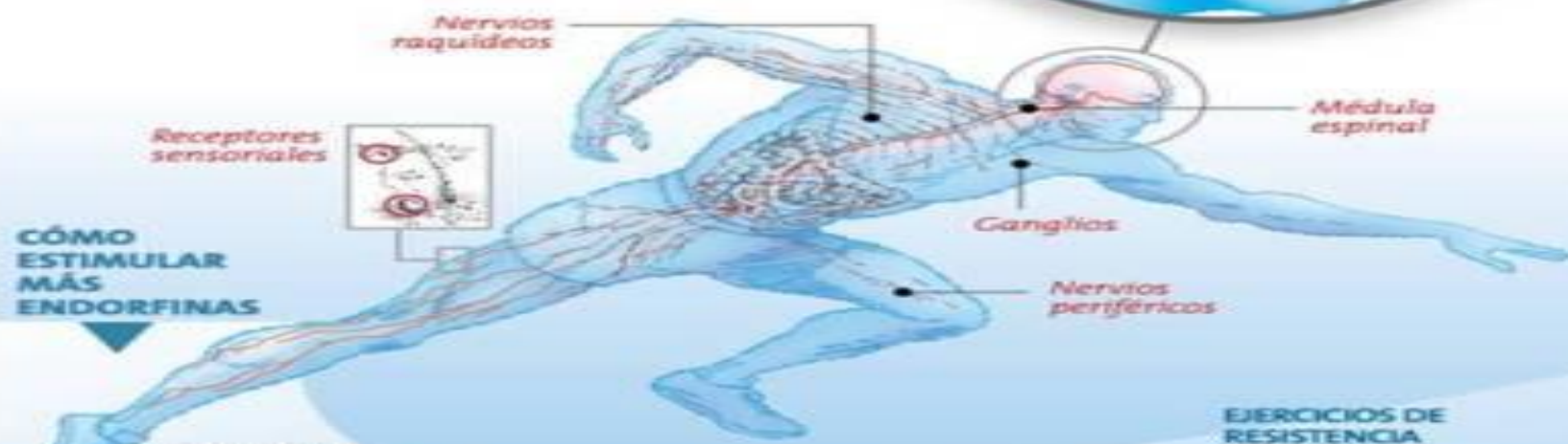
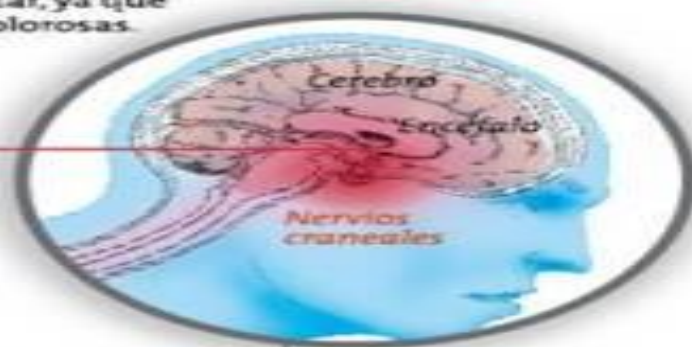
# ASÍ FUNCIONAN LAS ENDORFINAS

Las endorfinas son neurotransmisores producidos por la glándula pituitaria (sistema nervioso central) de forma natural. Son las encargadas de producir sensaciones de bienestar, ya que combaten el malestar y disminuyen las sensaciones dolorosas.

REF:  Sistema nervioso central

## Proceso de incremento de formación

- 1** Cuando el cuerpo es expuesto a un intenso ejercicio físico la **pituitaria** produce más endorfina de lo normal
- 2** El **sistema nervioso central** es el encargado de distribuir las endorfinas por todo el cuerpo a través de los nervios periféricos y la sangre.



## CÓMO ESTIMULAR MÁS ENDORFINAS

### EJERCICIOS AERÓBICOS



Jugar fútbol, tenis, vóley, hacer gimnasia, pasear en bicicleta, etc. generan endorfinas.

### MATERNIDAD



Las relaciones sexuales / Estar enamorado / Amamantar la leche materna contiene endorfinas para que el bebé se sienta feliz.

### EJERCICIOS DE RESISTENCIA



Se deberá levantar poco peso pero con muchas repeticiones y rápidamente.

# ENDORFINAS

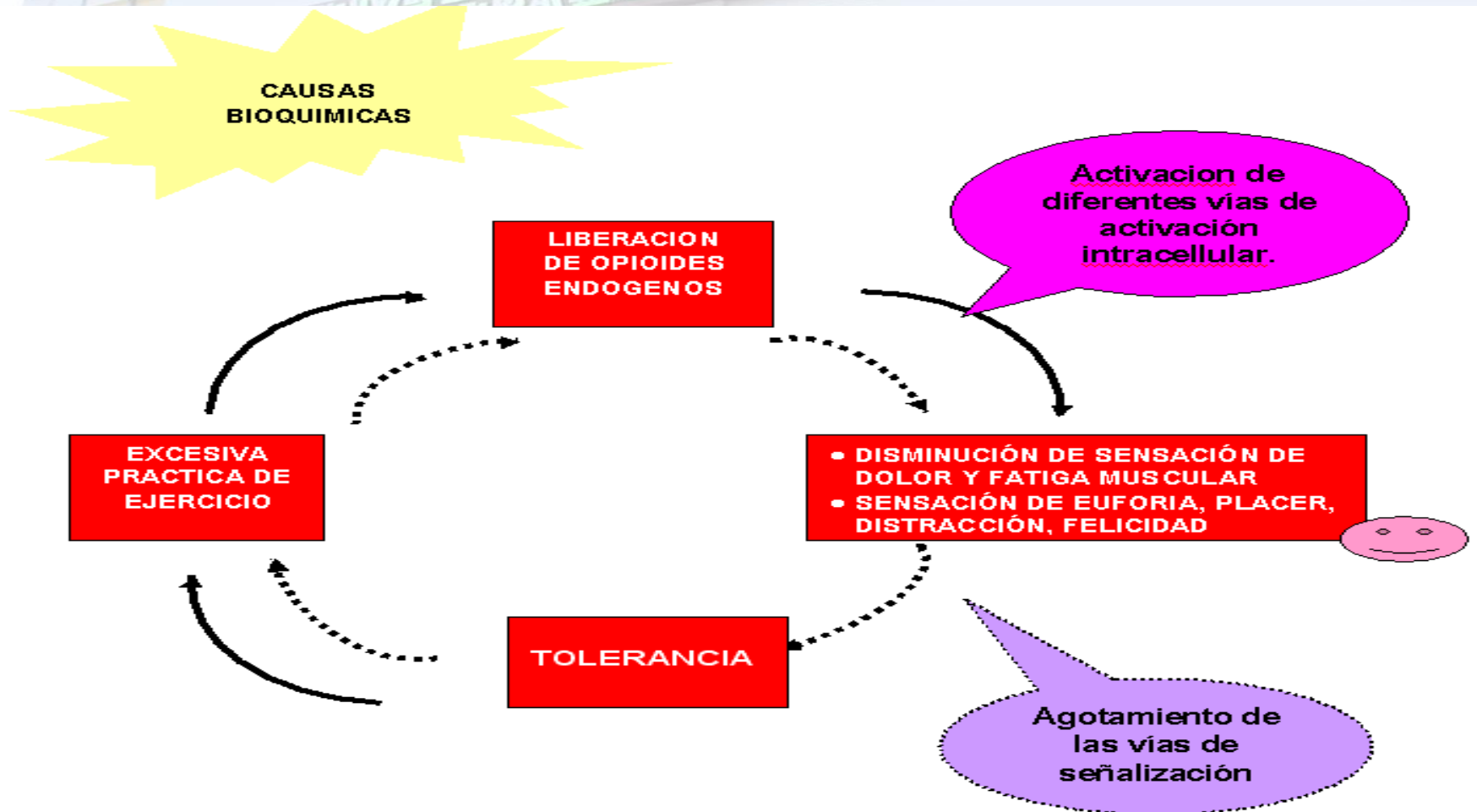


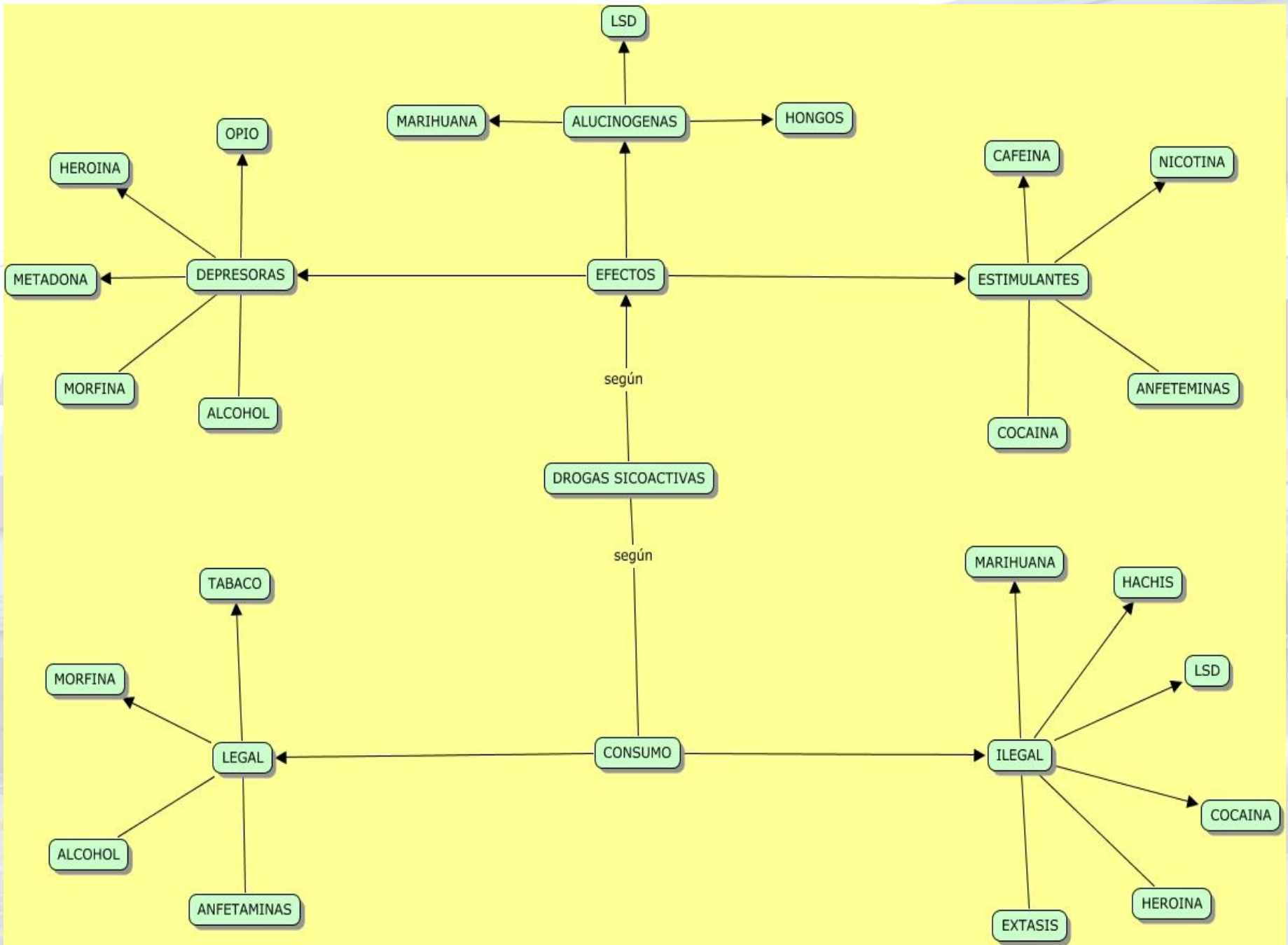
Table 1

## OPIOID RECEPTORS

Opioid Receptor Class	Effects
Mu <sub>1</sub>	Euphoria, supraspinal analgesia, confusion, dizziness, nausea, low addiction potential
Mu <sub>2</sub>	Respiratory depression, cardiovascular and gastrointestinal effects, miosis, urinary retention
Delta	Spinal analgesia, cardiovascular depression, decreased brain and myocardial oxygen demand
Kappa	Spinal analgesia, dysphoria, psychomimetic effects, feedback inhibition of endorphin system

Adapted from references 2 and 3.

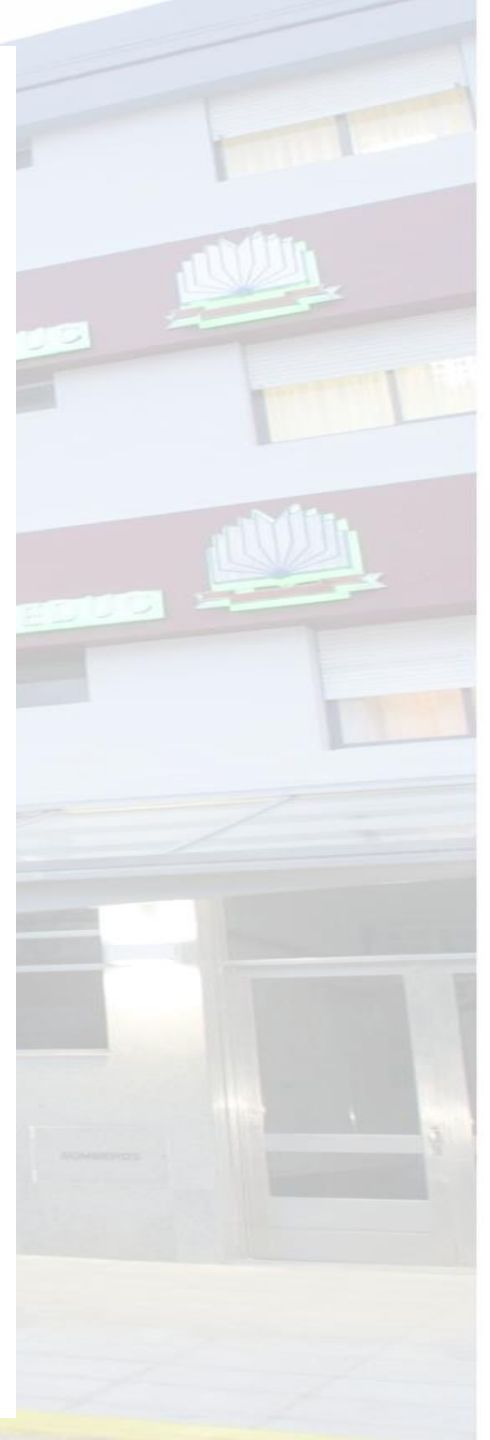




The background image shows the exterior of a multi-story hospital building. The building has a light-colored facade with a prominent red horizontal band. On this band, the name 'LANOCORTI HOSPITAL' is written in large, green, stylized letters. Above the name, there are two green logos that resemble stylized trees or plants. The building has several windows with light-colored frames. In the foreground, there is a paved area with yellow painted lines, possibly a parking lot or a drop-off/pick-up zone. The overall scene is brightly lit, suggesting daytime.

**PROOPIOME  
LANOCORTI  
NA**

*Papaver somniferum*

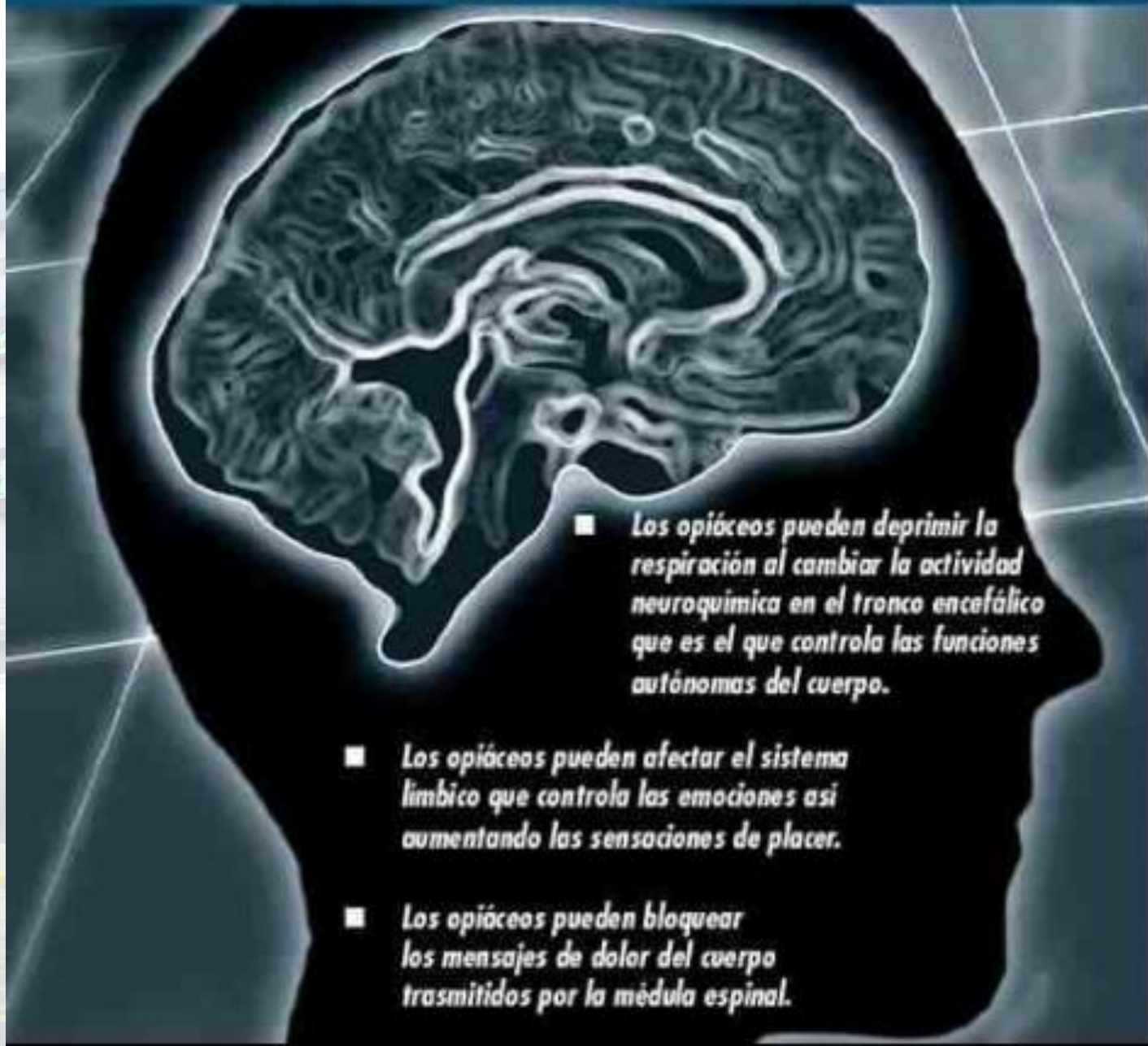








## Los opiáceos actúan sobre muchos lugares del cerebro y del sistema nervioso



- *Los opiáceos pueden deprimir la respiración al cambiar la actividad neuroquímica en el tronco encefálico que es el que controla las funciones autónomas del cuerpo.*

- *Los opiáceos pueden afectar el sistema límbico que controla las emociones así aumentando las sensaciones de placer.*

- *Los opiáceos pueden bloquear los mensajes de dolor del cuerpo transmitidos por la médula espinal.*



**SOBREENESTIMULACION OPIACIA**







# En la estación lluviosa

En esta época los resfriados y otras afecciones son más comunes.

Cada vez que prescrites cuando el JARABE BAYER DE HEROINA al presentar los primeros síntomas de la gripe, de la influenza, de la fiebre, de la tos, de la congestión de las vías respiratorias, especialmente bronquitis, de la neuritis, del dolor, del reumatismo, etc.

EL JARABE BAYER DE HEROINA, que ha sido administrado hábilmente en todos los casos de fiebre y dolor, especialmente de la gripe y de la influenza, te garantiza la cura, la calma, la tranquilidad y un sueño tranquilo y reparador completo al instante.



El JARABE BAYER DE HEROINA es el único que contiene el principio activo puro de la HEROINA, el cual es el único que produce el efecto deseado en los casos de gripe, de influenza, de fiebre, de dolor, de congestión de las vías respiratorias, etc.



# Jarabe Bayer de Heroína





# HEROÍNA

Se conoce con el nombre de opiáceos a una familia de sustancias que tienen en común su emparentamiento con el opio, bien porque derivan de él o bien porque se elaboran mediante síntesis química a partir de la propia morfina, como es el caso de la heroína.

## ◆ EFFECTOS PSICOLÓGICOS

Euforia

Sensación de bienestar

Placer

## ◆ EFFECTOS FISIOLÓGICOS

Analgesia

Náuseas y vómitos

Inhibición del apetito

98 meses





**M@M**  
MEDIORAM@NET



Table 1

## OPIOID RECEPTORS

Opioid Receptor Class	Effects
Mu <sub>1</sub>	Euphoria, supraspinal analgesia, confusion, dizziness, nausea, low addiction potential
Mu <sub>2</sub>	Respiratory depression, cardiovascular and gastrointestinal effects, miosis, urinary retention
Delta	Spinal analgesia, cardiovascular depression, decreased brain and myocardial oxygen demand
Kappa	Spinal analgesia, dysphoria, psychomimetic effects, feedback inhibition of endorphin system

Adapted from references 2 and 3.



# Regulación de los receptores hormonales

## Mecanismos de regulación de los receptores hormonales

1. **Desensibilización:** la exposición prolongada a la hormona disminuye la respuesta a esa hormona en las células.

- Mecanismo lento:

- El receptor se puede introducir a las células para disminuir la respuesta (**Endocitosis**)

- El receptor es destruido dentro de la célula.

- Ello produce “**regulación a la baja**” de los

receptores

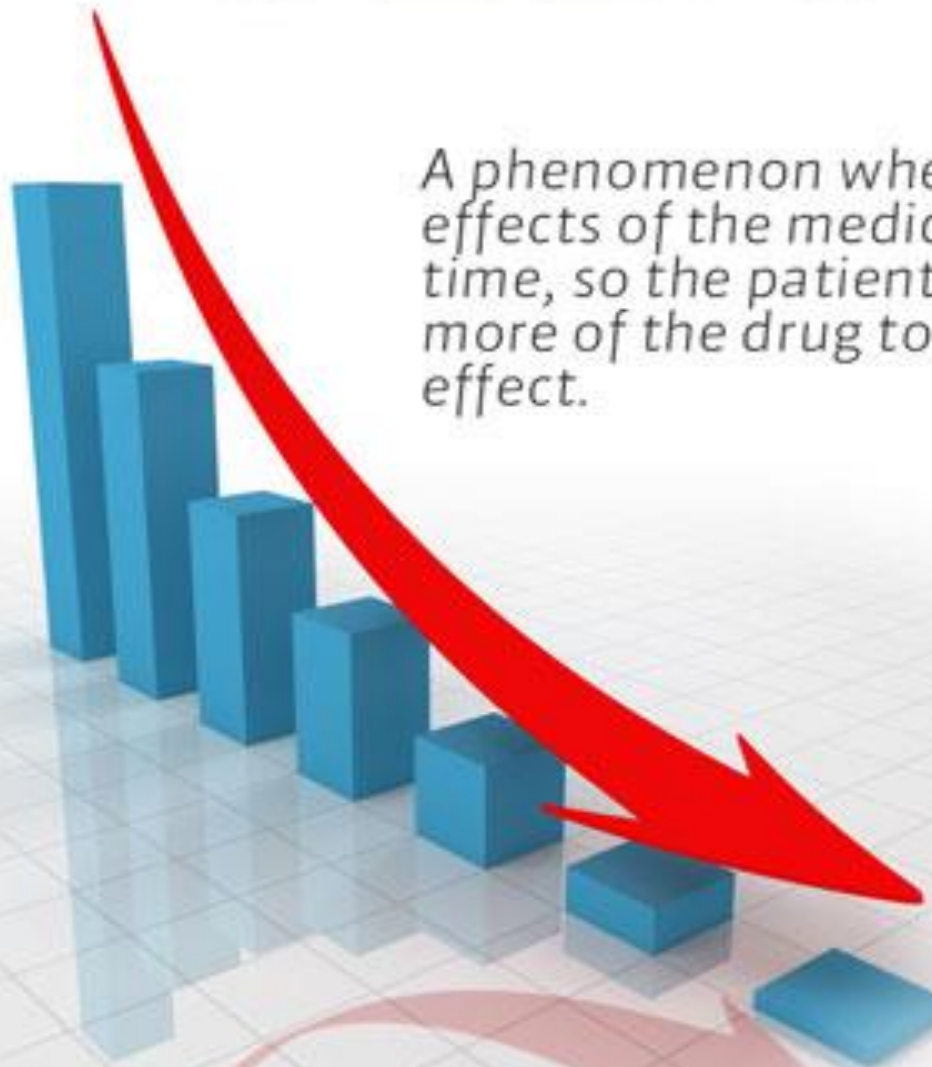
- Mecanismo rápido:

- **Desfosforilación**

2. **Regulación a la alta:** cuando la hormona es poca o efecto inducido por otra hormona en células distintas a su órgano blanco (tiroides en corazón)

# TOLERANCE

*A phenomenon where the pain relieving effects of the medication decrease over time, so the patient feels they need more of the drug to achieve the same effect.*



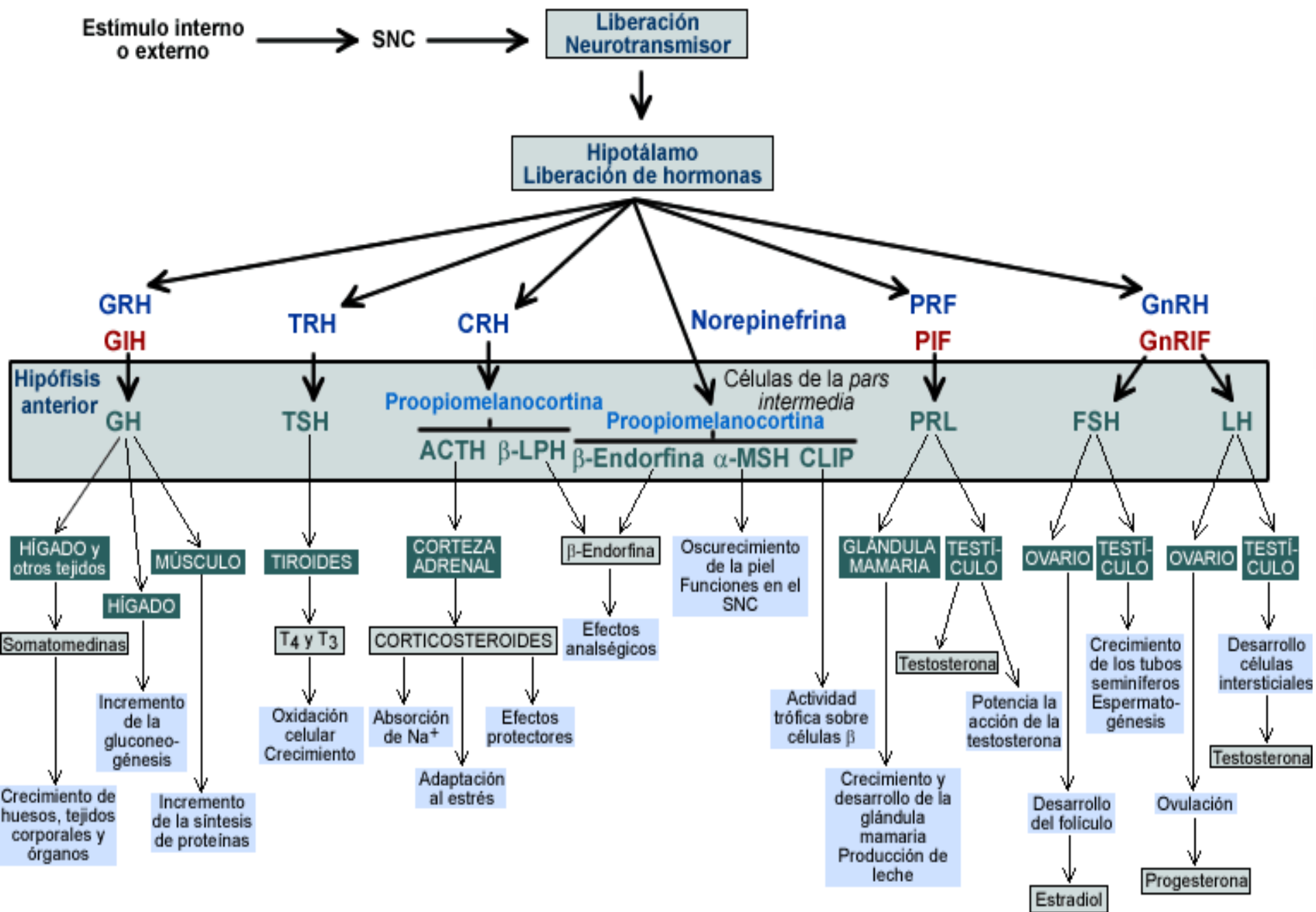
Aparato o sistema	Efectos
Aparato Respiratorio	Disminución de la frecuencia y el volumen respiratorio, alteraciones del ritmo, broncoconstricción ligera
Aparato circulatorio	Hipotensión, bradicardia
Sistema nervioso	Euforia, depresión generalizada especialmente la respiratoria, somnolencia, miosis, disminución de la coordinación muscular, mielopatía, neuropatía periférica y pleixitis no traumática
Aparato digestivo	En la cavidad oral es frecuente la aparición de caries, periodontitis, pérdida de piezas dentarias, gingivitis, glositis; en el esófago, estómago y duodeno pueden aparecer várices esofágicas y úlceras, disminución de secreciones digestivas, estreñimiento y aumento de la presión en las vías biliares
Sistema hematopoyético	Suele encontrarse eritrocitosis con reticulocitosis, leucocitosis, trombocitopenia, púrpura tronbocitopénica idiopática.
Aparato genitourinario	Aumento de la fuerza contráctil de la vejiga y sus esfinteres, disminución del flujo de la orina, disminución de la testosterona, impotencia, disminución de la producción de espermatozoides, inhibición de la ovulación y la menstruación.
Sistema autonómico	Por privación: insomnio, sudoración, náuseas, piel de gallina, rinorrea, escalofríos.

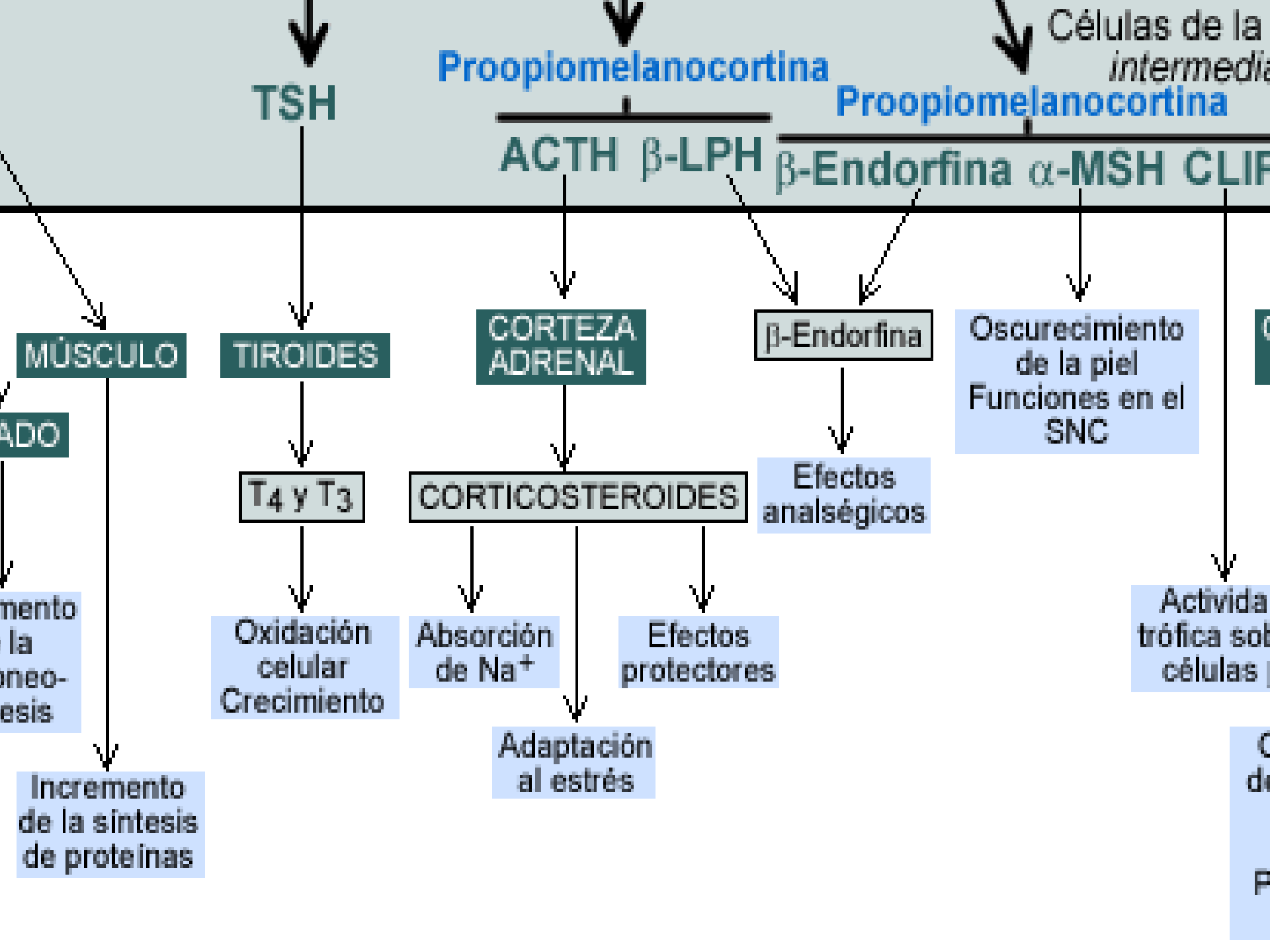


# MUERTE POR SOBREDOSIS DE OPIACIOS









# ACTH

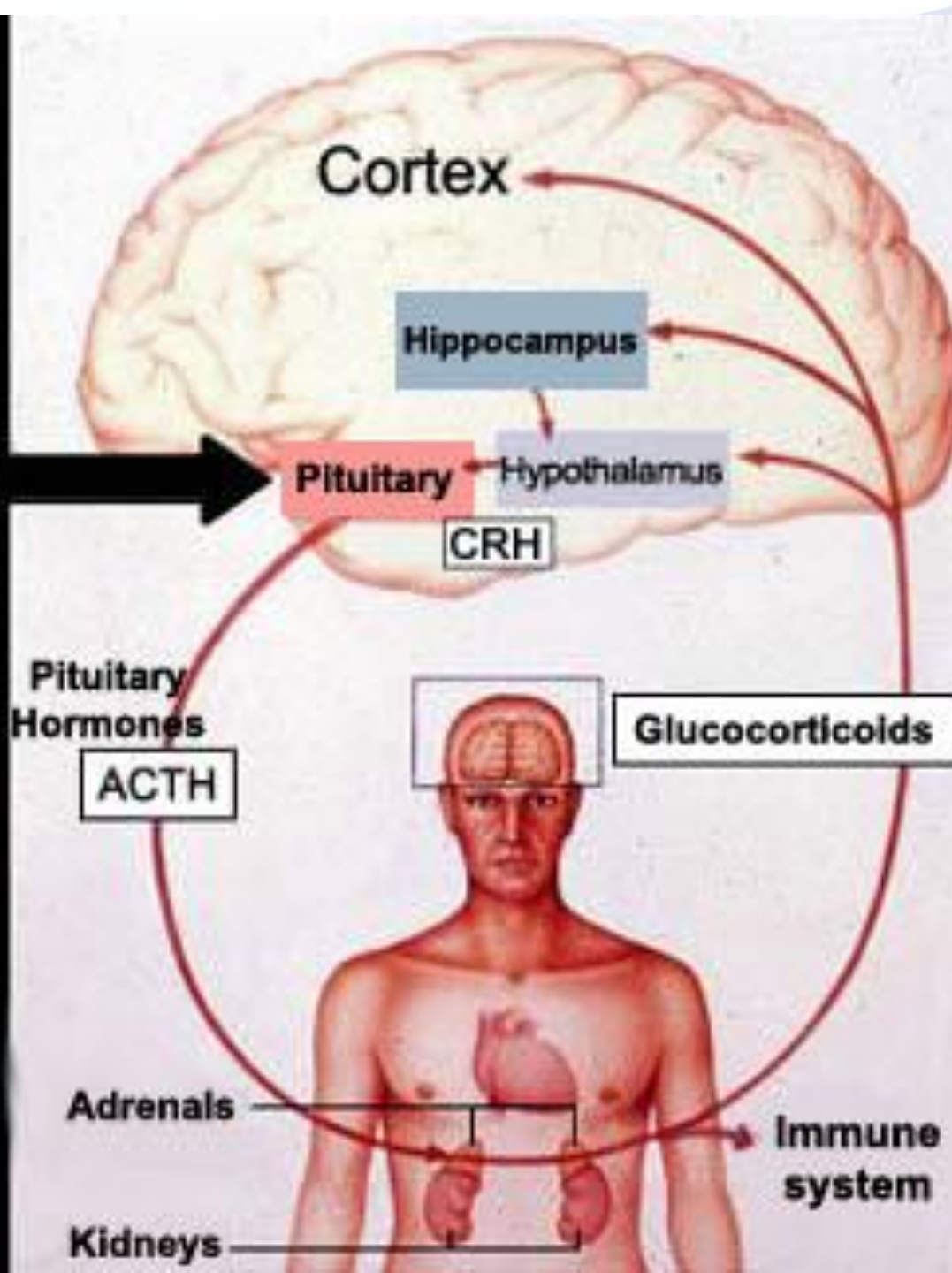
- La hormona adrenocorticotrófica es un péptido de 39 aminoácidos secretado desde la hipófisis (**proopiomelanocortina**), que contiene, ACTH, la hormona melanocito estimulante, la hormona lipotrófica y beta endorfina.
- La ACTH ejerce su acción sobre la corteza suprarrenal. Estimula la síntesis de esteroides suprarrenales especialmente glucocorticoides y andrógenos. Tiene además un efecto trófico sobre el tejido de la corteza adrenal.

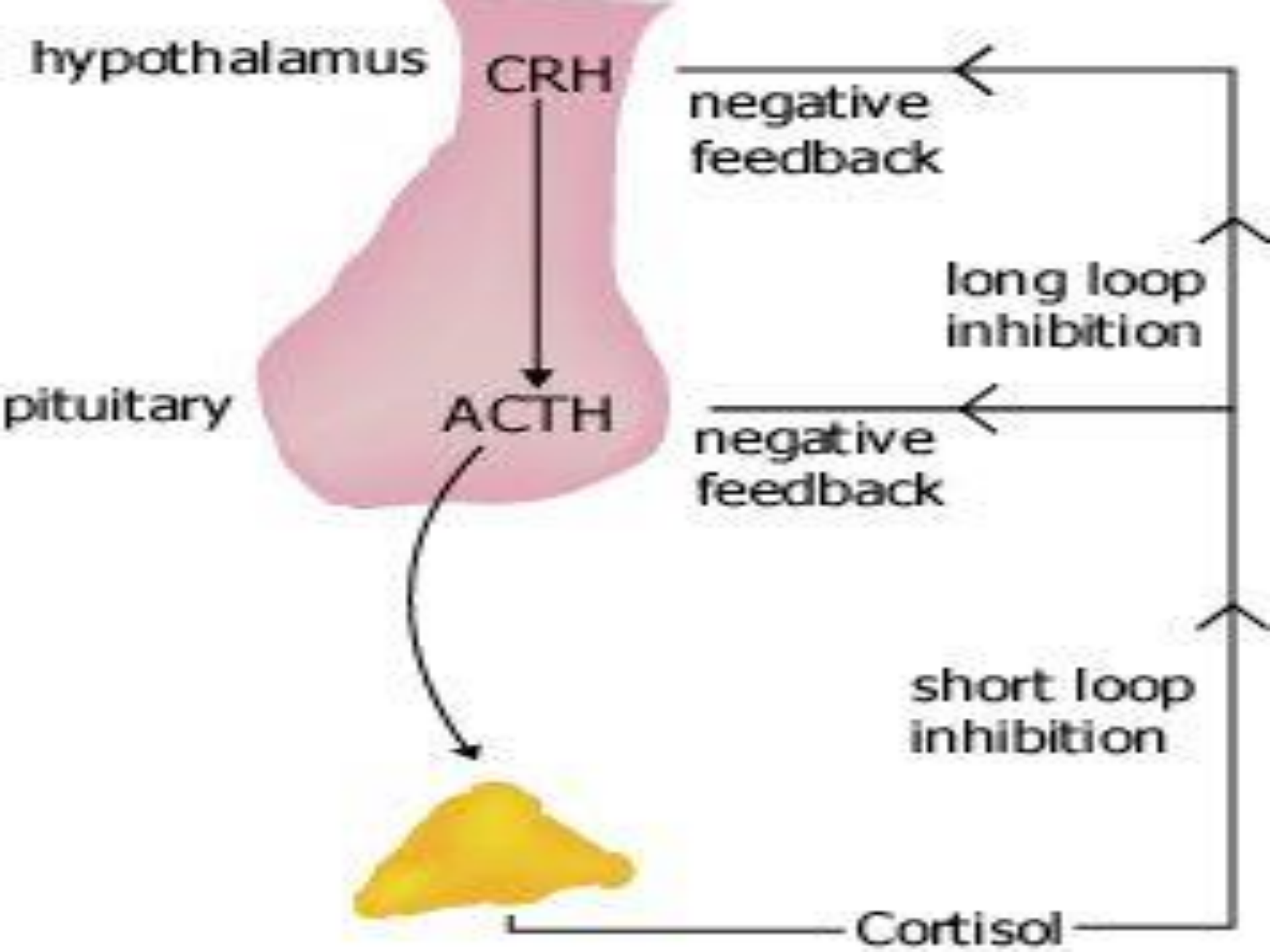


# Regulación

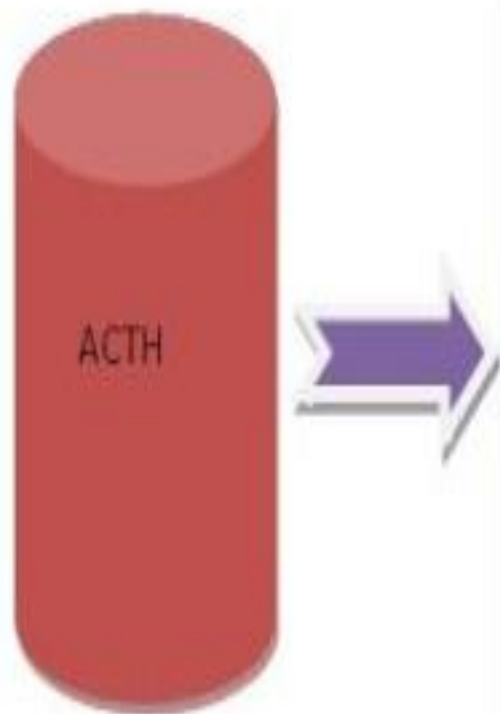
- **La regulación de la secreción de ACTH depende de múltiples estímulos:**
  - **El CRH de origen hipotalámico estimula su producción.**
  - **Este a su vez es regulado por factores dependientes del sistema nervioso central como por ejemplo el estrés.**
  - **A su vez el cortisol ejerce un feed-back negativo directamente a nivel hipofisiario y a nivel hipotalámico.**
  - **La vasopresina parece tener también un poder secretagogo sobre CRH.**
  - **Ritmo circadiano, regulado por los ciclos luz-oscuridad.**
  - **La concentración de ACTH está en su punto más bajo alrededor de medianoche y aumenta progresivamente hasta alcanzar un peak matinal declinando después lentamente.**
  - **Tiene un ritmo relativamente inverso al de secreción de GH. El estrés inducido por el dolor, temor, fiebre e hipoglicemia también son estimulantes de la secreción de ACTH y pueden usarse desde el punto de vista clínico para evaluar reserva de ACTH.**

**Stress**









Crecimiento celular e hiperplasia.

Inductora en la síntesis de esteroides adrenales; glucocorticoides, mineralocorticoides y corticoesteroides sexuales.

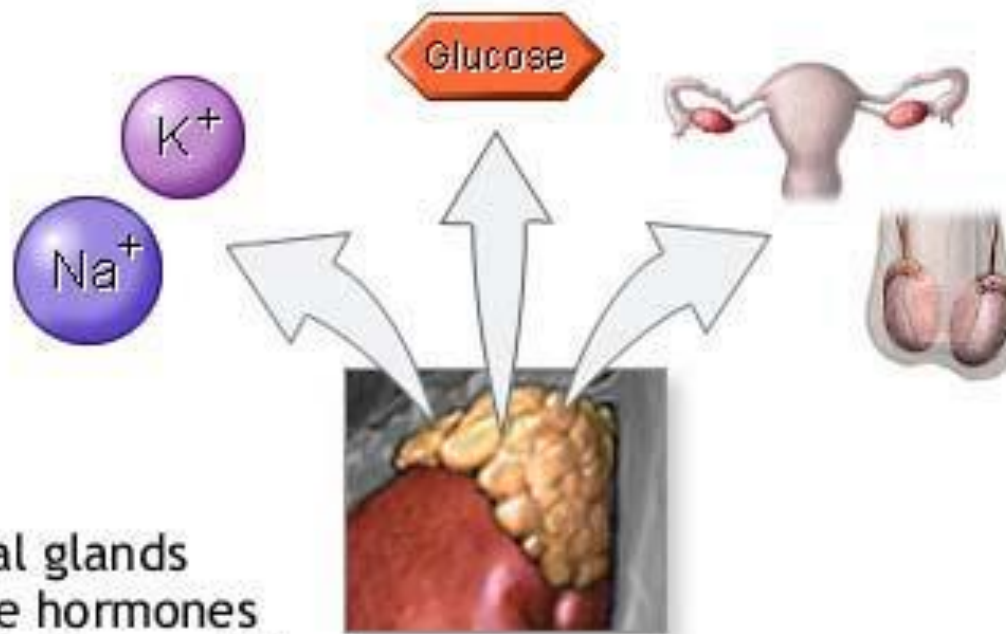
Promueve la lipólisis de los tejidos grasos.

Producción de insulina y movilización de las grasas.

Estimula la hormona del crecimiento, promueve el transporte de aminoácidos y glucosa a los músculos.

Pigmentar la piel aunque con menos capacidad que la MSH.

# SUPRARENALES

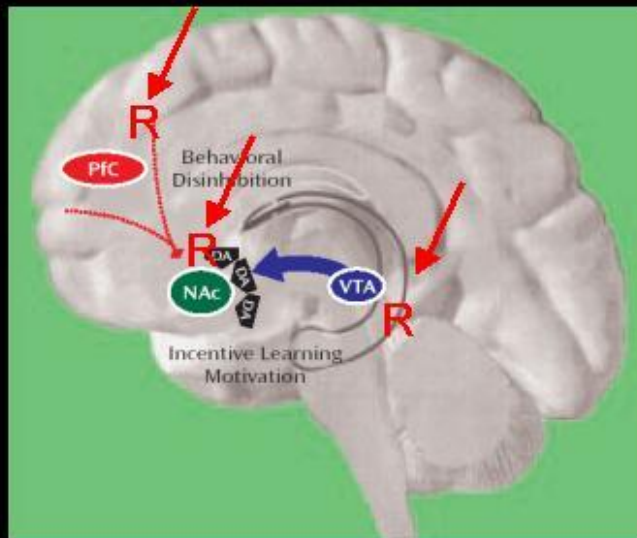


Adrenal glands secrete hormones which help regulate chemical balance, regulate metabolism and supplement other glands

# Feed back negativo

## Cortisol / Corticosterona

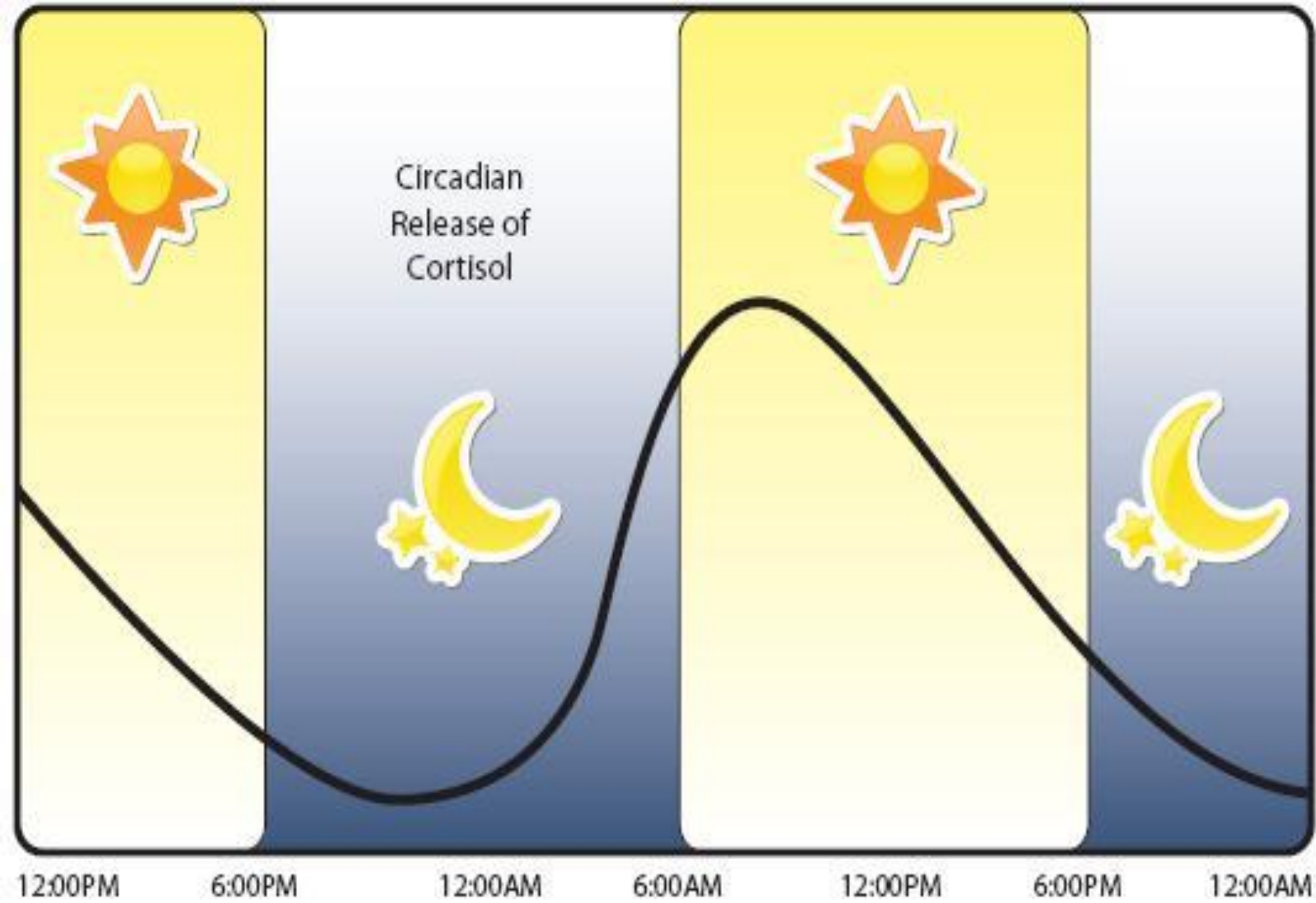
- Se han descrito receptores de corticosterona situados sobre las neuronas dopaminérgicas en diversas regiones del sistema mesocorticolímbico

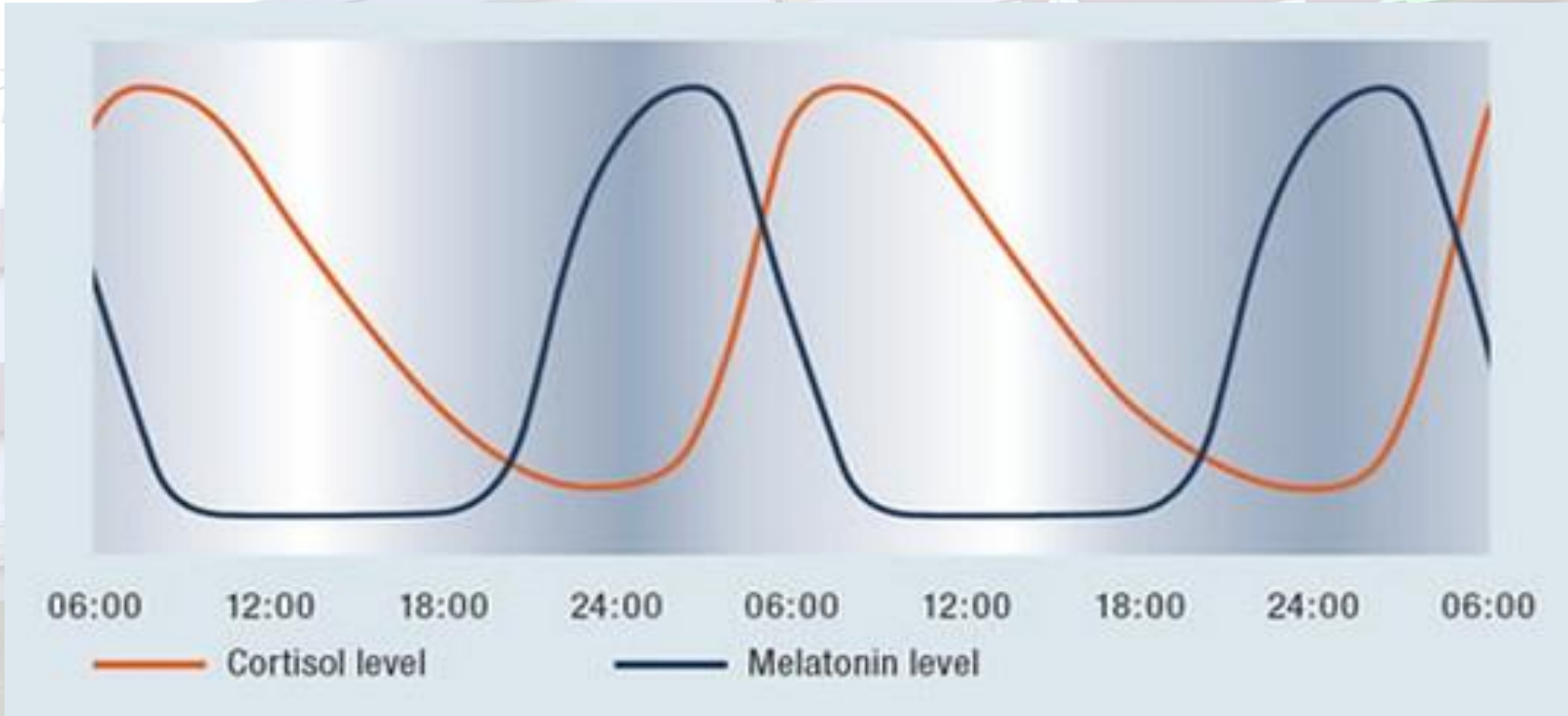


Vulnerabilidad

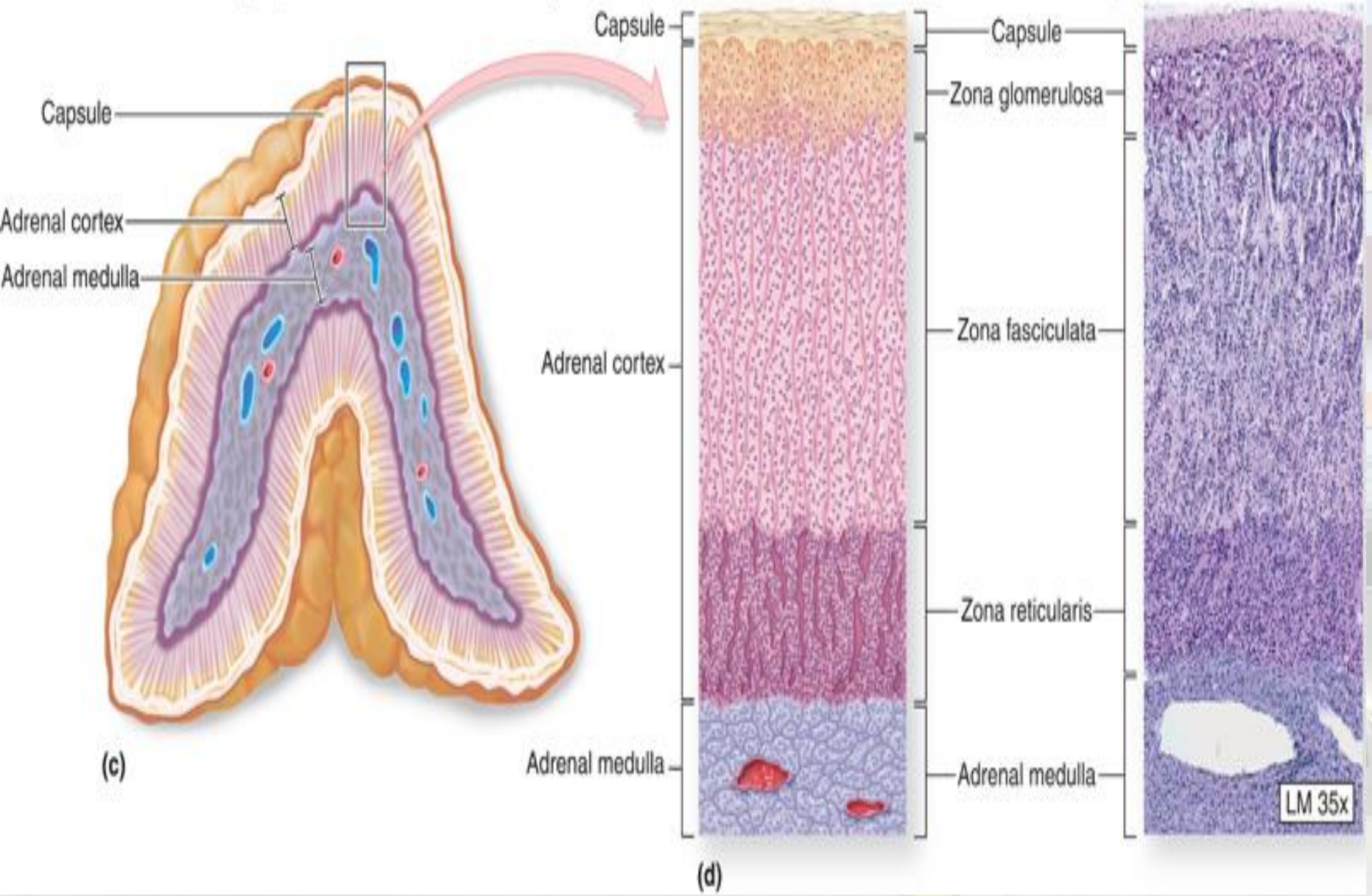


Circadian  
Release of  
Cortisol





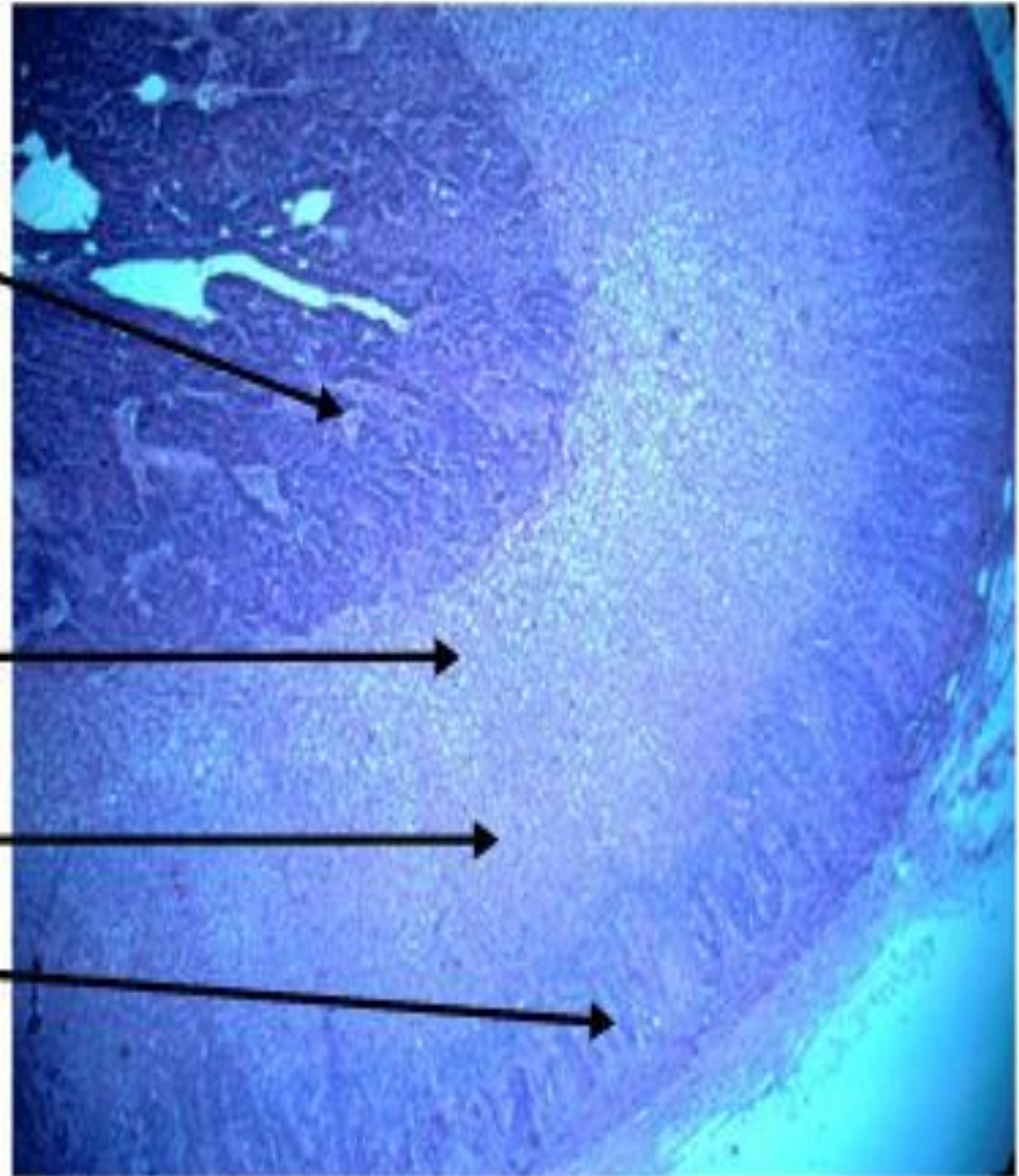
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.





Médula adrenal -  
• Noradrenalina  
• Adrenalina

Corteza adrenal -  
Zona reticular:  
• *Esteroides sexuales*  
Zona fasciculada:  
• *Glucocorticoides*  
Zona glomerulosa:  
• *Mineralocorticoides*



## Funciones:

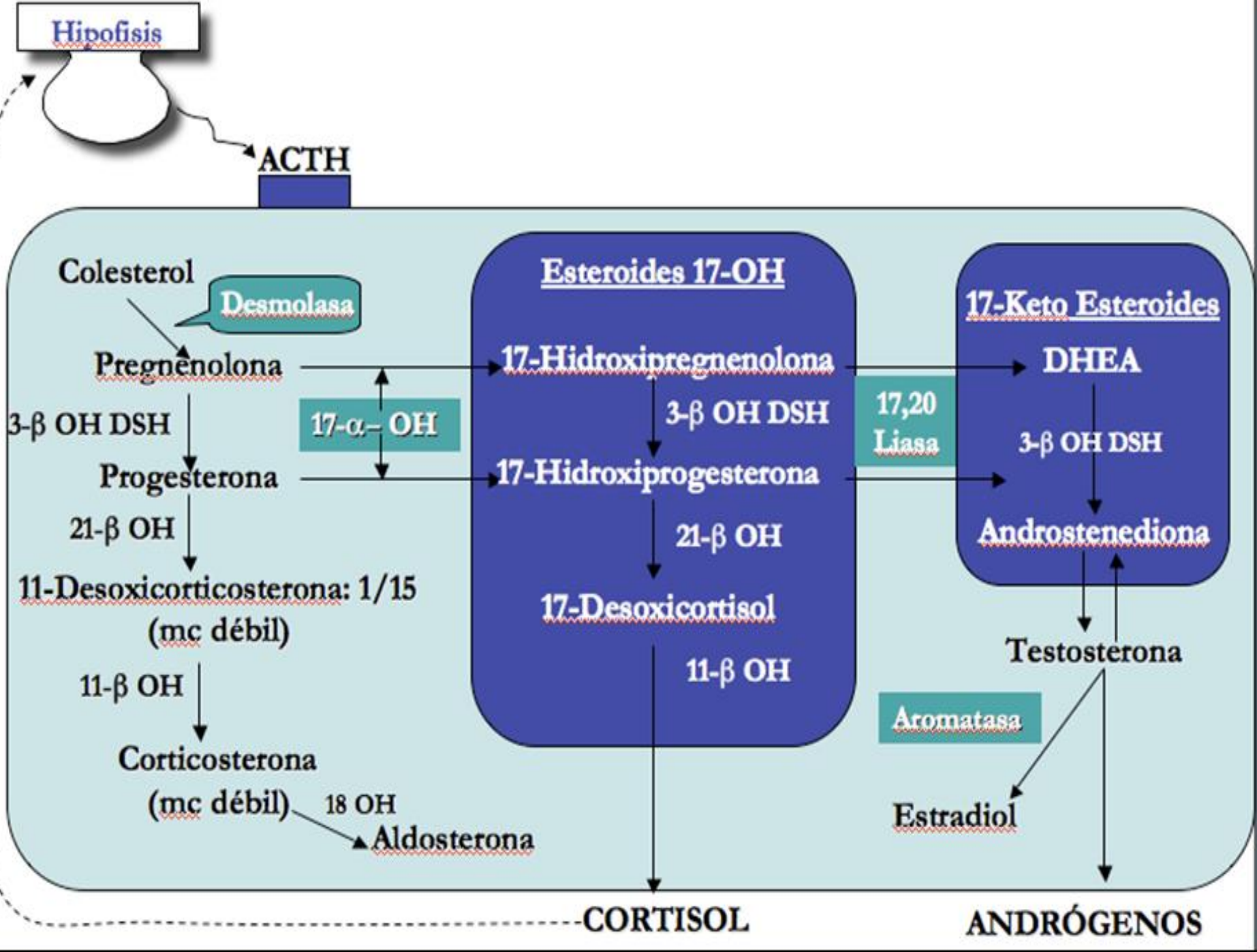
### Médula

- Mineralocorticoides ◊ Aldosterona:
  - A nivel de los túbulos renales aumenta la reabsorción del sodio
  - Inhibe el nivel de sodio excretado en la orina, manteniendo el volumen y la presión sanguínea.
  - Estimula absorción de Na y secreción de potasio en el tubo distal y colector del Riñón ◊ mecanismo renina-angiotensina y mecanismo de la regulación del K<sup>+</sup>.
- Glucocorticoides
  - Cortisol: controla el metabolismo de las grasas, proteínas y carbohidratos.
  - Corticosterona: junto con el cortisol, suprime las reacciones inflamatorias del cuerpo y también afecta al sistema inmunológico.
  -
- Adrenalina (epinefrina):
  - aumenta la frecuencia y la fuerza de las contracciones del corazón
  - facilita el flujo de sangre a los músculos y al cerebro
  - causa relajación del músculo liso
  - ayuda a convertir el glicógeno en glucosa en el hígado.

### Corteza

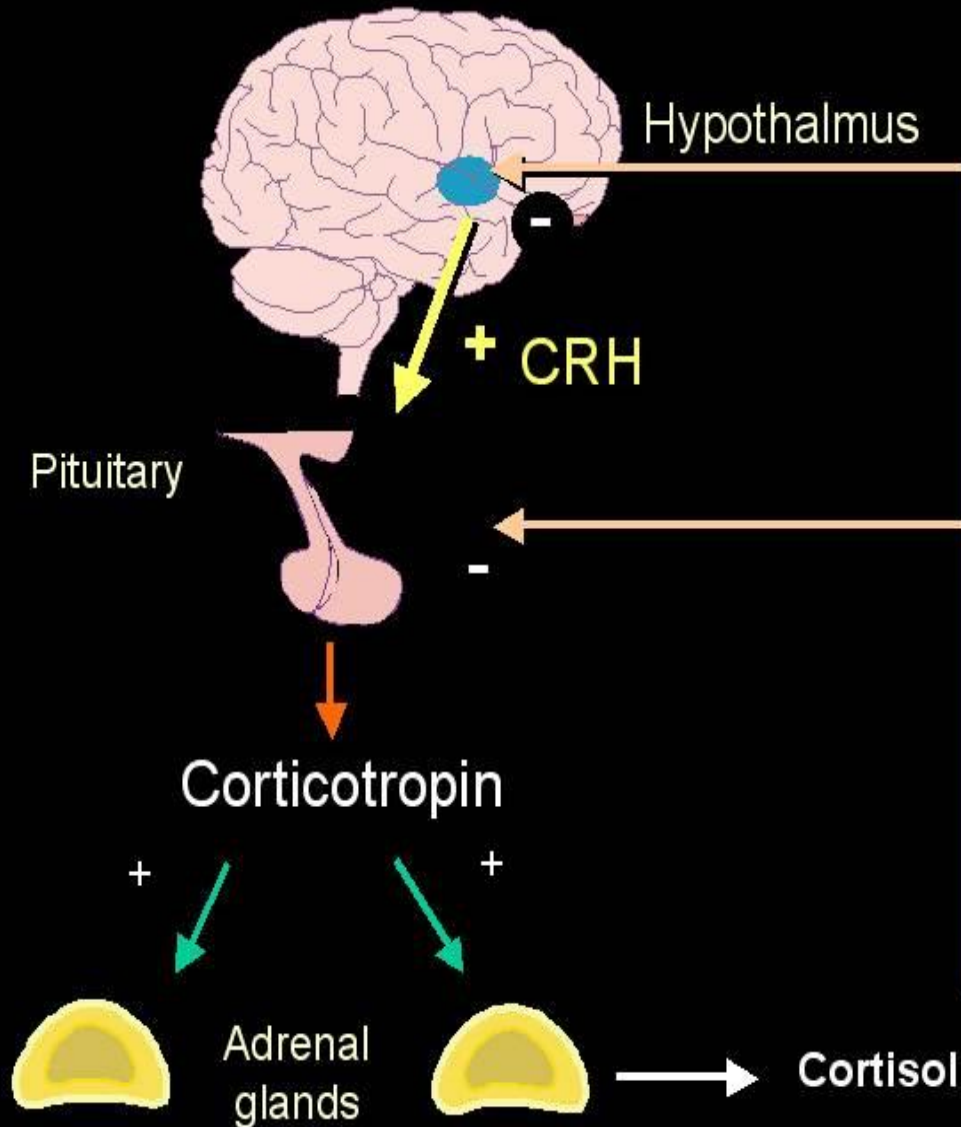
- Noradrenalina (norepinefrina):
  - poco efecto en el músculo liso, en el proceso metabólico y en el gasto cardiaco
  - efectos vasoconstrictores fuertes, aumentando la presión sanguínea.







# Glucocorticoids

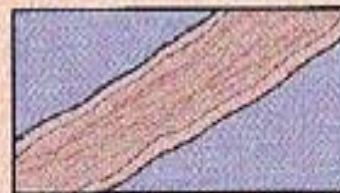


- ↓  $\text{Ca}^{2+}$  absorption from intestine
- ↑ Renal  $\text{Ca}^{2+}$  excretion
- ↑ Osteoclastic bone resorption and ↓ bone formation
- ↑ PTH and ↓ gonadal steroids

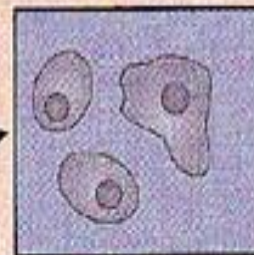


Decrease bone formation,  
increase bone resorption

Maintain muscle  
function, decrease  
muscle mass



Decrease  
connective tissue

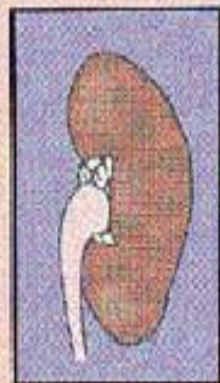


Inhibit inflammatory  
and immune responses

**Cortisol**



Modulate emotional  
tone, wakefulness



Increase glomerular  
filtration and free  
water clearance



Facilitate maturation  
of the fetus



Maintain cardiac  
output, increase  
arteriolar tone, decrease  
endothelial permeability

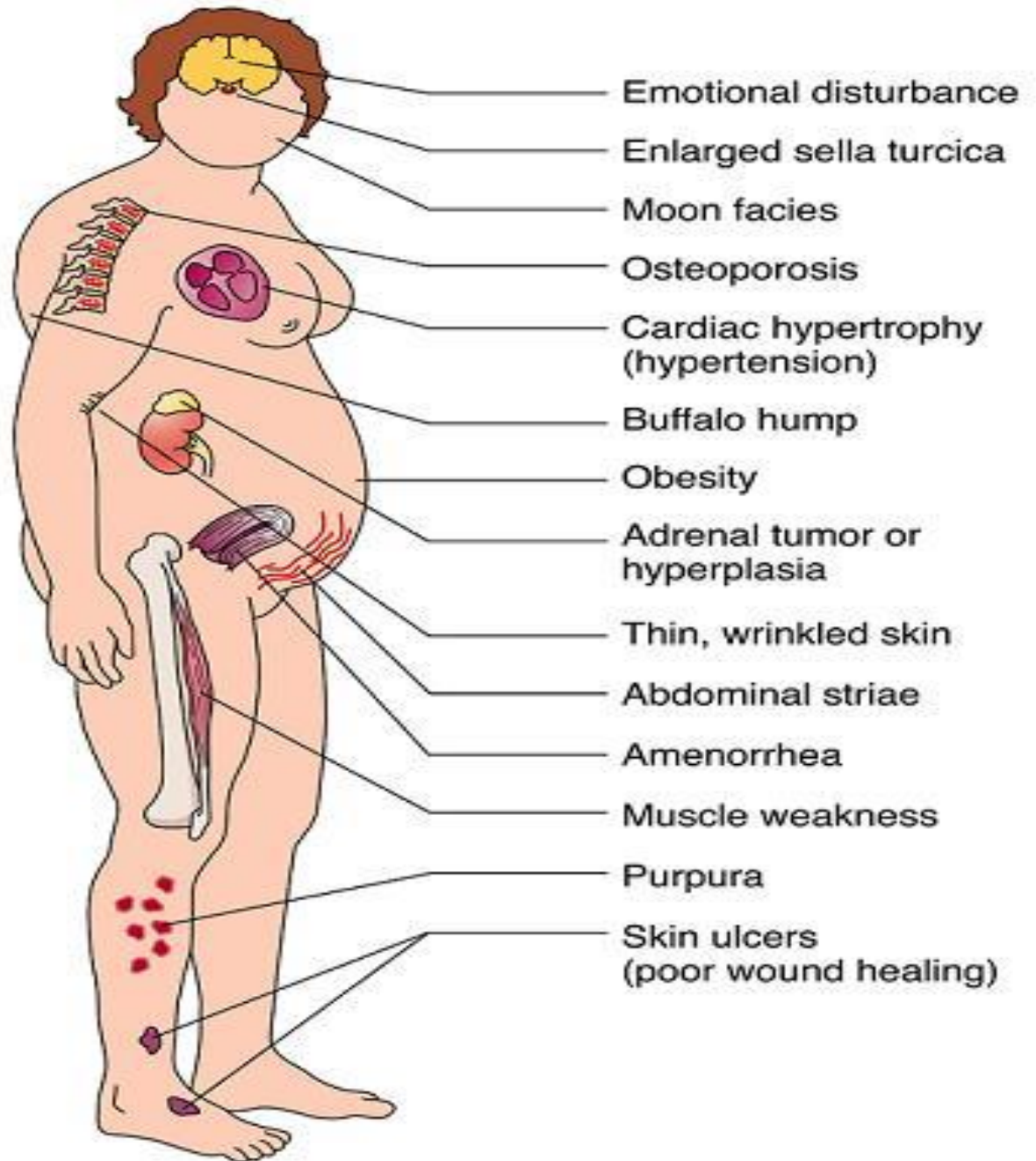


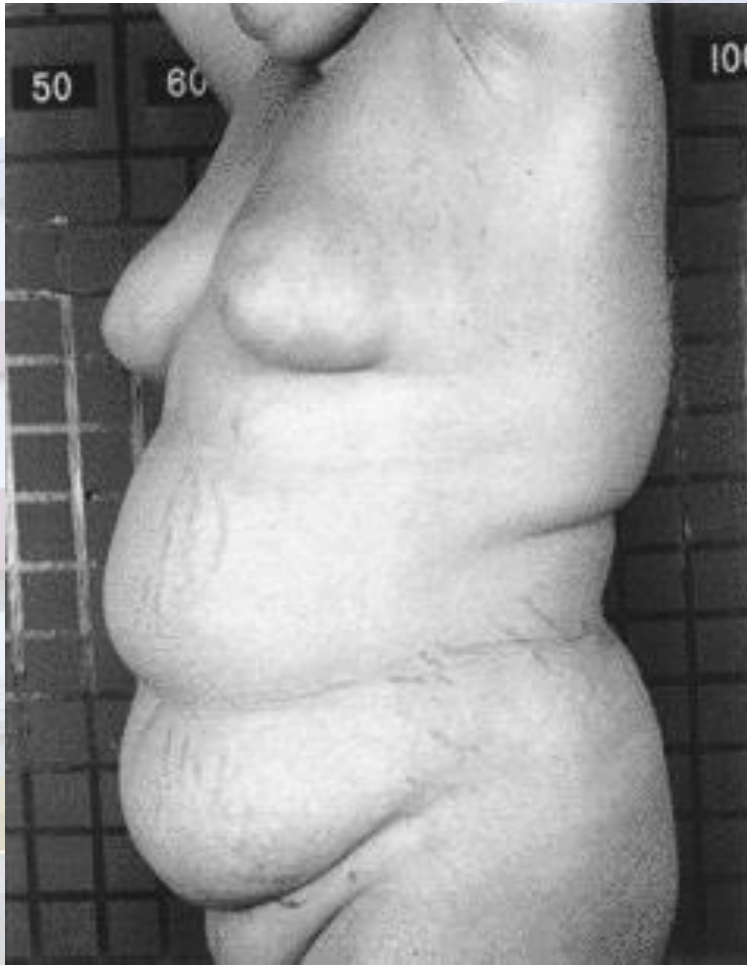
# Hipercorticismo





# • Cushing





equimose

pele fina

braços e pernas finas



osteoporose

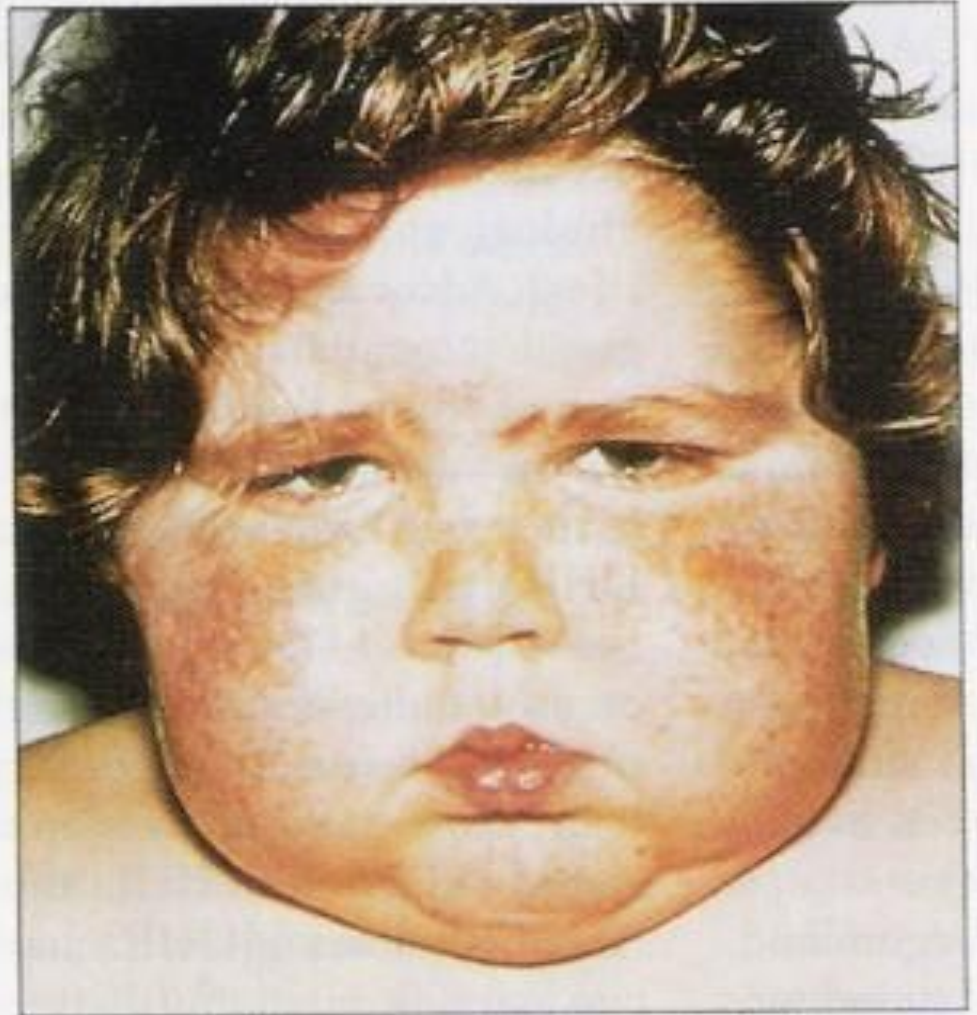
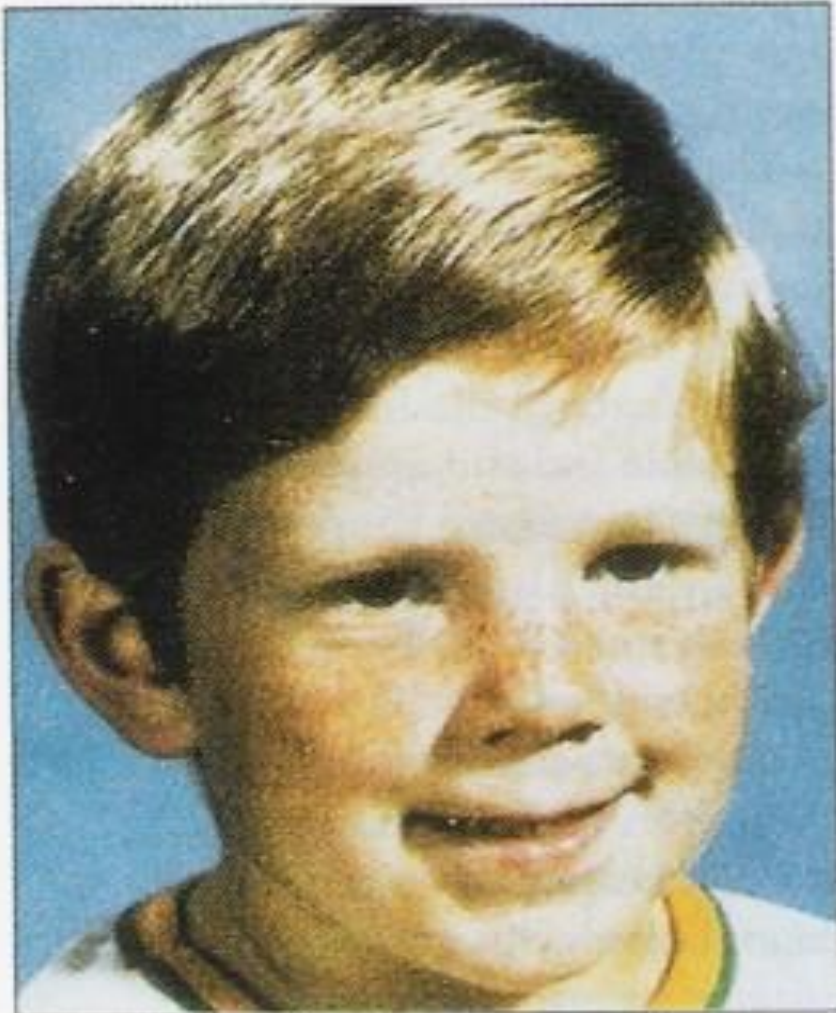


Dificuldade de cicatrização



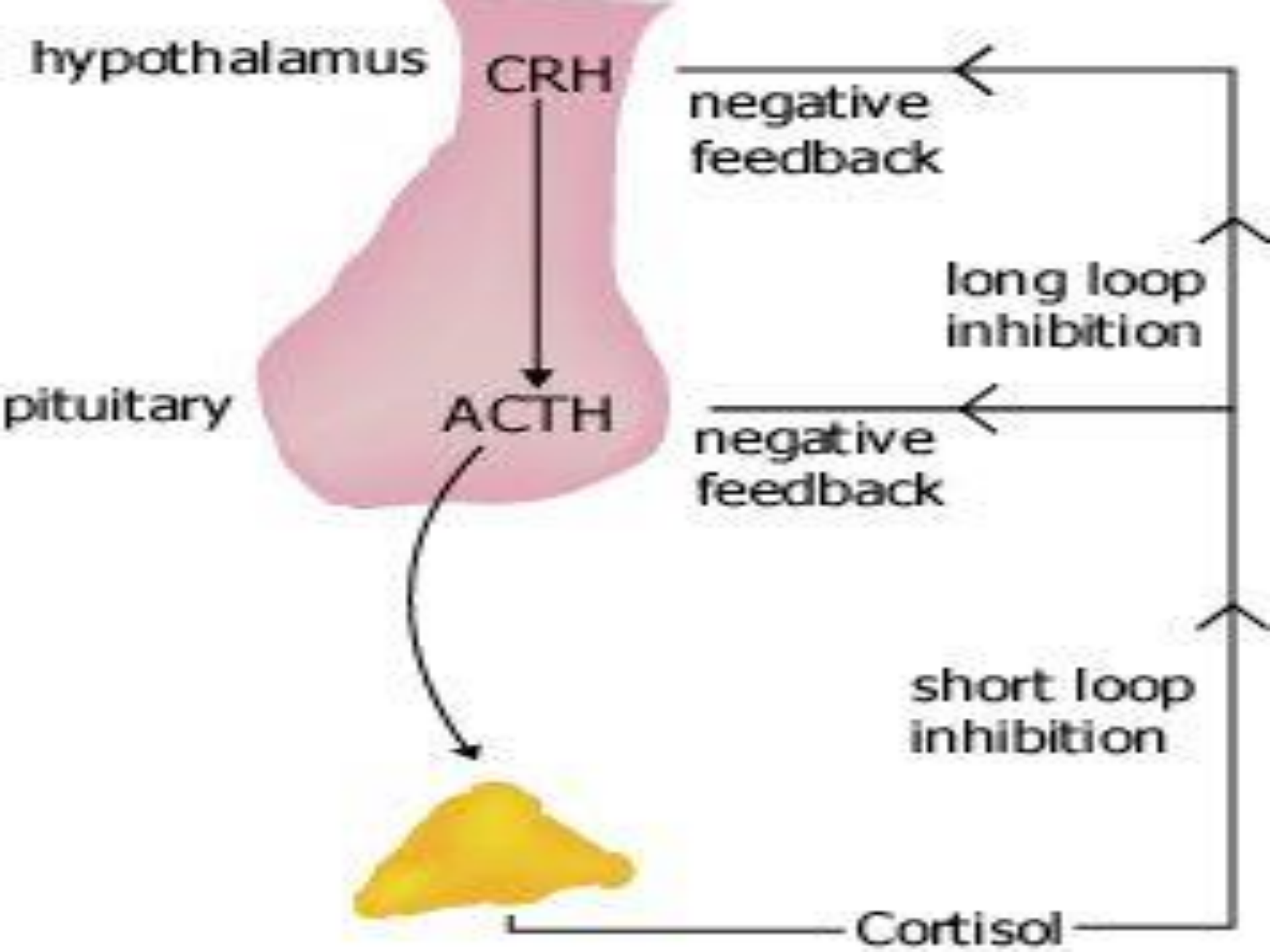


# Cushing



The image shows the exterior of a multi-story building, identified as Hospital Escuela Americana. The building has a light-colored facade with a prominent red horizontal band. On this band, the name 'HOSPITAL ESCUELA AMERICANA' is written in large, green, illuminated letters. Above this, in smaller green letters, is 'UNIVERSIDAD AMERICANA' and 'VENEZUELA'. There are two logos on the red band, each depicting an open book. The ground floor features a covered entrance with glass doors and windows, supported by white columns. A yellow curb is visible in the foreground. The overall scene is brightly lit, suggesting daytime.

# INSUFICIENCIA SUPRARENAL





## Diagnóstico de insuficiencia suprarrenal

Cortisol sérico basal y cortisoluria de 24 horas: en general no son suficientes, a menos que sean indetectables o muy bajos

Prueba corta de estimulación con ACTH (250 µg ev): cortisol a 0 y 30 min

Incremento 220 nmol/l (= 8 µg/dl) sobre basal

Cortisol basal > 275 nmol/l

Cortisol a los 30 min > 600 nmol/l (= 22 µg/dl)

Puede existir respuesta (aunque raramente completa) en casos de déficit de ACTH, lo que no ocurre si el déficit es suprarrenal

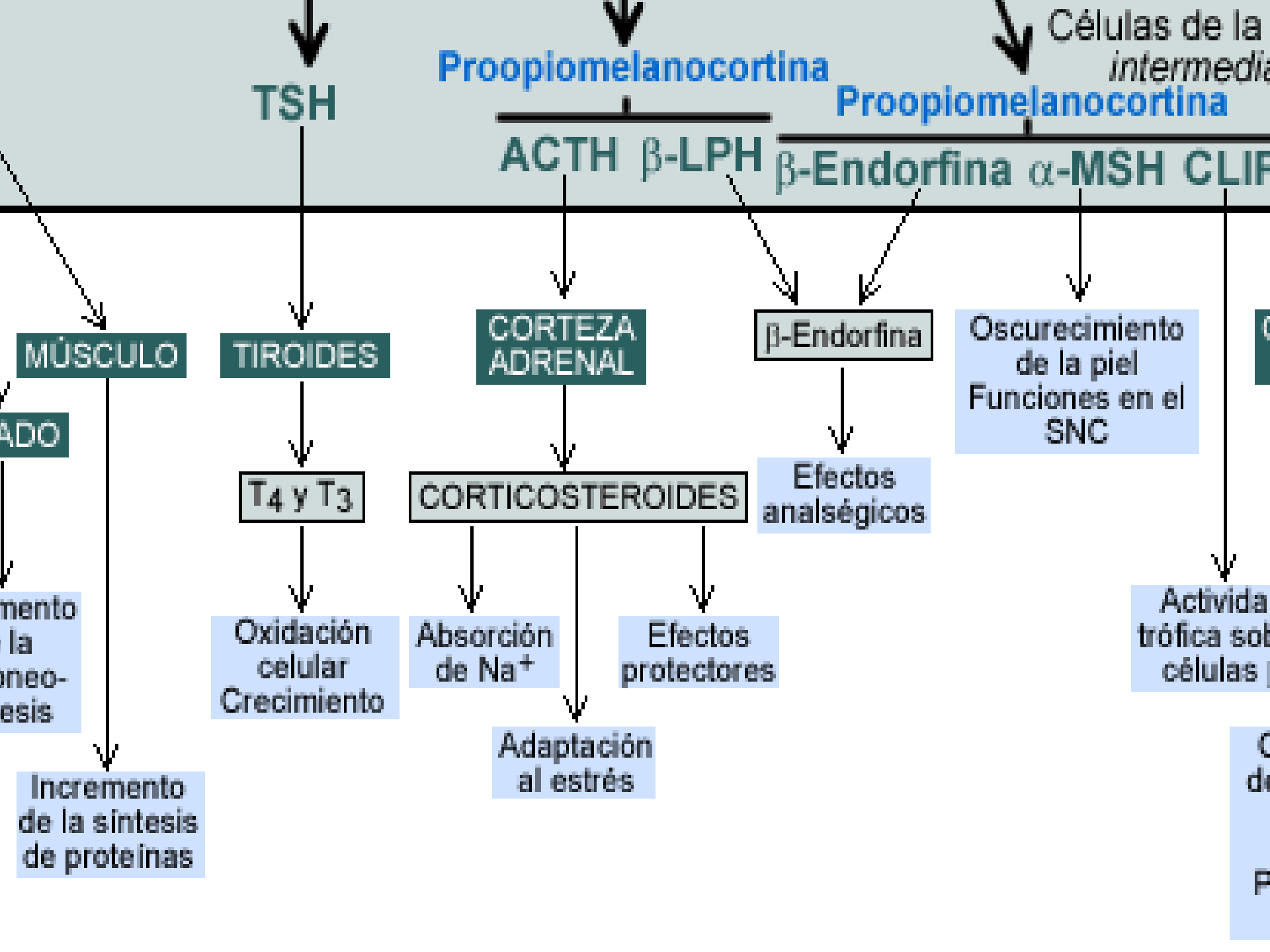
Hipoglucemia insulínica o prueba de estimulación con 1 mg de glucagón (será la preferible para la insuficiencia suprarrenal por déficit de ACTH)

---

ACTH: hormona adrenocorticotropa; ev: por vía endovenosa.

# ENFERMEDAD DE ADDISON

- **Es una deficiencia hormonal causada por daño a la glándula adrenal lo que ocasiona una hipofunción o insuficiencia corticosuprarrenal primaria. La descripción original por Addison**







## **Addison's disease:**



- Note the generalised skin pigmentation (in a Caucasian patient) but especially the deposition in the palmer skin creases, nails and gums.

- She was treated many years ago for pulmonary TB. What are the other causes of this condition?



# ADDISON





# ADDISON

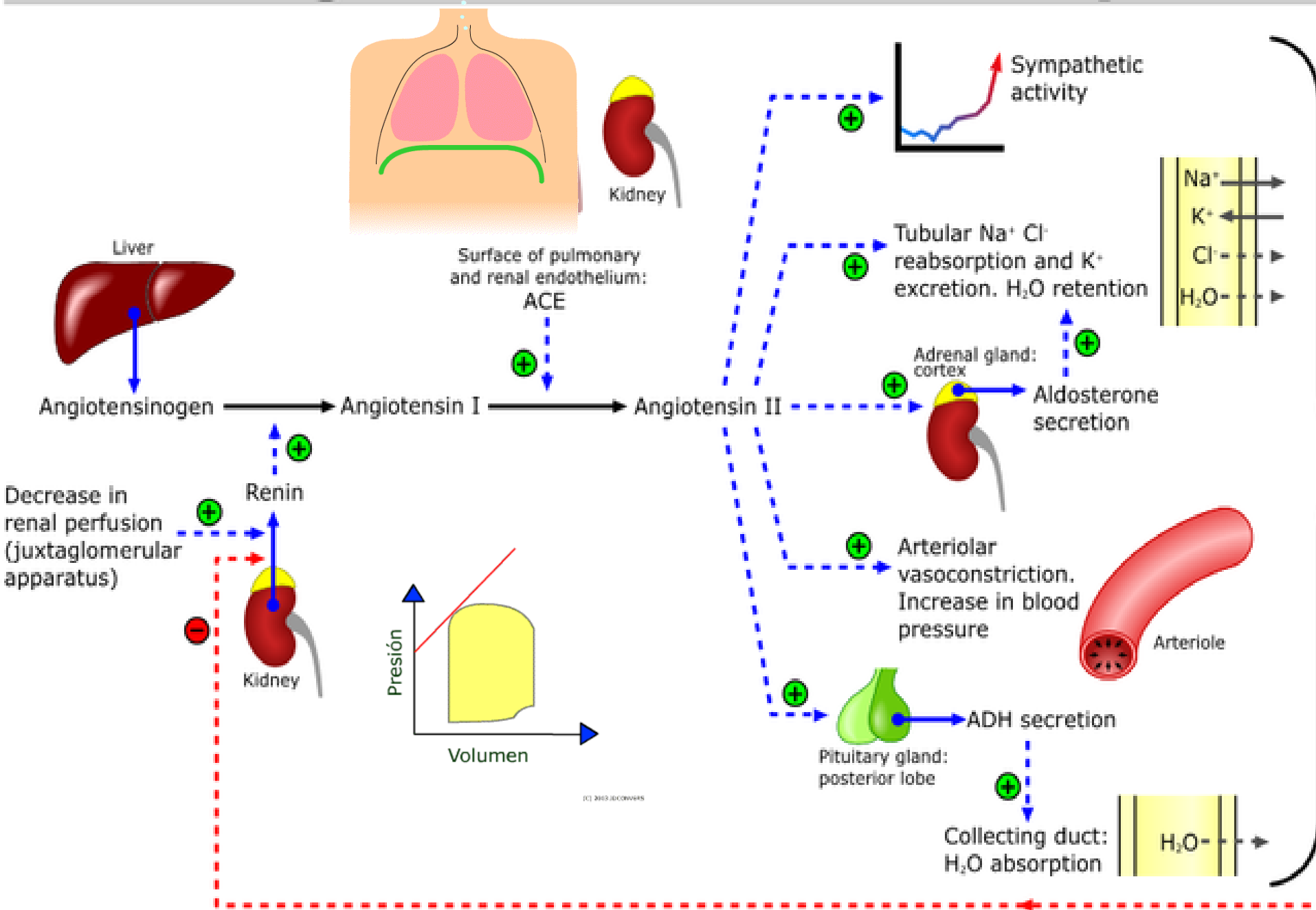


Fig. 1. Hiperpigmentación y adelgazamiento de la paciente. La foto de la izquierda corresponde al 2008 y la de la derecha a su internación en el 2010.

# ALDOSTERONA

El principal estímulo que dispara el proceso biosintético la **ANGIOTENSINA II** y el incremento plasmático de **potasio**

# Renin-angiotensin-aldosterone system





# ALDOSTERONA

**Regulada positivamente por niveles altos en el plasma de potasio (que despolariza la célula y abre los canales voltaje dependientes de calcio), por la angiotensina II e inhibida por la presencia de la ACTH a través del AMPc y su correspondiente fosfokinasa A.**

**Aldosterona**

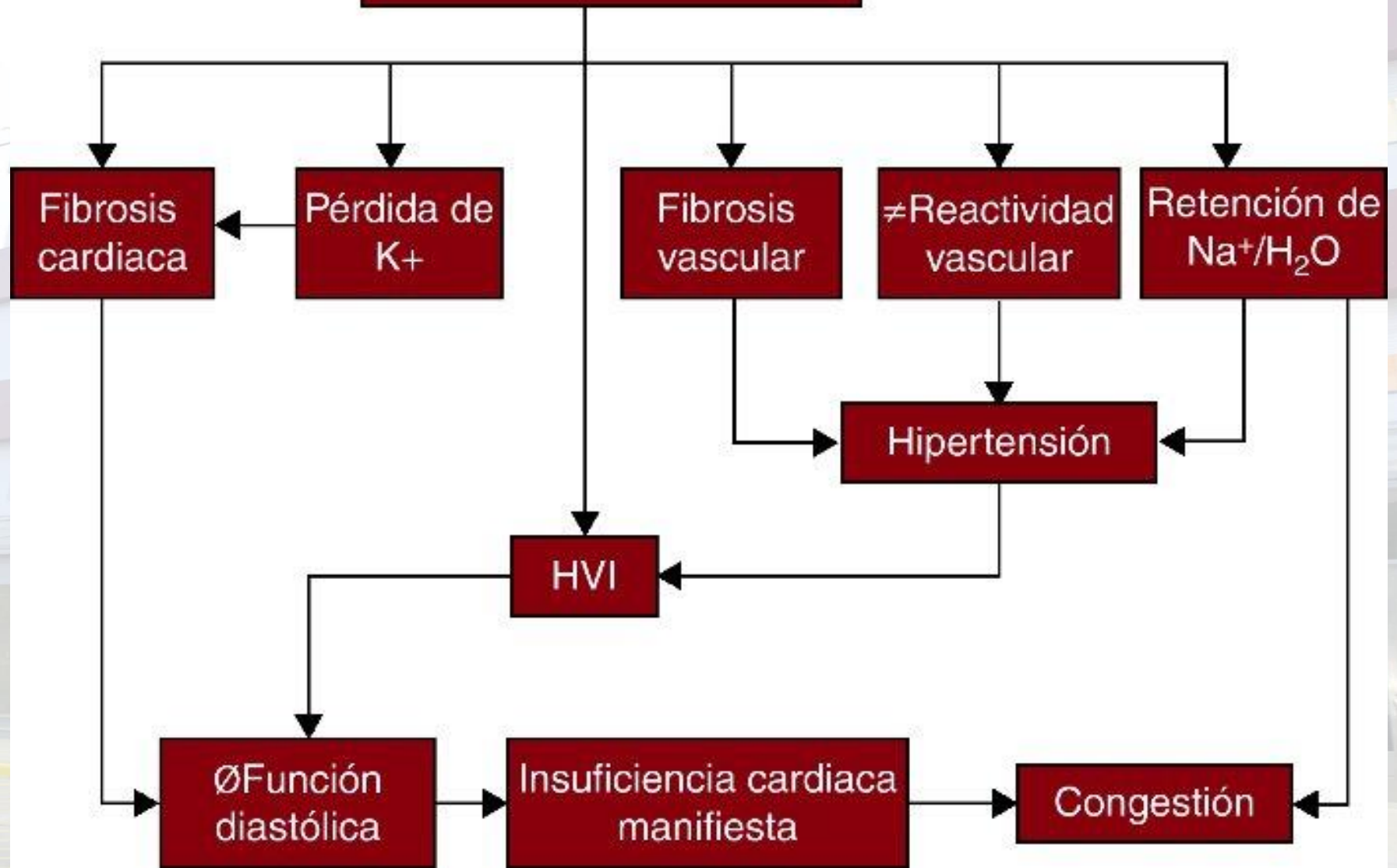
Retención de  $\text{Na}^+$  y agua  
Expansión del volumen  
Daño vascular  
Disminución de la distensibilidad arterial  
Disminución endotelial  
Hipertrofia y fibrosis vascular

Pérdida de  $\text{K}^+$  y  $\text{Mg}^+$   
Arritmias  
Aumento del tono del SNS  
Disminuye la función de los barorreceptores  
Disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca

Hipertrofia y fibrosis miocárdica  
Remodelado cardíaco

Lesión renal  
Retención hidrosalina  
Alcalosis  
Hipopotasemia

# Exceso de aldosterona

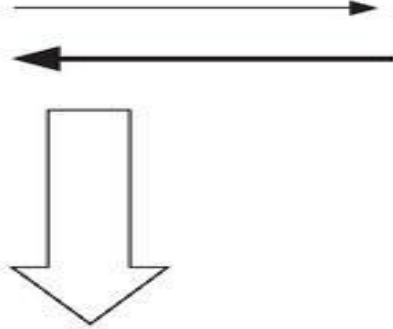




# Proliferación colágeno

A

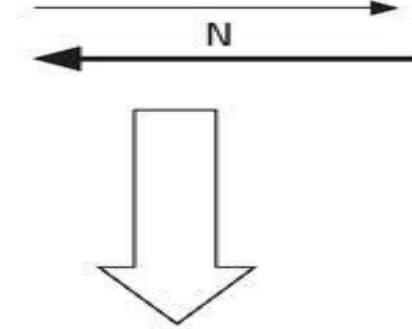
ANG II  
ALDO  
TGF- $\beta$



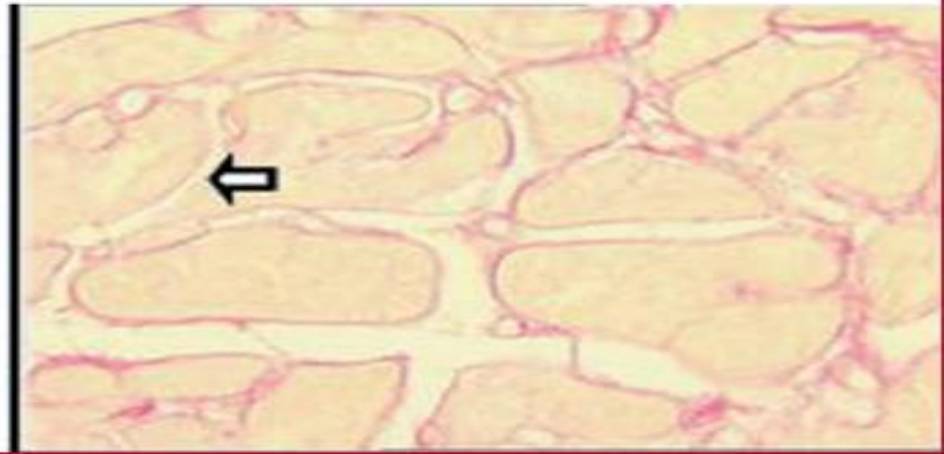
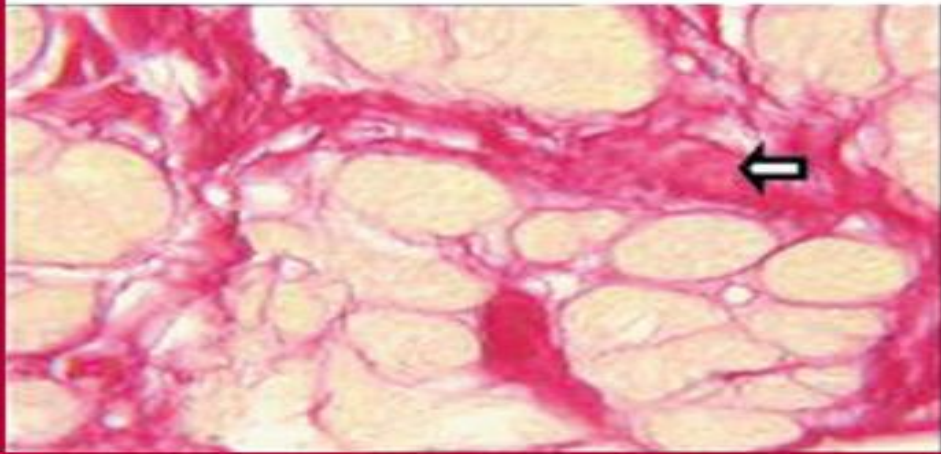
NO  
PNs  
TNF- $\alpha$

B

ANG II  
ALDO  
TGF- $\beta$



NO  
PNs  
TNF- $\alpha$

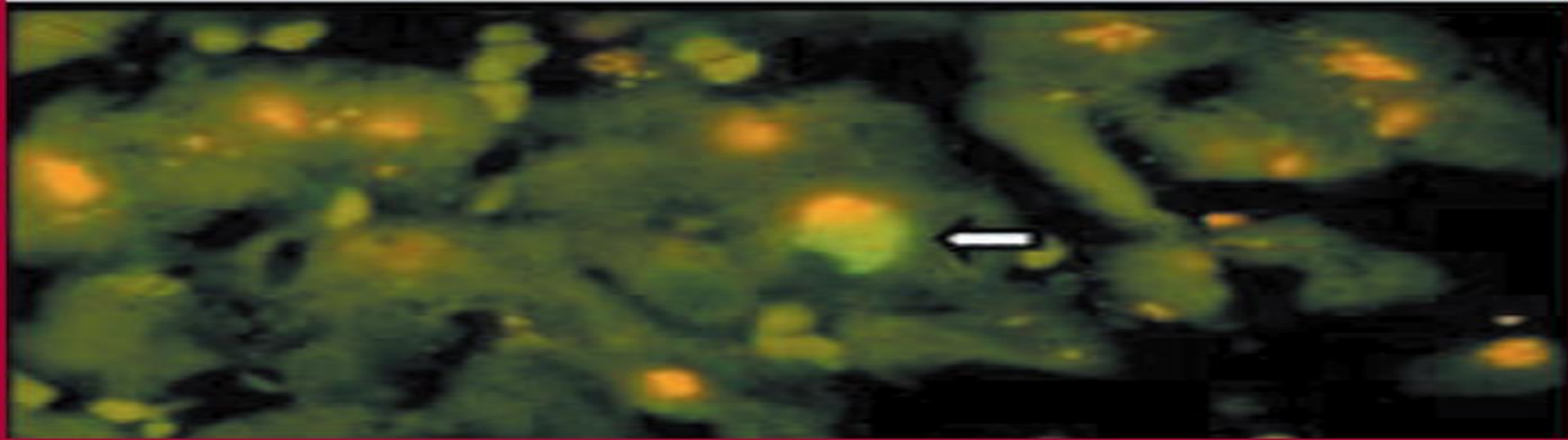
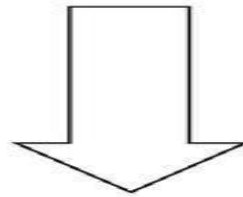


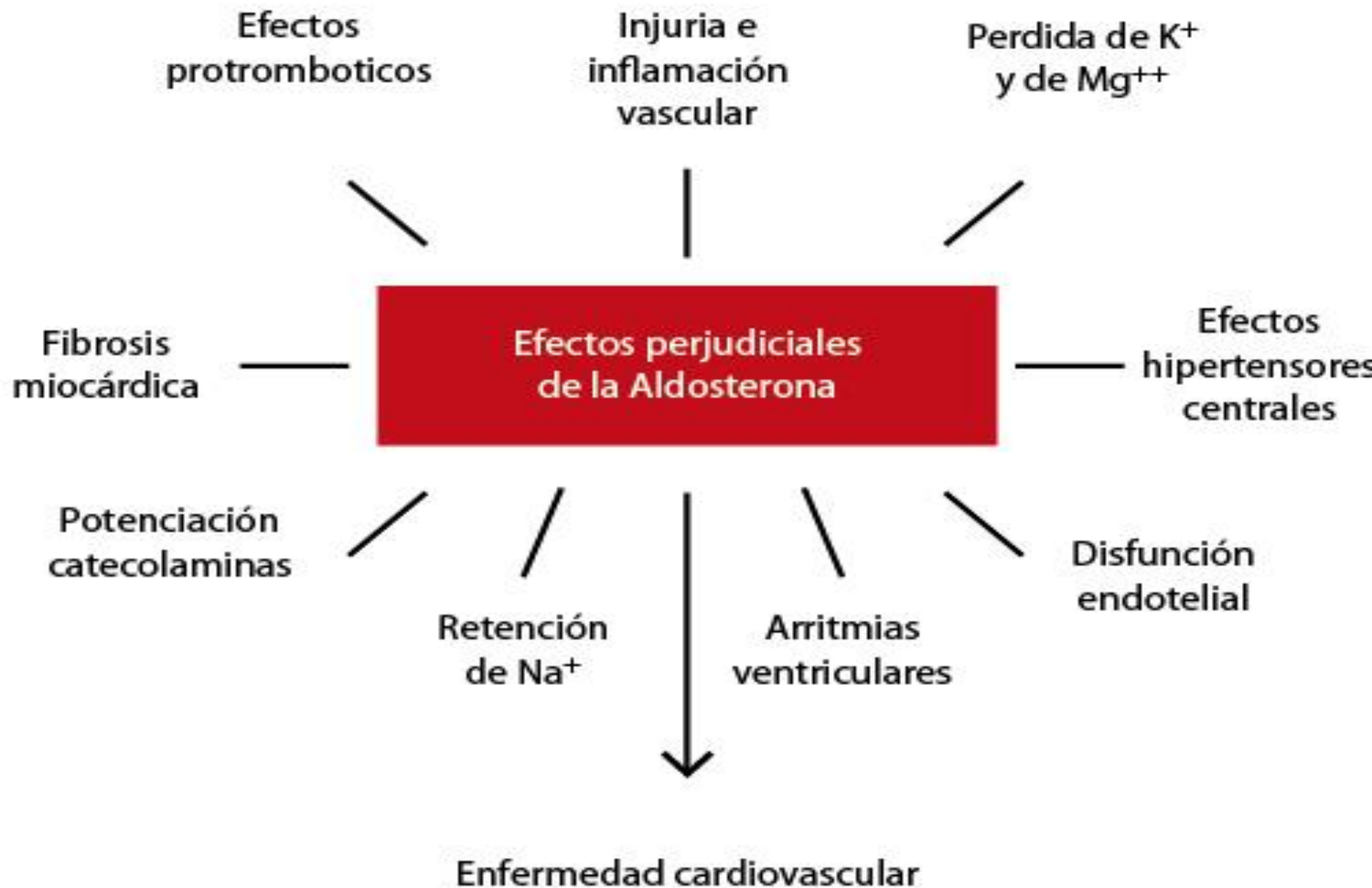
# APOPTOSIS

ANG II  
NE  
•O<sub>2</sub><sup>-</sup>  
IL-1,2,8



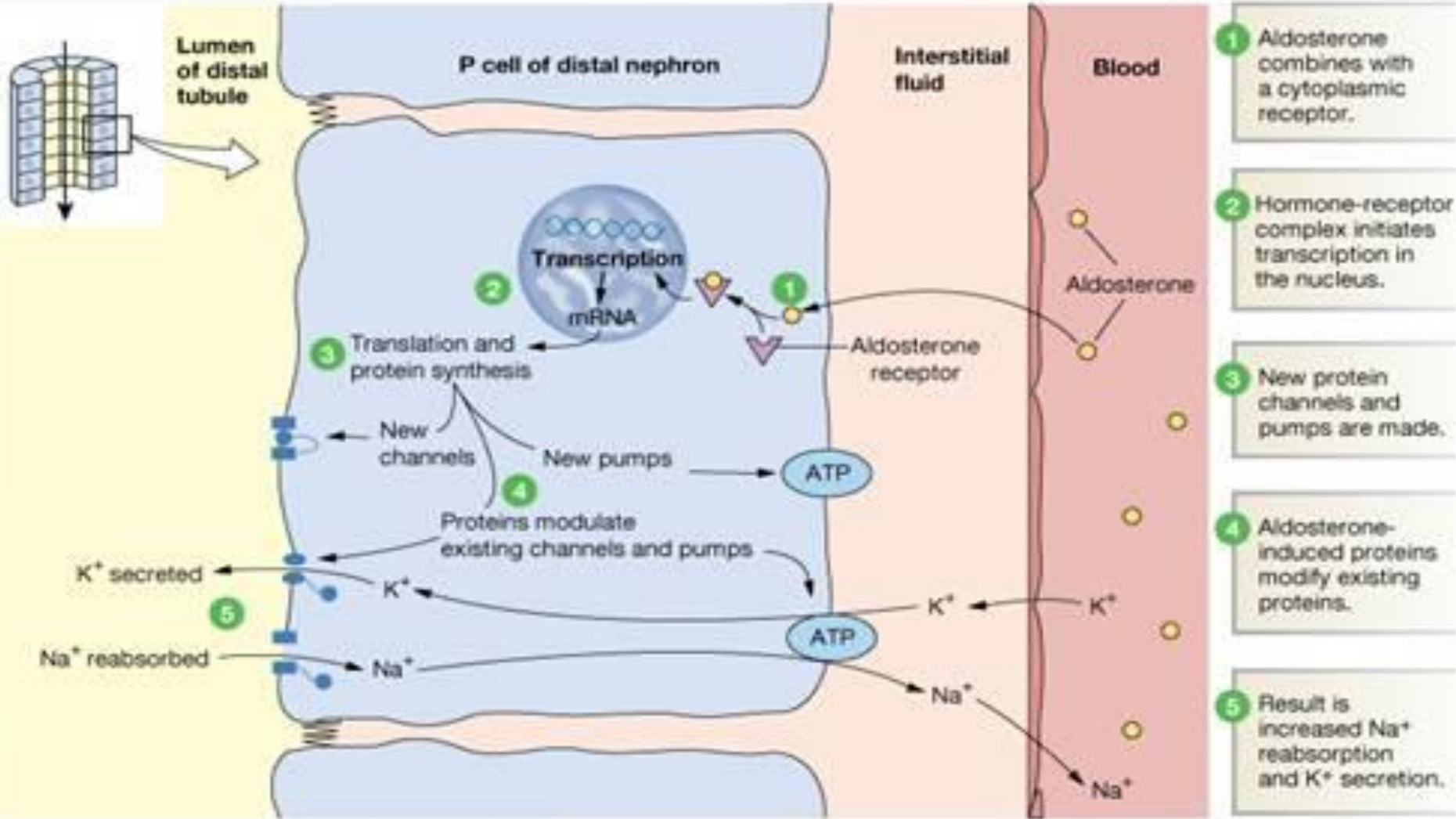
CT-I  
IGF-1  
LIF  
NG  
IL-6







# ALDOSTERONA EN TC

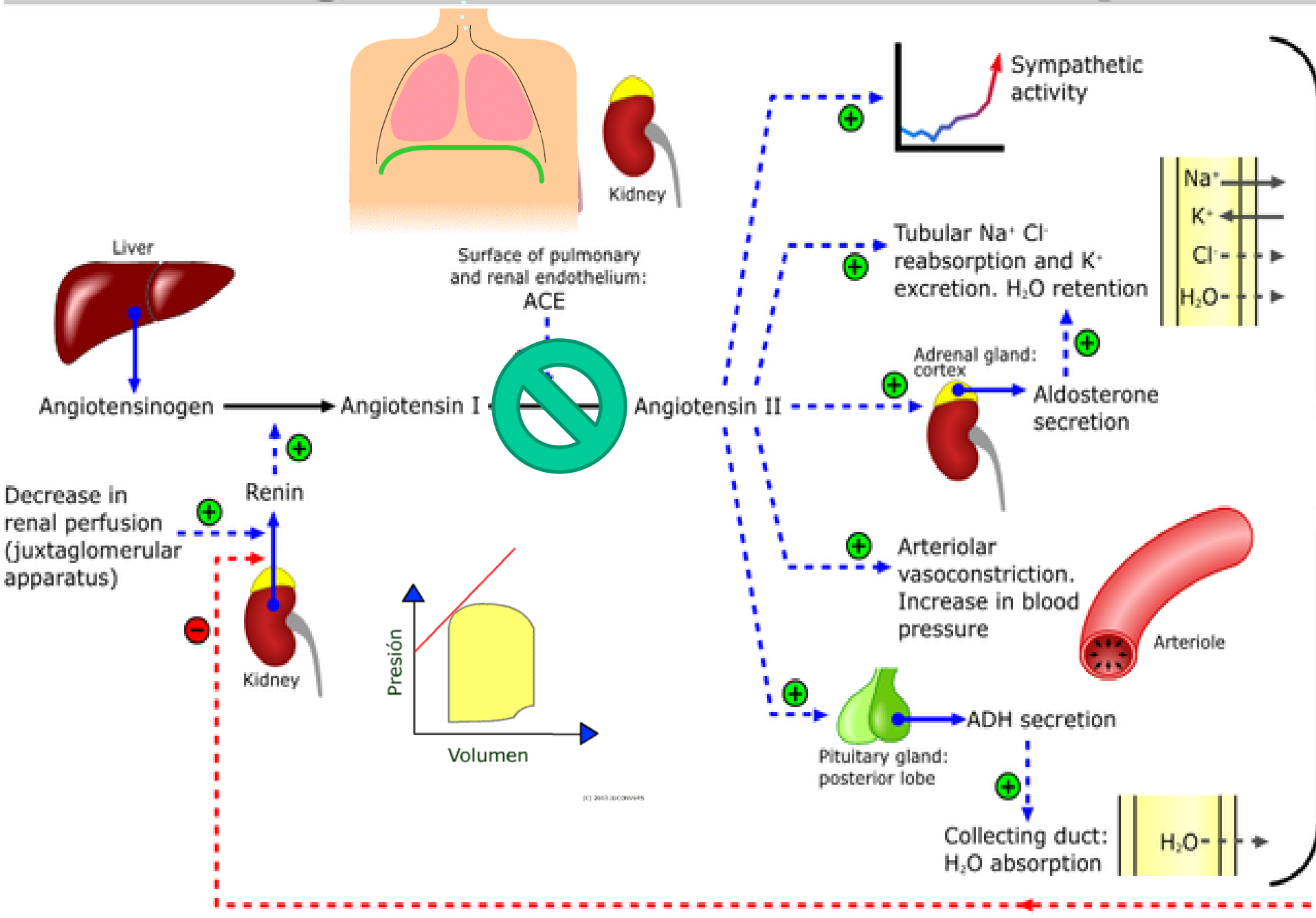


# HTA SECUNDARIA

- **ETIOLOGÍA:**

- **Renales:** nefropatía crónica, glomerulonefritis aguda, poliquistosis renal.
- **Vasculares:** CoAo, renovasculares: ateromatosis, fibrodisplasia, Enf de Takayasu, etc.
- **Endocrinas:** feocromocitoma, hiperaldosteronismo primario, S de Cushing, hipo o hipertiroidismo
- **Apnea del sueño.**
- **Medicamentos:** corticoterapia, AINES, ciclosporinas, tacrolimus, fenilefrina, anfetaminas, algunos antidepresivos, anticonceptivos.
- **Autoinmunes:** LES, esclerodermia.

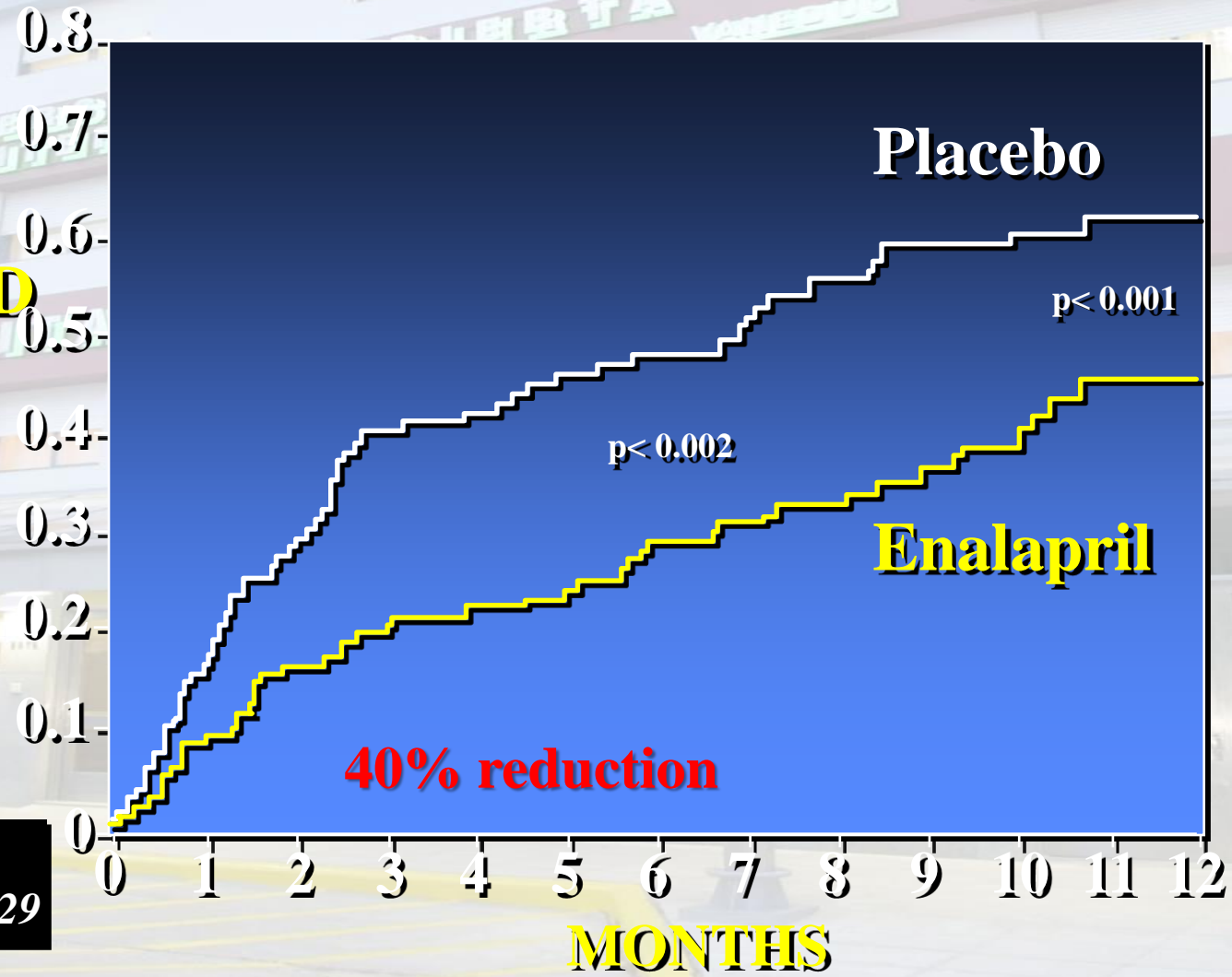
# Renin-angiotensin-aldosterone system





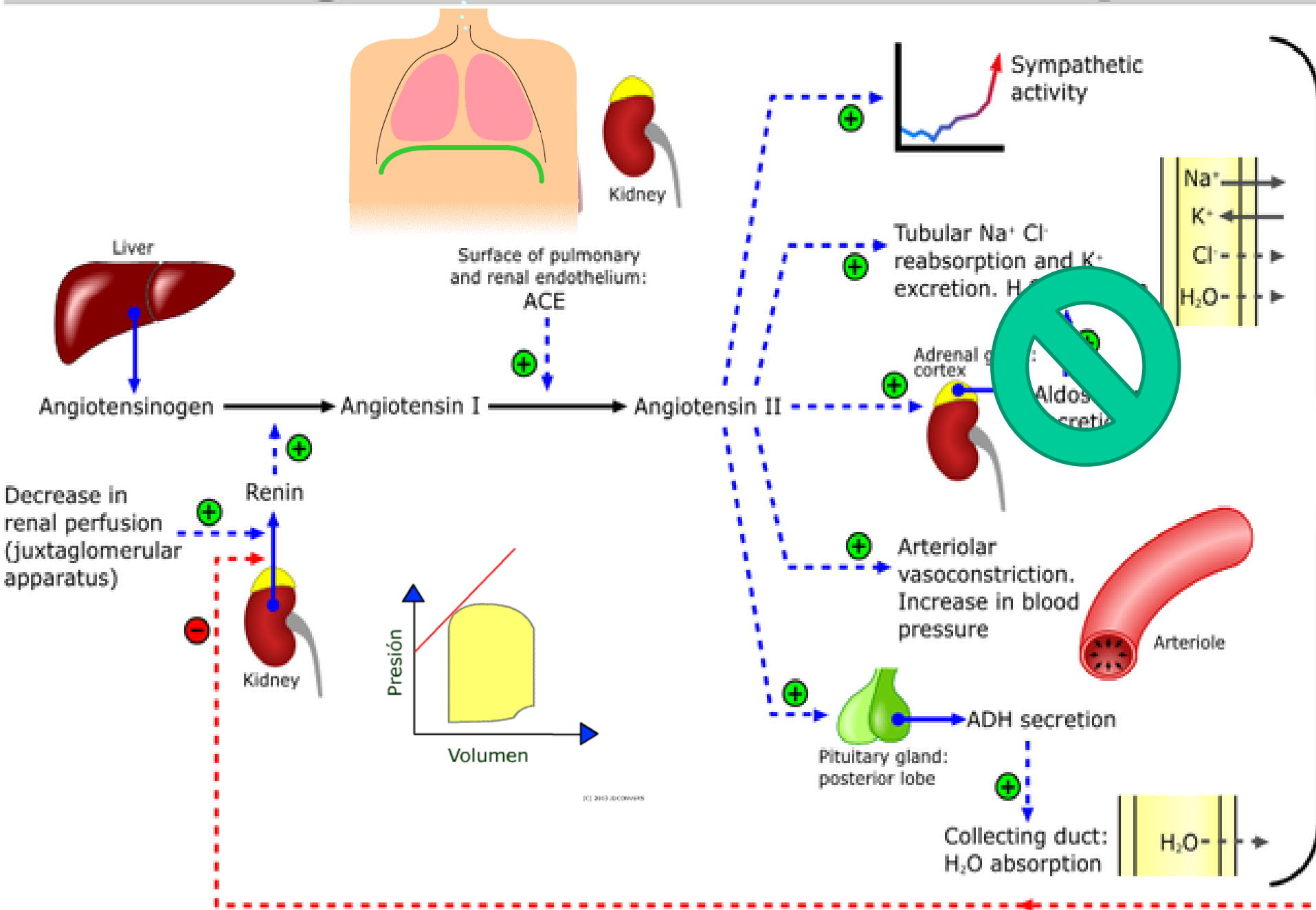
# SOBREVIDA IECA

PROBABILIDAD  
DE  
MUERTE



CONSENSUS  
N Engl J Med 1987;316:1429

# Renin-angiotensin-aldosterone system



# INHIBIDORES DE LA ALDOSTERONA

**ESPIRONOLACTONA**

**ALDOSTERONA**

Competitive antagonist of the aldosterone receptor  
(myocardium, arterial walls, kidney)



- Retencion  $\text{Na}^+$  → **Edema**
- Retencion  $\text{H}_2\text{O}$
- Excrecion  $\text{K}^+$  → **Arritmias**
- Excrecion  $\text{Mg}^{2+}$

- Deposito de colageno  
↓  
**Fibrosis**
  - miocardica
  - vascular



# RALES 11% REDUCCIÓN MORTALIDAD

RALES: Randomized Aldactone Evaluation Study  
- RESULTS continued -

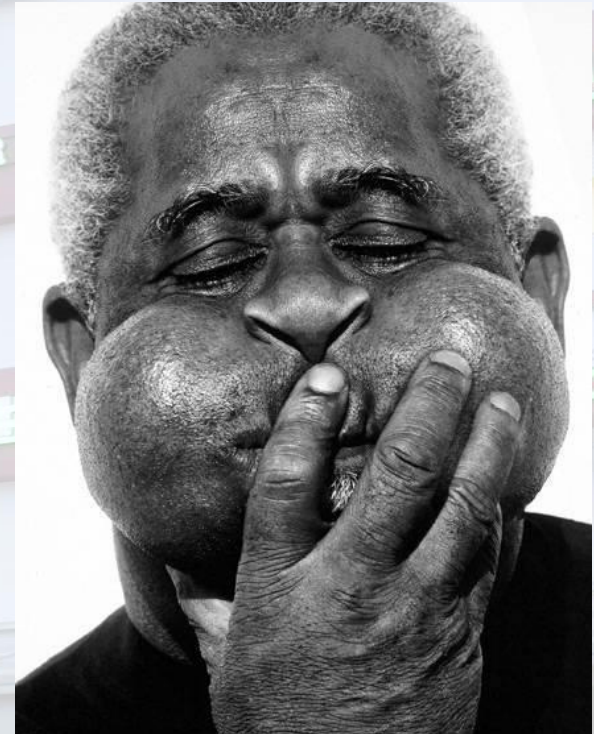
## Adverse events

	Placebo n=841 No. (%)	Spiroinolactone n=822 No. (%)	P
Discontinuation because of adverse event	40 (5)	62 (8)	
Cardiovascular disorders	251 (30)	248 (30)	
Angina	83 (10)	103 (13)	
Heart failure	80 (10)	52 (6)	
Endocrine disorders*			
Gynecomastia in men	8 (1)	55 (9)	<0.001
Breast pain in men	1 (0.1)	10 (2)	0.006

\* 614 men in placebo group; 603 in spiroinolactone group.

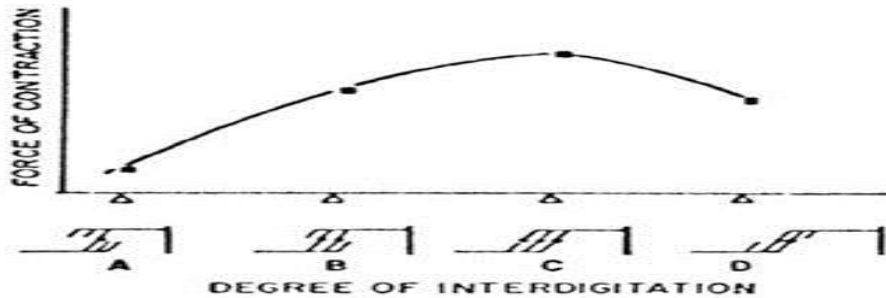
Pitt et al. *N Eng J Med* 1999; 341: 709-17.

# DECADA DEL 2000 CONTROL DEL VOLEMIA Y PRECARGA?



Explicación ultraestructural de la Ley de Starling

## MYOCARDIAL CONTRACTILITY

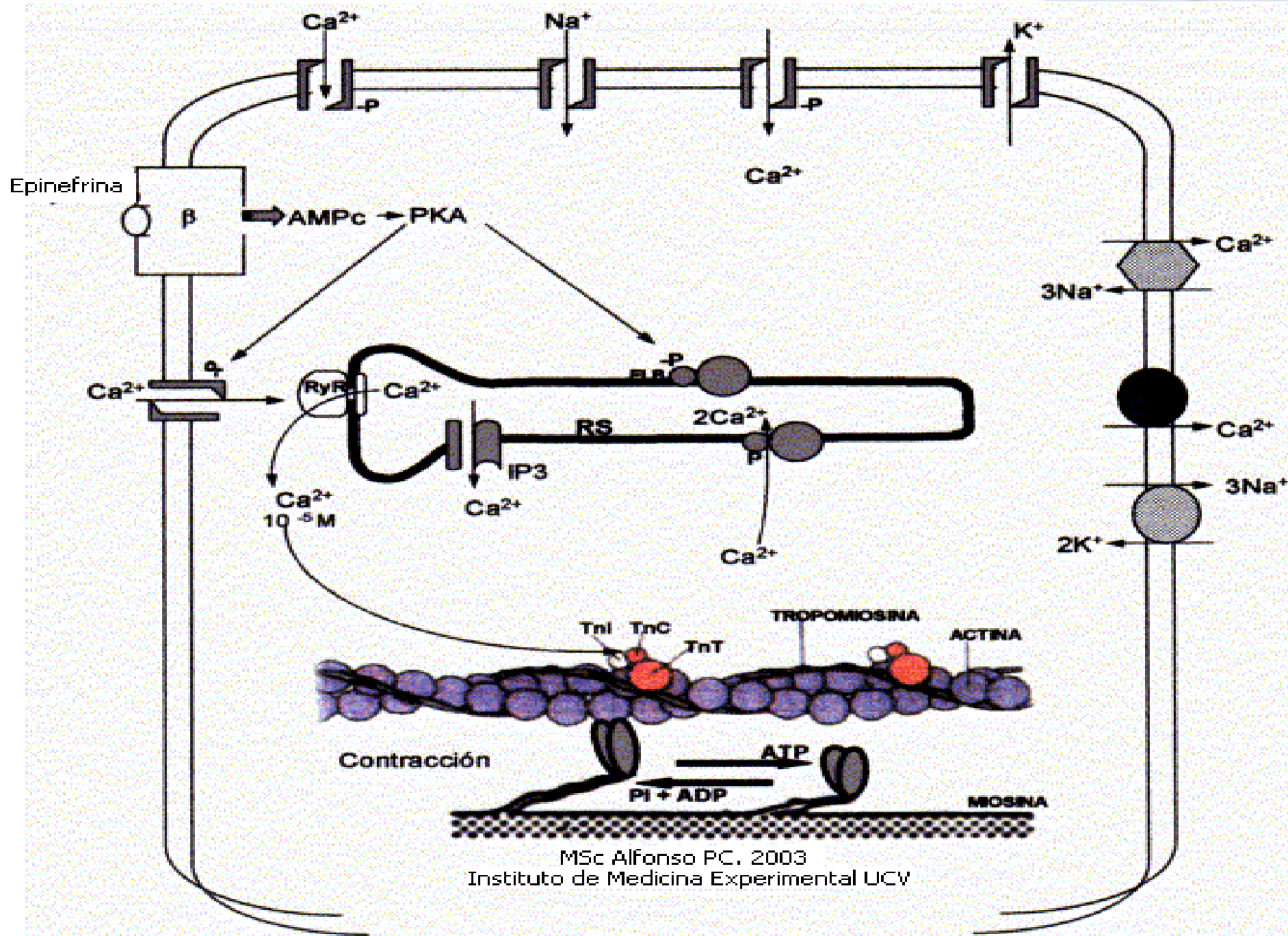


MUERTE SUBITA

TONO

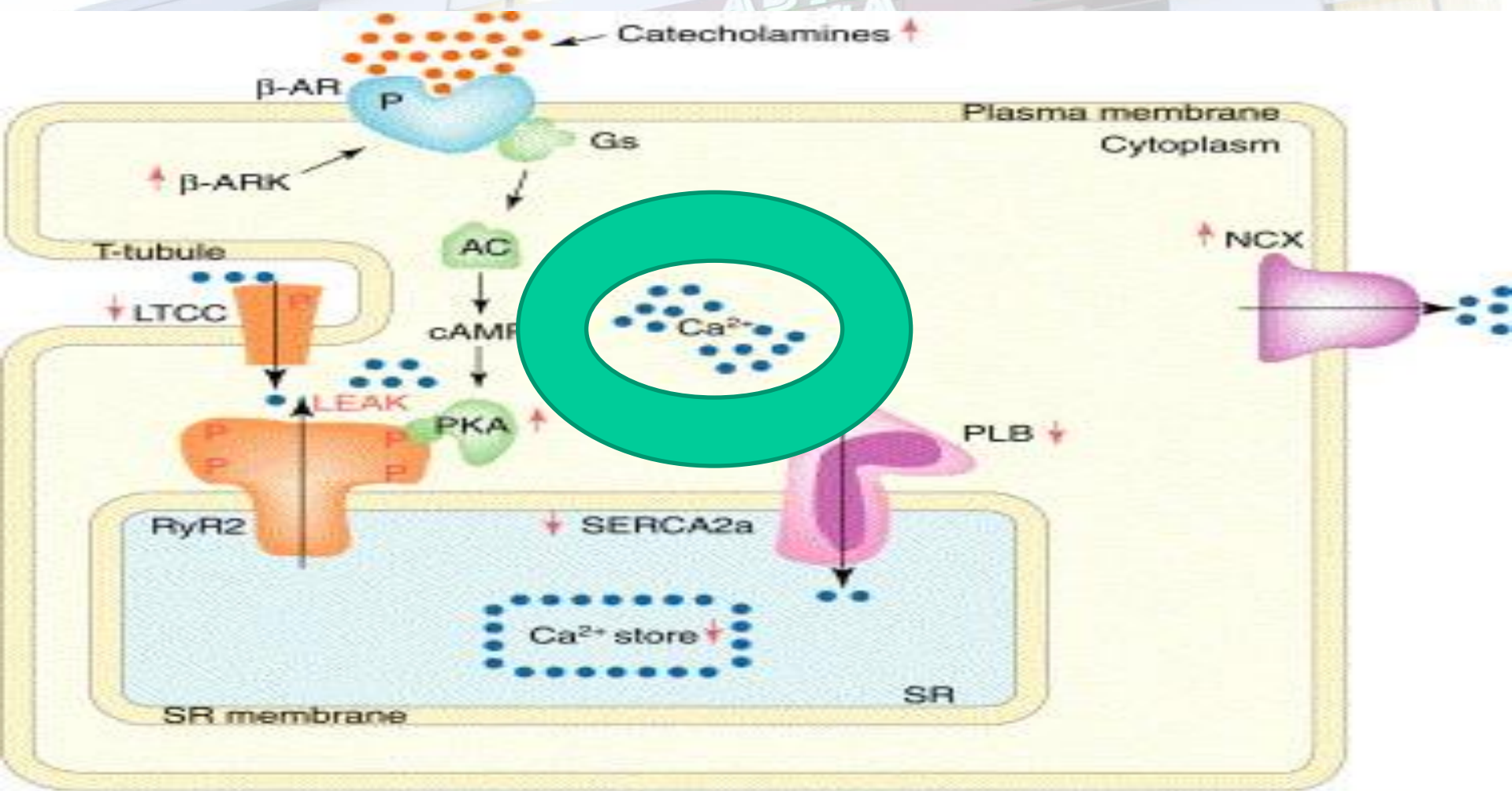
ADRENERGICO



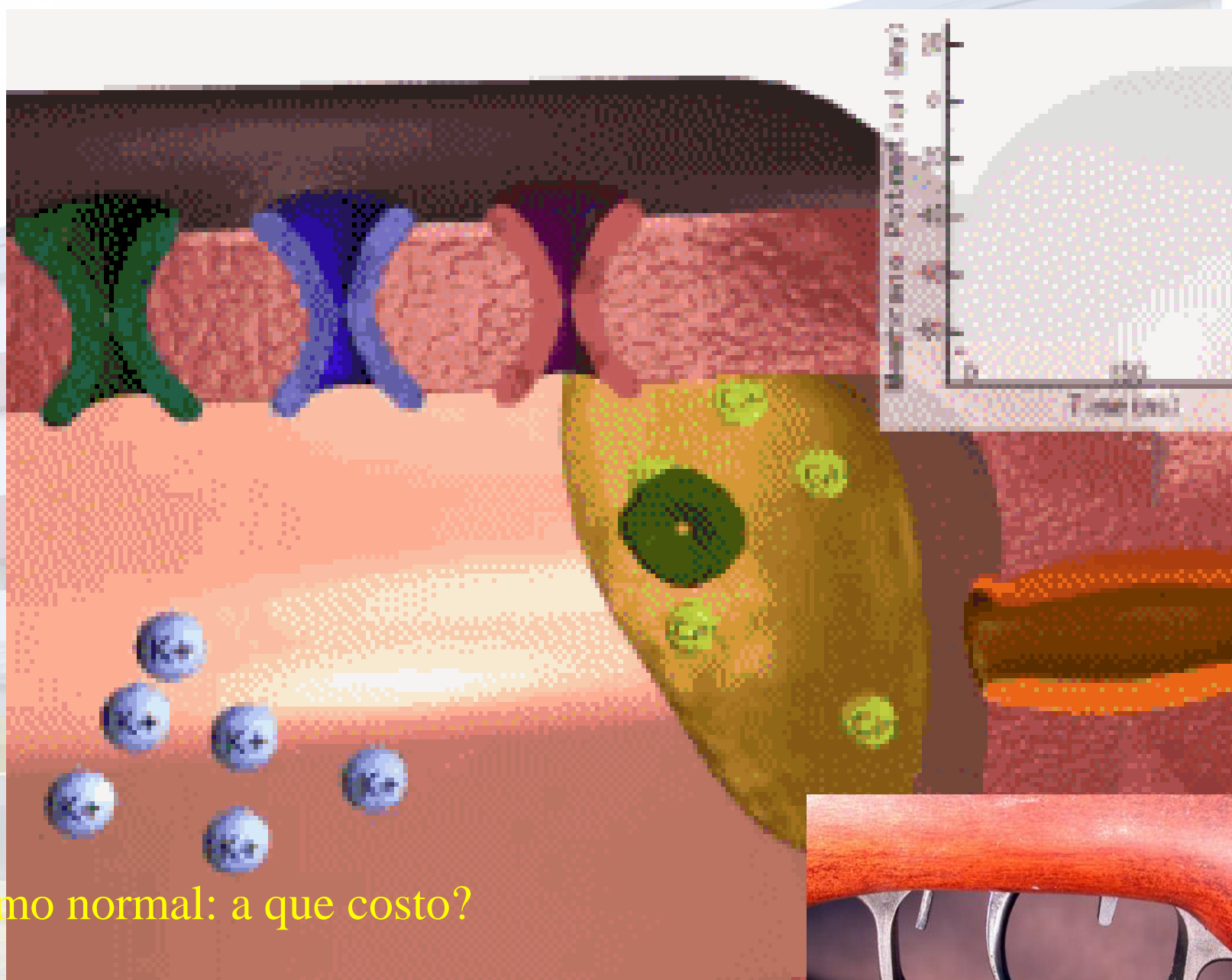


MSc Alfonso PC, 2003  
 Instituto de Medicina Experimental UCV

# Efecto B1



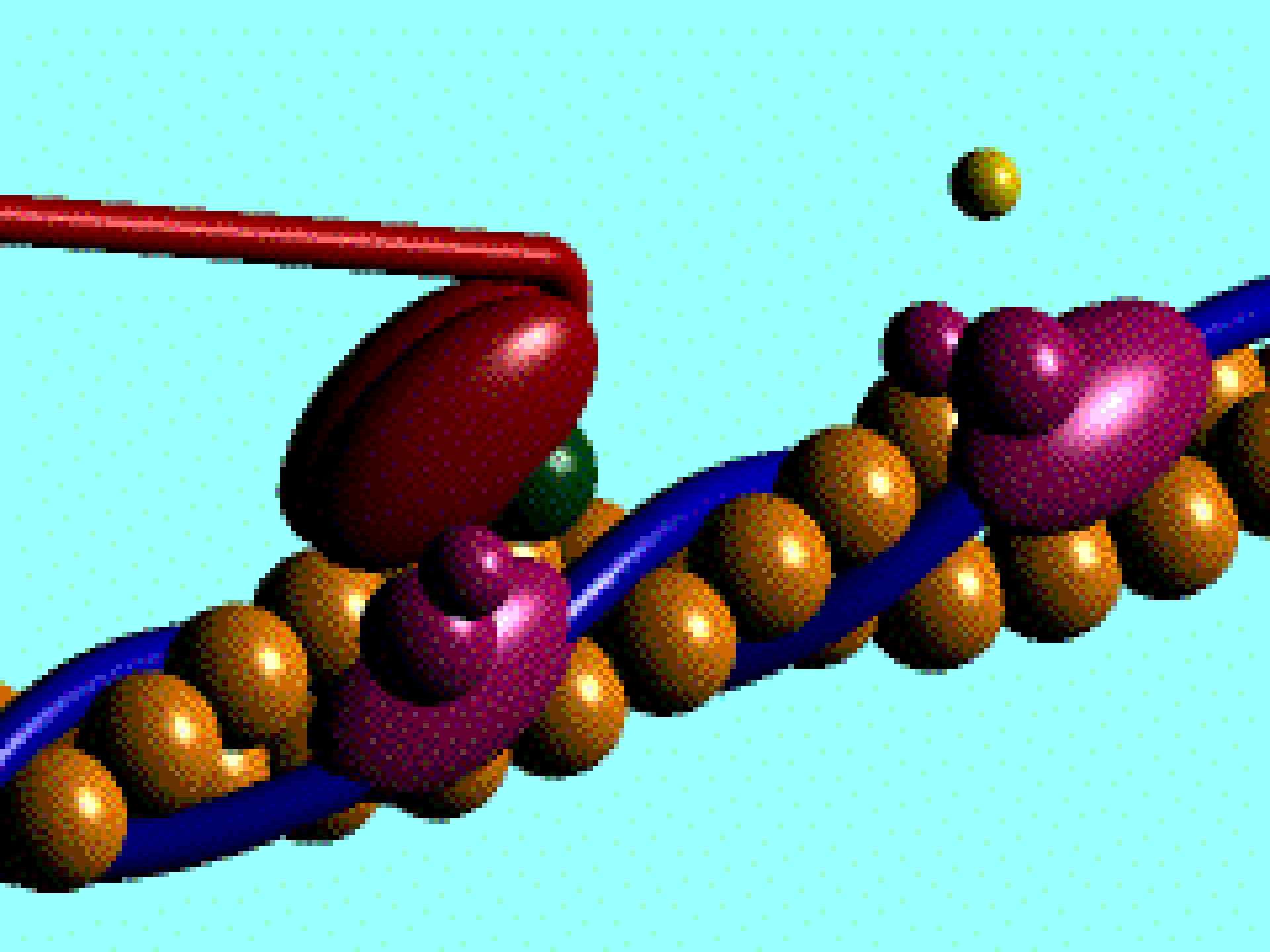
$Ca^{2+} > 2,5$

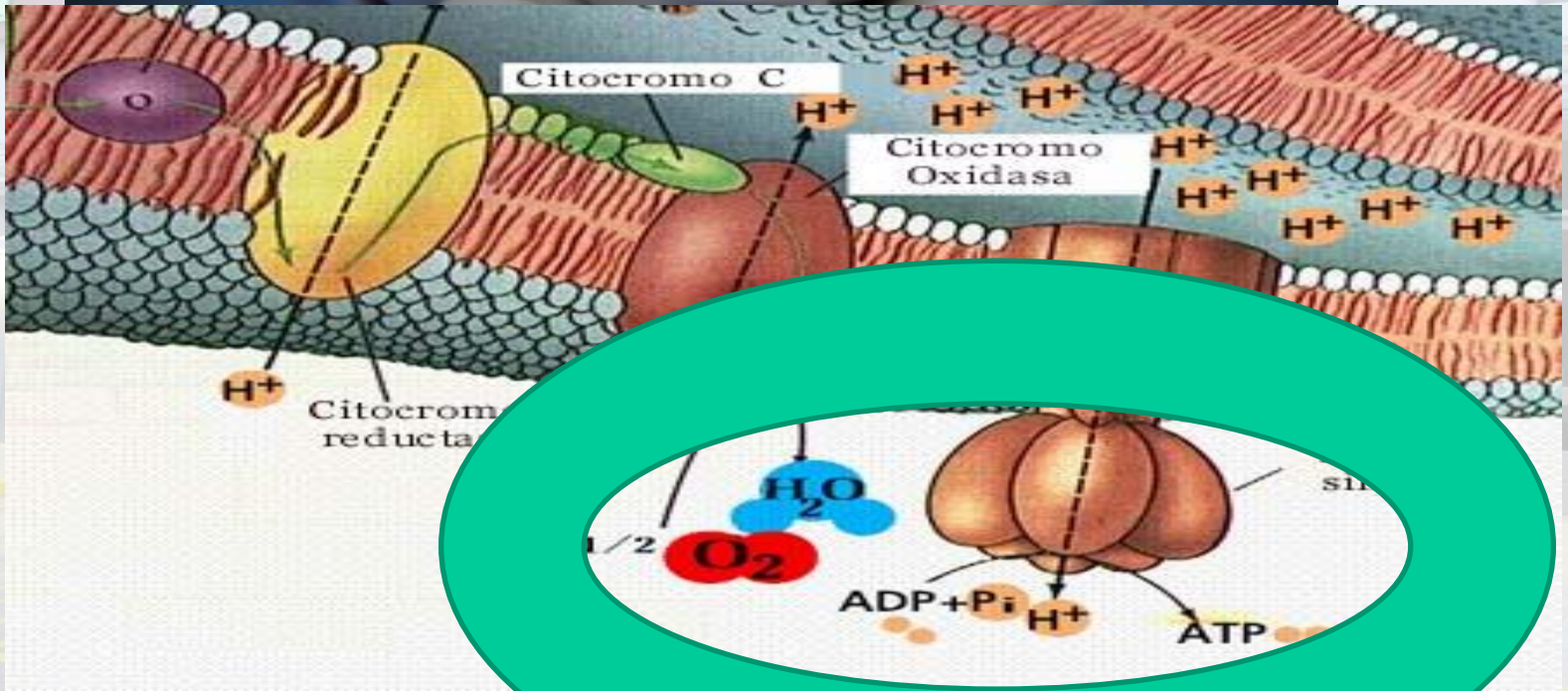


Inotropismo normal: a que costo?

AUMENTO DE LA CONCENTRACION DE CALCIO  
CITOPLASMATICO







# Control Of Cardiac Function

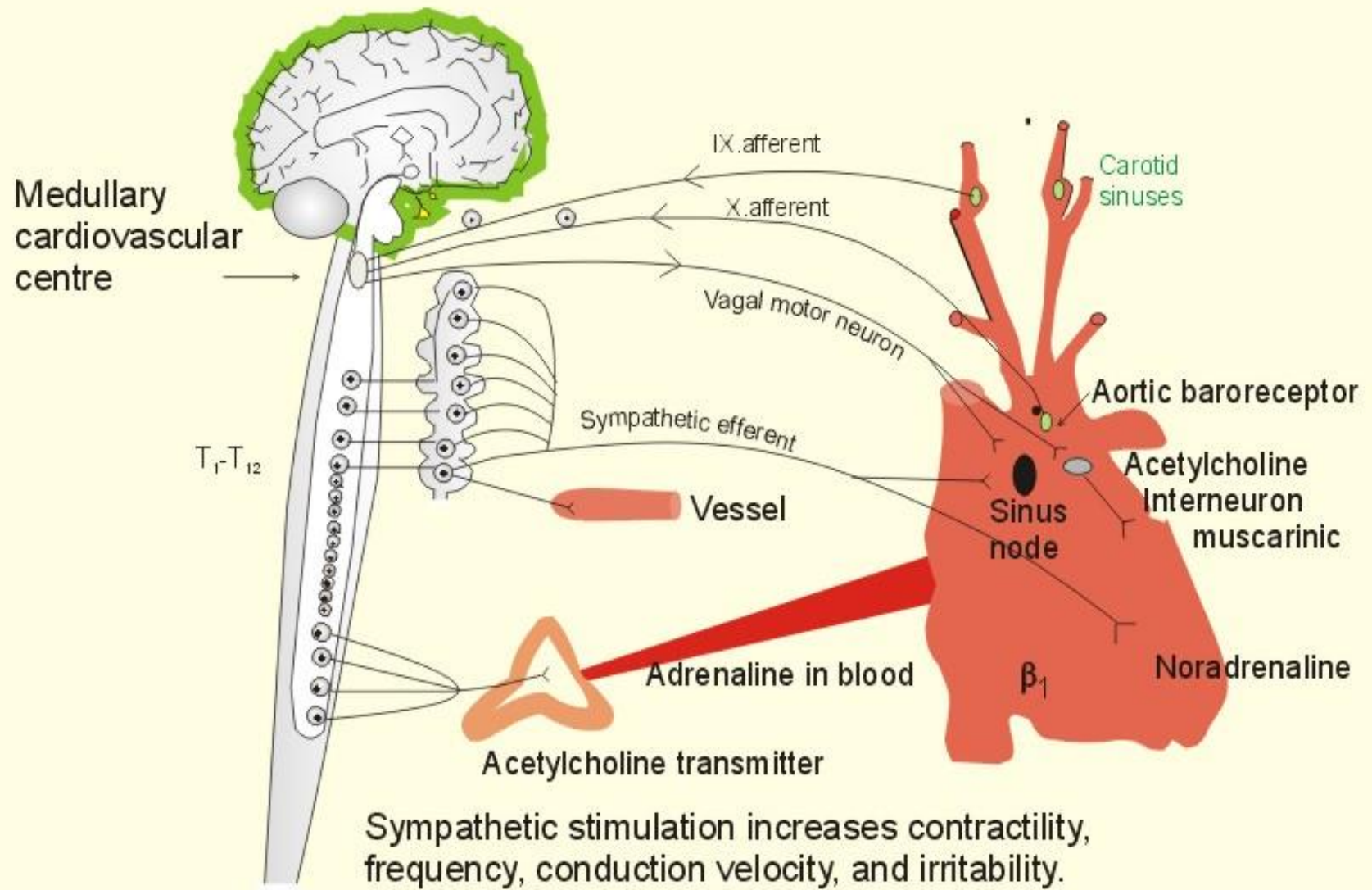
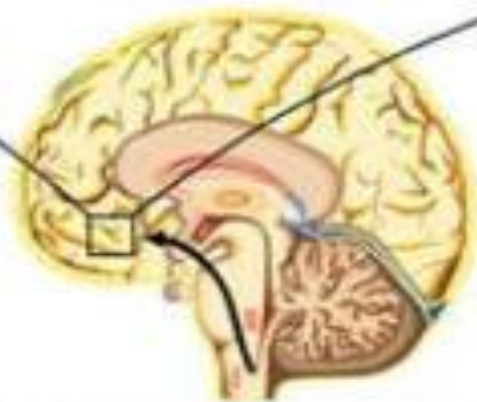
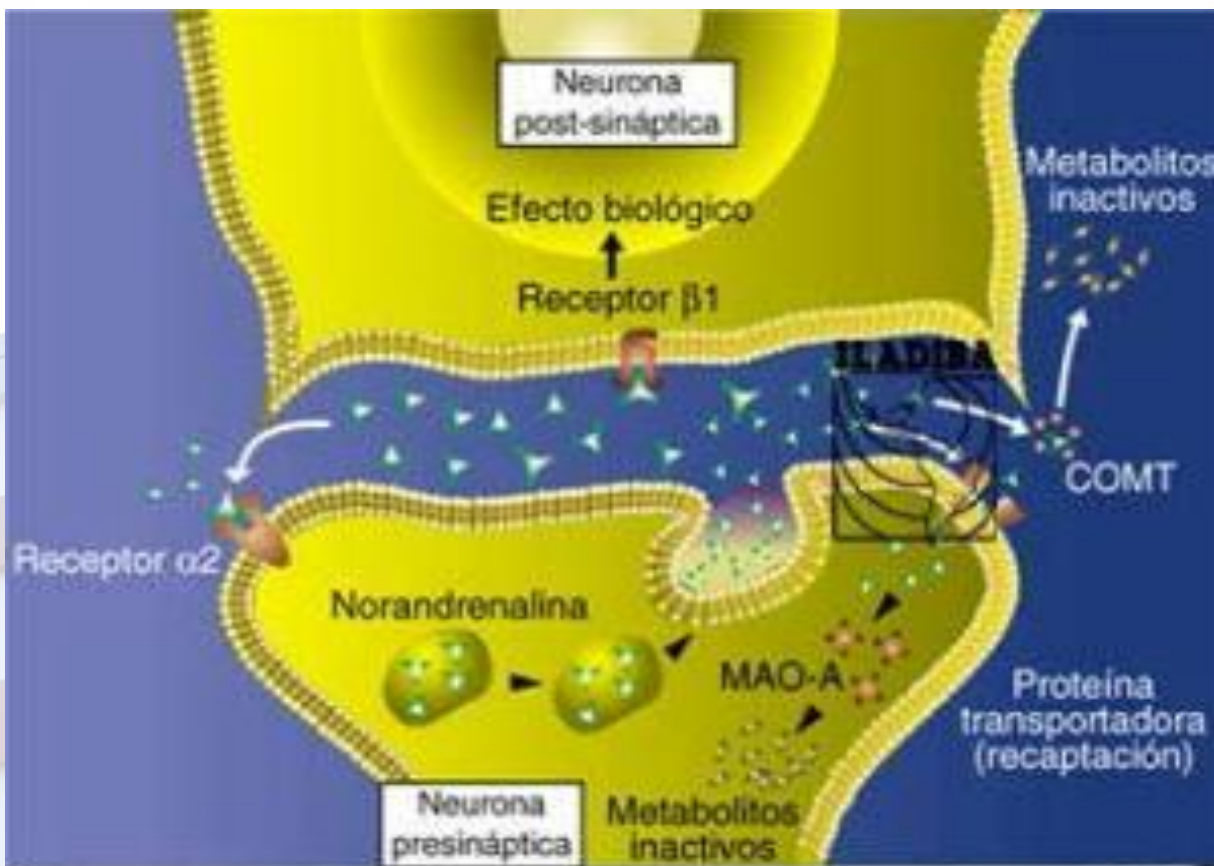


Fig. 11-1

Receptores alfa	Receptores beta	
	Rec. beta 1	Rec. beta 2
a) Vasoconstricción (cutánea y esplácnica)	Aumento de la fuerza del corazón	Relajación de contrac. uterina
b) Contracción uterina	Aumento de la frecuencia cardíaca	Relajación bronquial
c) Espleno-contracción	Relajación intestinal	Glucogenolisis
d) Midriasis	Lipolisis	Vasodilatación
e) Contracción de la membrana nictitante		
f) Relajación intestinal		
g) Piloerección		
h) Hiperkalemia		

**Tabla 1:** Efectos de la activación de los receptores adrenérgicos





SINAPSIS NORADRENERGICA

<b>No peptídicos</b>	<b>Acetil colina</b>		
	<b>Histamina</b>		
	<b>Monoaminas</b>	<b>Catecolaminas</b>	<b>Dopamina</b>
			<b>Noradrenalina</b>
			<b>Adrenalina</b>
		<b>Indolaminas</b>	<b>Serotonina</b>
	<b>Aminoácidos</b>	<b>Excitadores</b>	<b>Glutamato</b>
			<b>Aspartato</b>
		<b>Inhibidores</b>	<b>GABA</b>
			<b>Glicina</b>
<b>Peptídicos</b>	<b>Sustancia P</b>		
<b>(Neuropéptidos)</b>	<b>Opioides endógenos</b>		

# Feocromocitoma

- Frecuencia: = 0,2% de los hipertensos.
- Se confirma el diagnóstico solo en 1/300 pacientes evaluados para feocromocitoma y en mas del 10% el diagnóstico es incidental
- Hipertensión paroxística acompañada de la clásica triada:
  - Dolor de cabeza
  - Sudoración
  - Palpitaciones y taquicardia
- Puede desarrollar hiperglicemia (23%, Stenstrom). Cardiopatía dilatada debido al efecto del exceso de catecolaminas y puede acompañarse de hiperfunción adrenocortical por secrección de ACTH por el feocromocitoma.

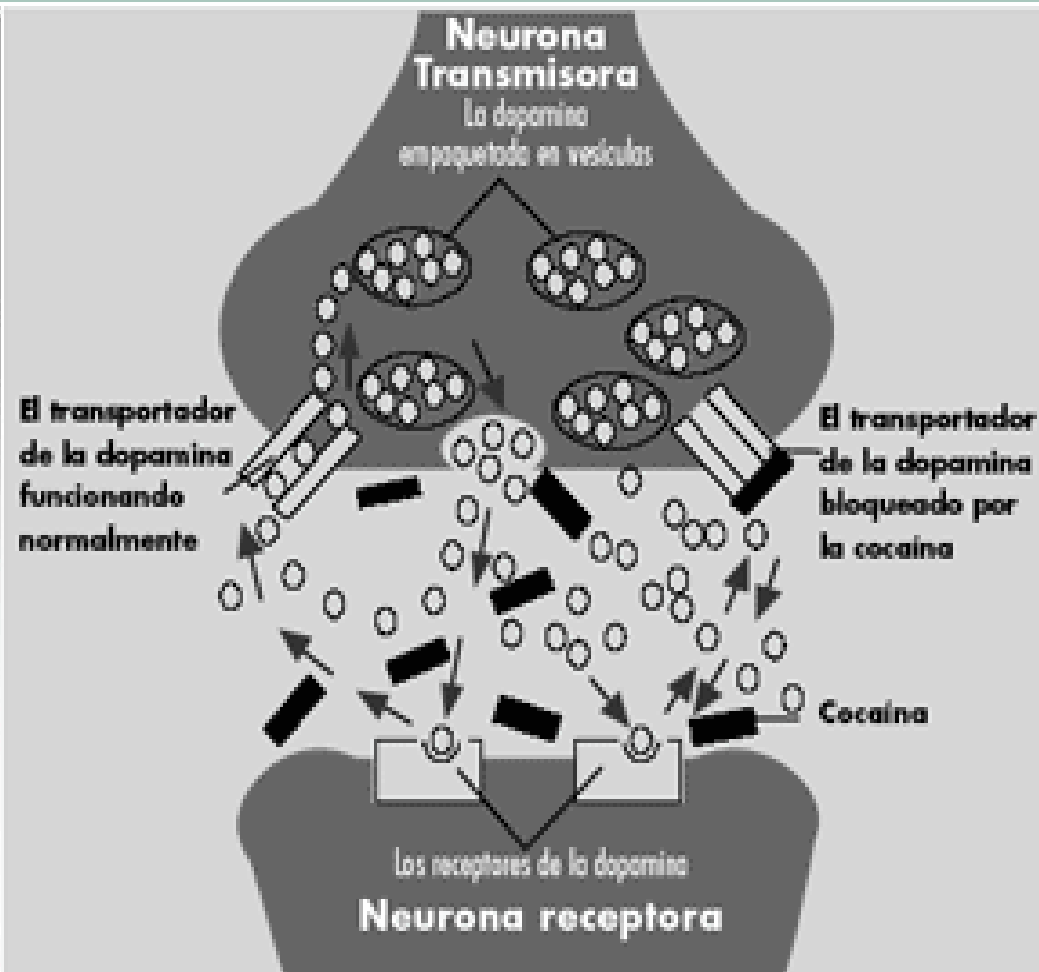
Feocromocitoma torácico. Paraganglioma?







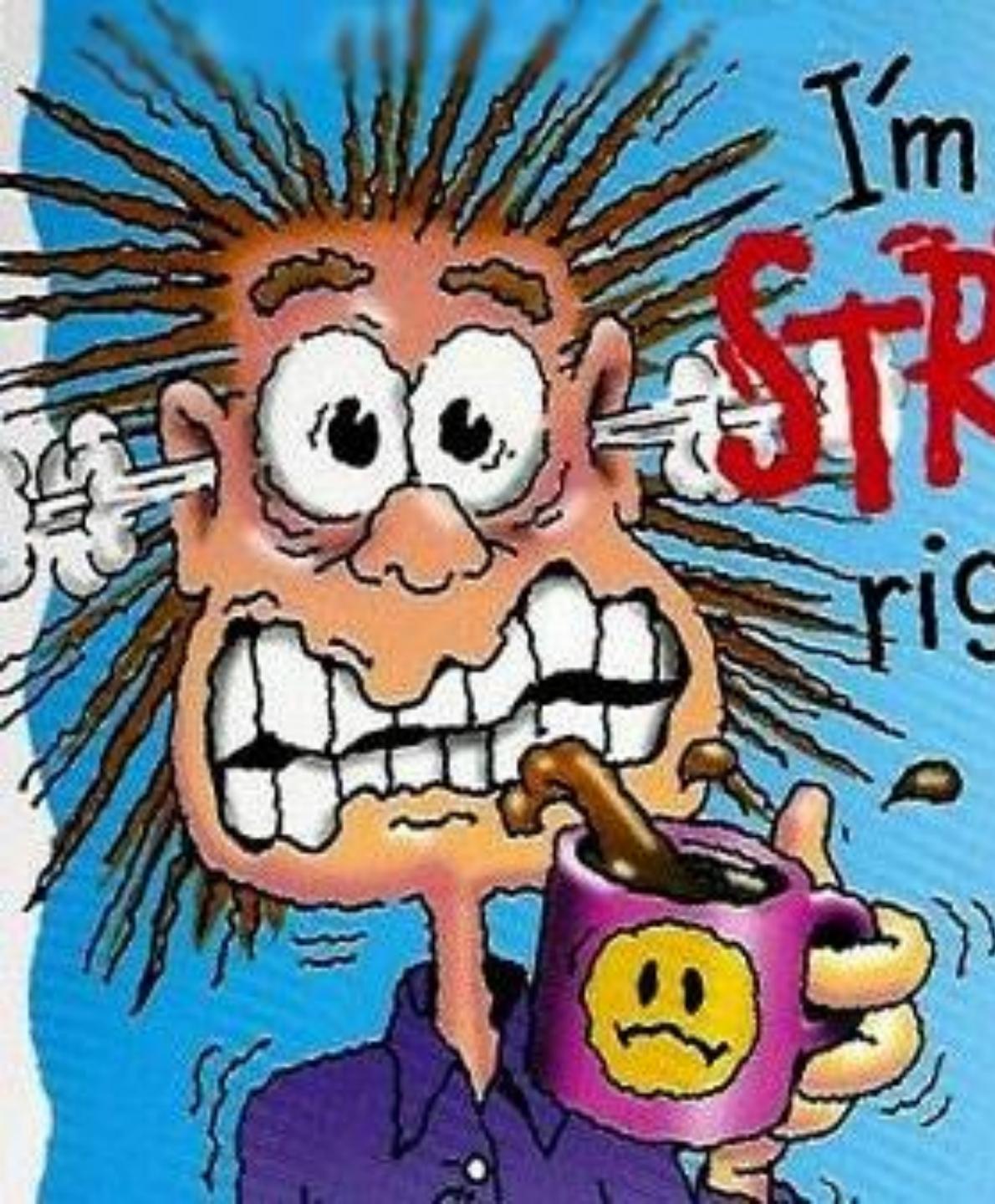
**Acción de la cocaína en el cerebro:** En el proceso normal de comunicación, las neuronas liberan dopamina dentro de la sinapsis, donde se une a los receptores de dopamina en las neuronas adyacentes. Normalmente, una proteína especializada llamada la transportadora de dopamina recicla la dopamina de vuelta a la neurona transmisora. Cuando se ha consumido cocaína, ésta se adhiere a la transportadora de dopamina y bloquea el proceso normal de reciclaje, resultando en una acumulación de dopamina en la sinapsis, lo que contribuye a los efectos placenteros de la cocaína.





JERRY TAYLOR 2000





I'm a little  
**STRESSED**  
right now...

(just turn  
around and  
leave  
quietly  
and no one  
gets hurt.)

[www.dip.net.my/blog](http://www.dip.net.my/blog)



# **ESTÍMULOS AGRESIVOS**

## **(Eventos “estresantes”, “estresores”)**

**Cualquier estímulo que amenace alterar el equilibrio fisiológico (homeostasis)**

- Físicos (traumatismos)**
- Biológicos (infecciones)**
- Químicos (intoxicaciones)**
- Ambientales (desastres naturales)**
- Sociales (violencia física o psicológica, carencias)**
- Diversos (enfermedades crónicas, cáncer)**



# CONSECUENCIAS DE LA AGRESIÓN

**Dependen de:**

- **Intensidad del agente agresor**
- **Capacidad de reacción del organismo agredido**

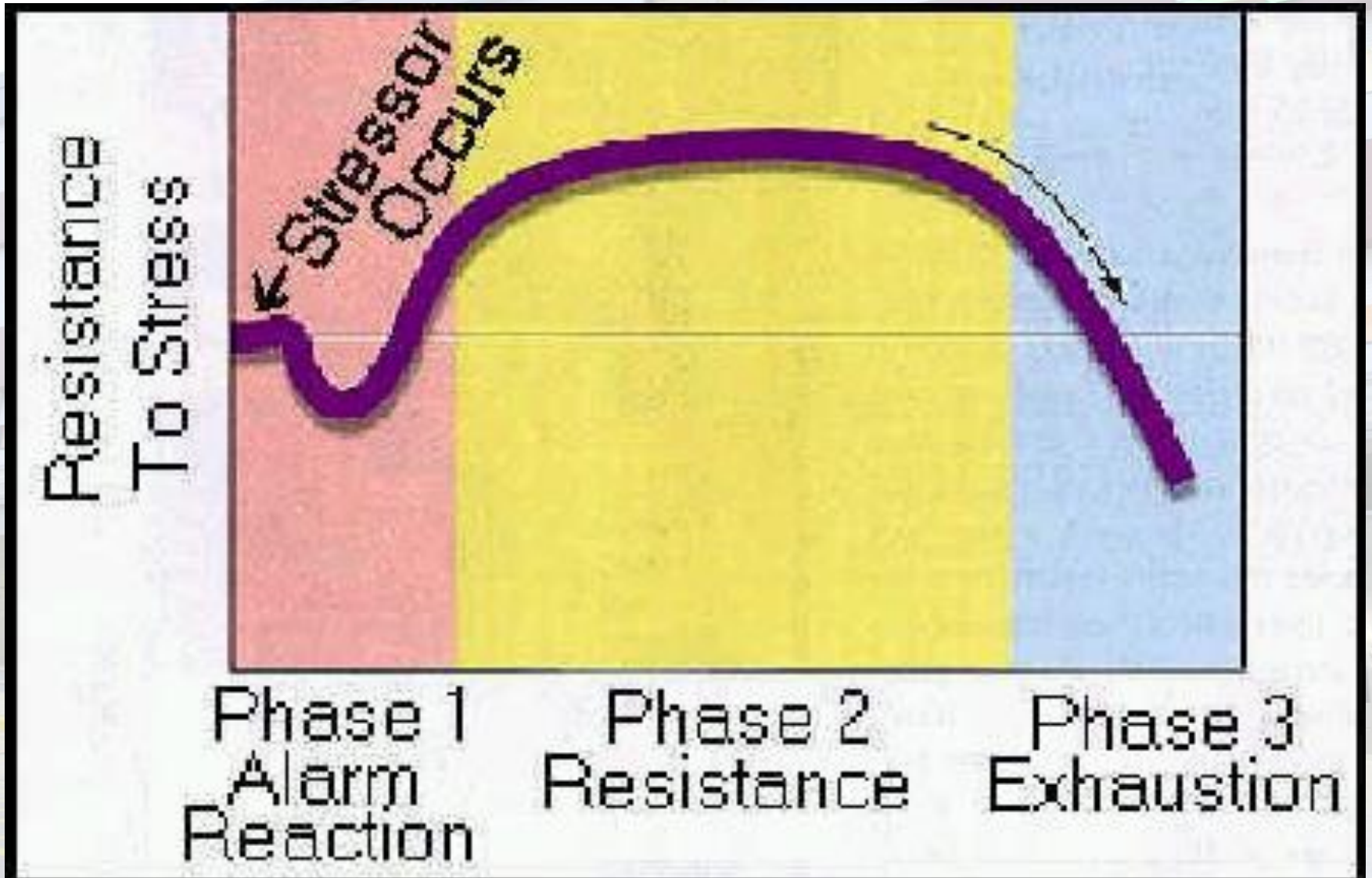
**Resultados:**

- **Muerte del organismo**
- **Supervivencia en base a la puesta en marcha de diversos tipos de reacción o respuesta a la agresión**

# REACCIÓN (ESTRÉS)

- **Síndrome general de adaptación, estrés: alerta general**
- ***La respuesta de estrés incluye una serie de cambios fisiológicos y conductuales que aumentan la chance de supervivencia del individuo cuando debe hacer frente a una amenaza a su homeostasis. Este proceso activo mediante el cual el cuerpo responde a los eventos cotidianos para mantener la homeostasis se denomina “alostasis”***
- **Privilegia sistemas de supervivencia**
- **Muchas veces es perjudicial: elevación crónica de los mediadores químicos de esta respuesta (“carga alostática”)**
  - **puede favorecer enfermedades muy comunes**
- **Respuesta psico-neuro-inmuno-endocrina**

# STRESS

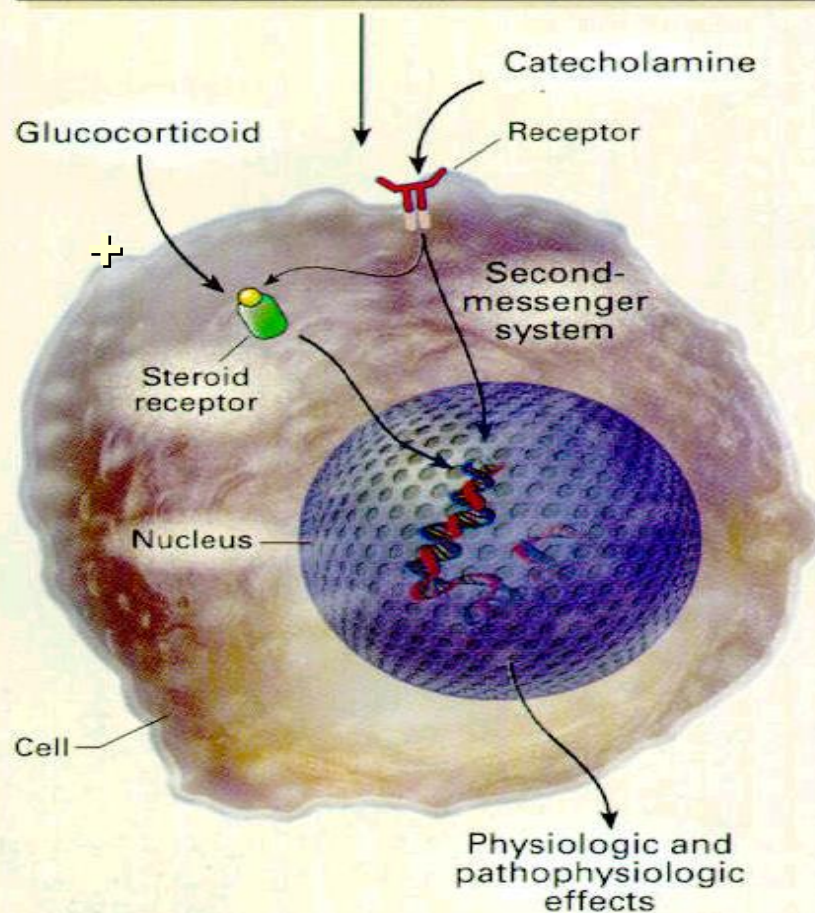




# REACCIÓN H. Selye (1970):

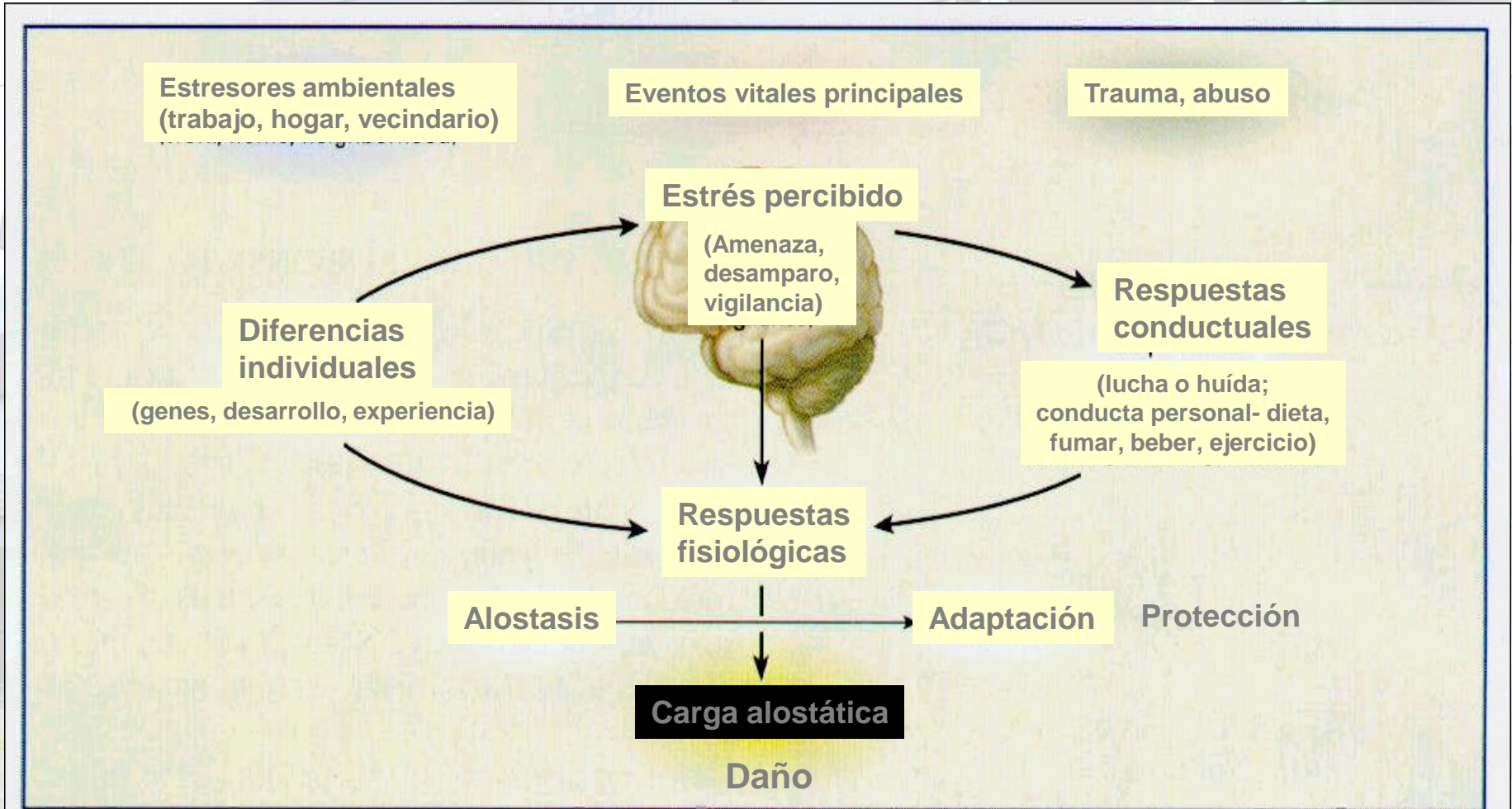
*The evolution of stress  
concept.*

**Am. Sci., 61: 692-699**  
**“NORMAL”**



# ESTRÉS, ADAPTACIÓN Y CARGA ALOSTÁTICA

*Mc Ewen, NEJM (1998) 338: 171-179*







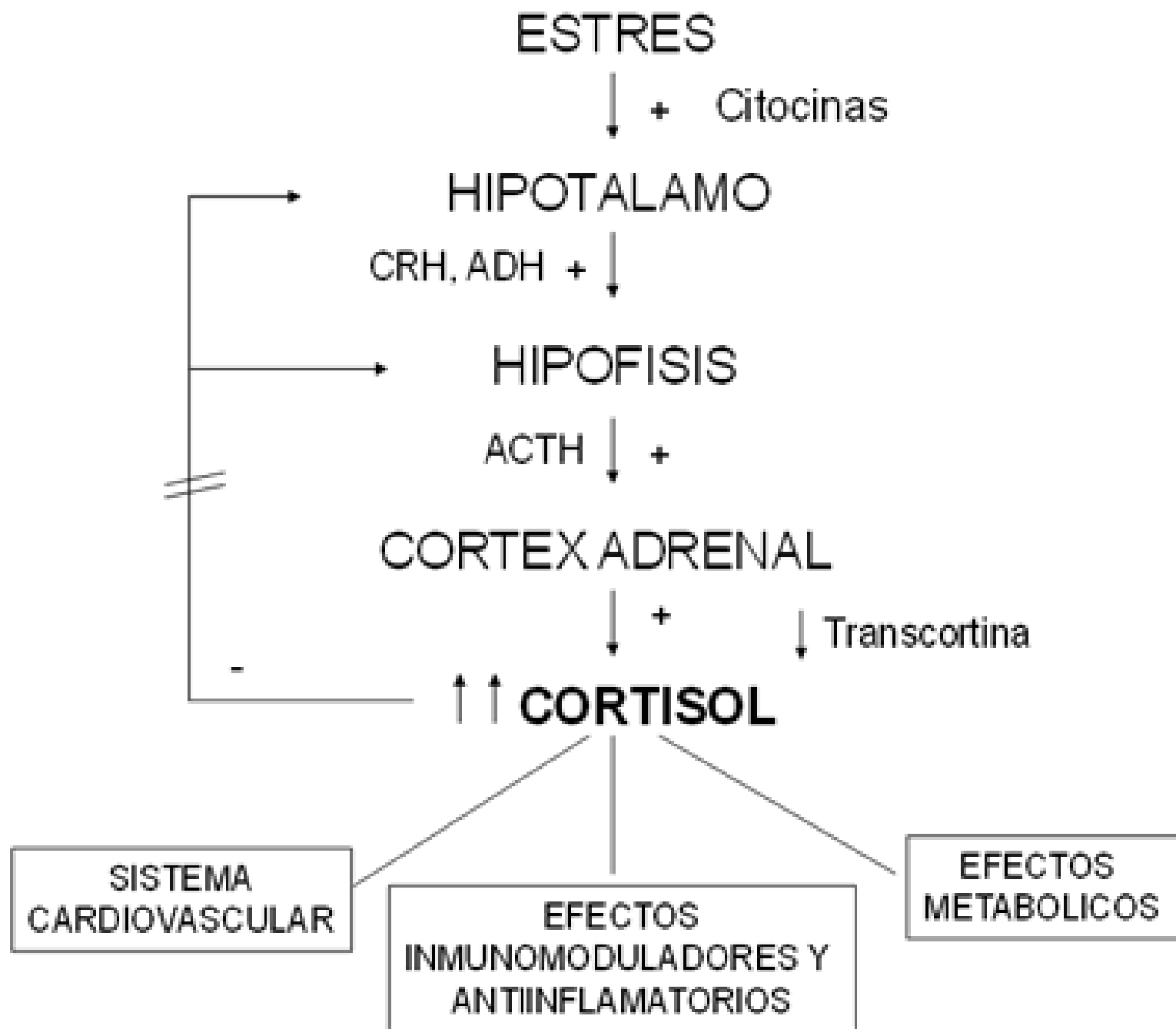


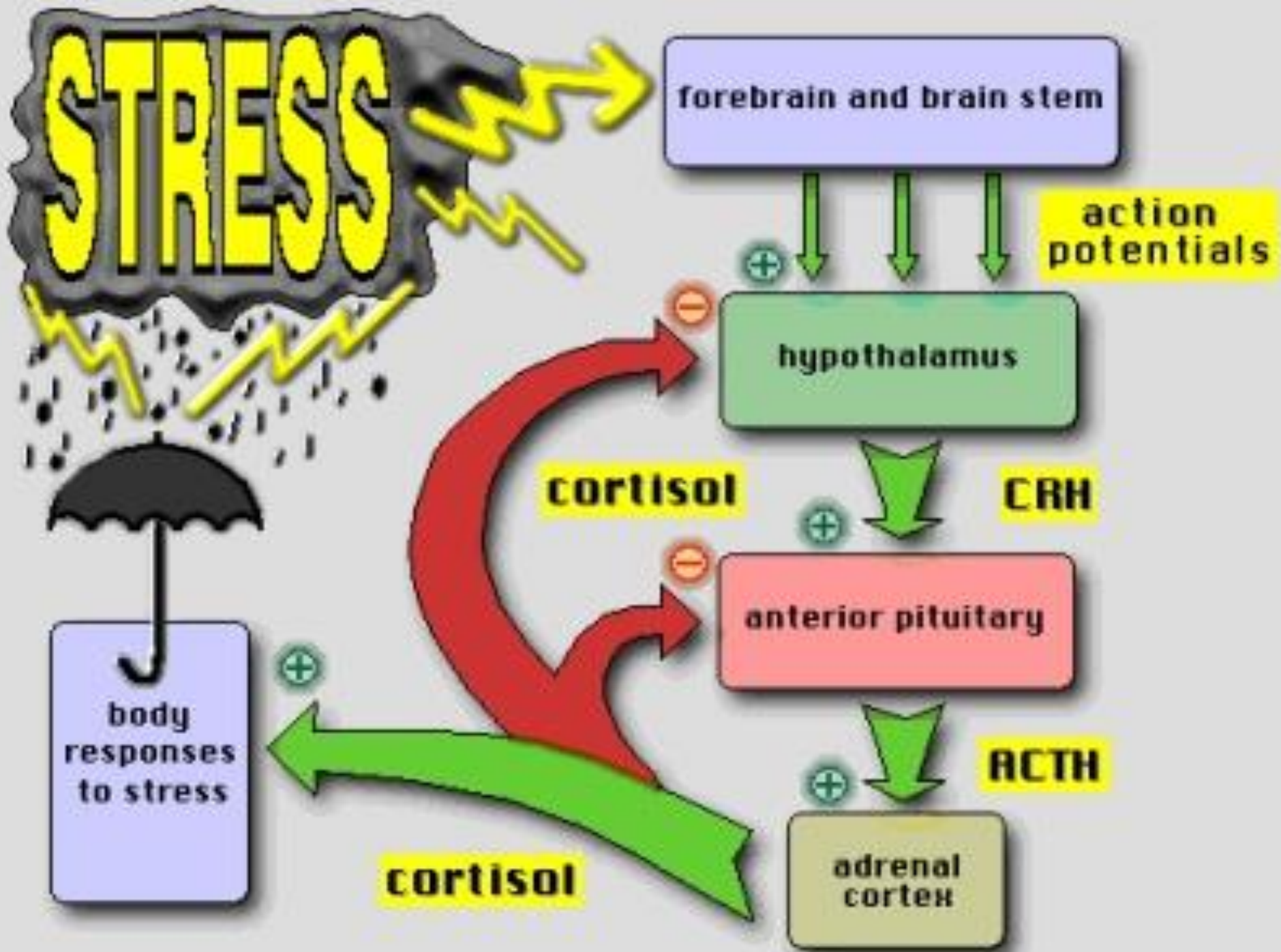
# TIPOS DE REACCIÓN

## 1 REACCIÓN INESPECÍFICA:

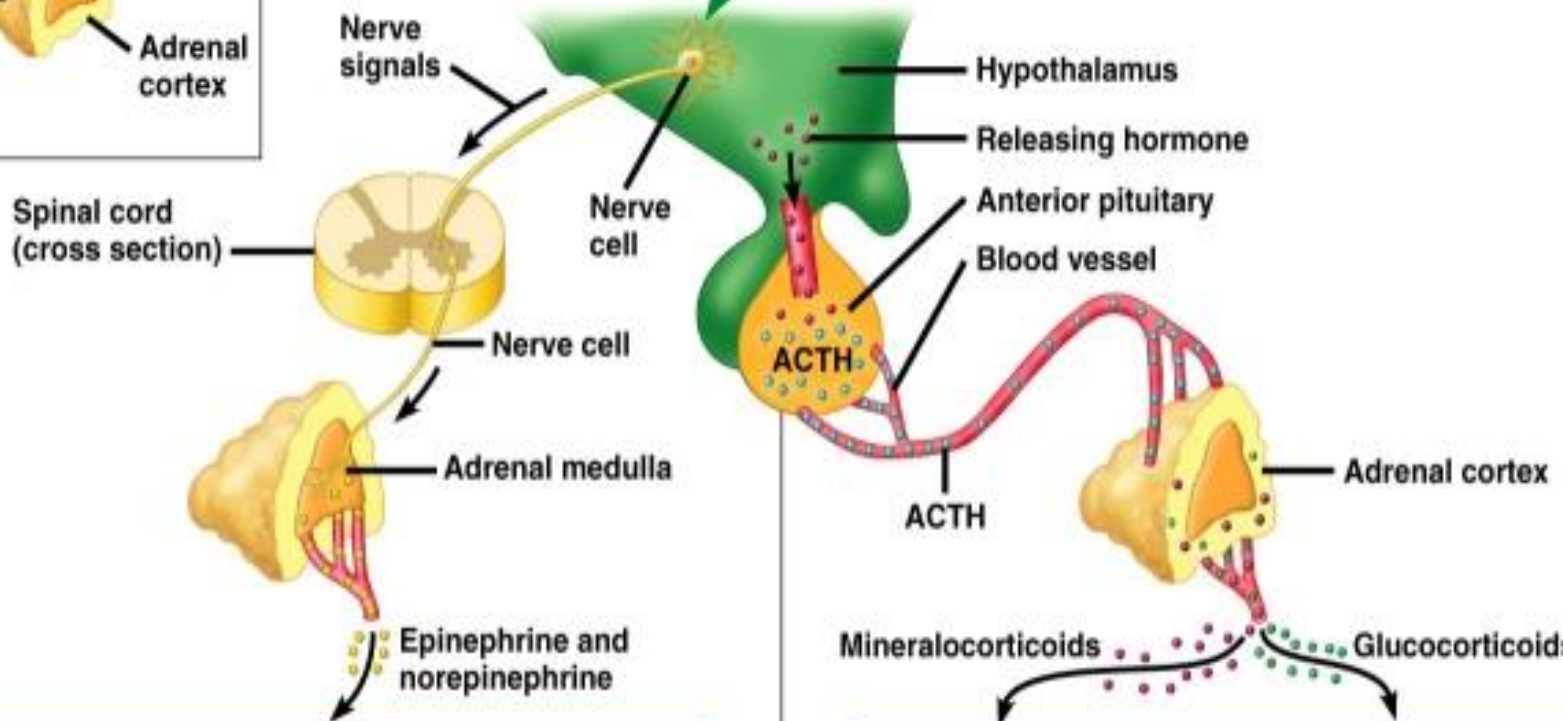
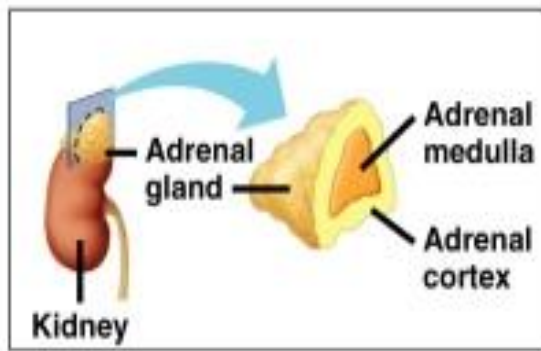
- Celular: - ADAPTACIONES CELULARES
- Tisular: - INFLAMACIÓN
- General: - EVITACIÓN (Voluntaria o por Dolor)
  - RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA  
(" REACCIÓN DE FASE AGUDA")
  - REACCIÓN GENERAL DE ADAPTACIÓN  
("ESTRÉS")

## 2 REACCIÓN ESPECÍFICA: - RESPUESTA INMUNE



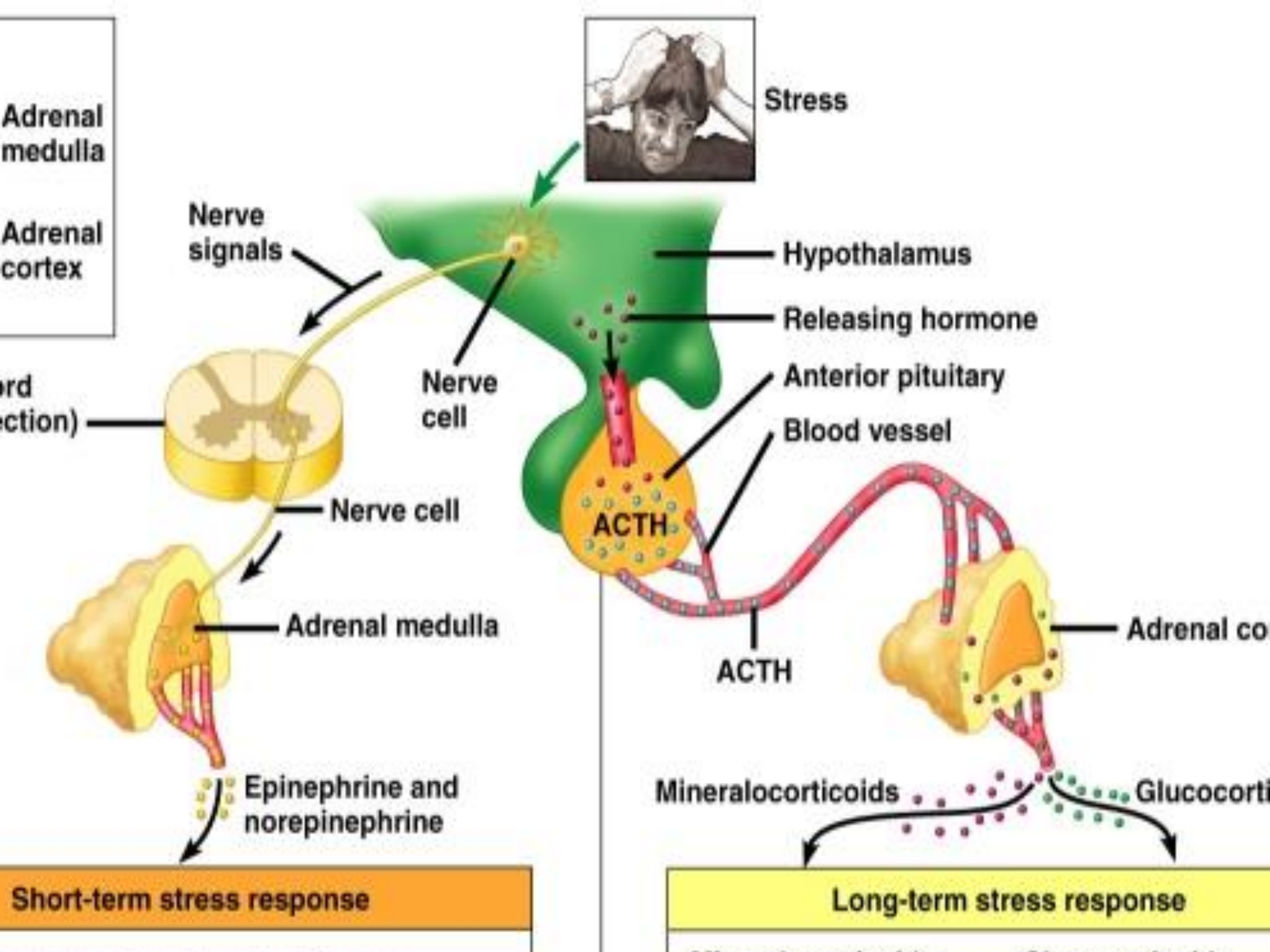


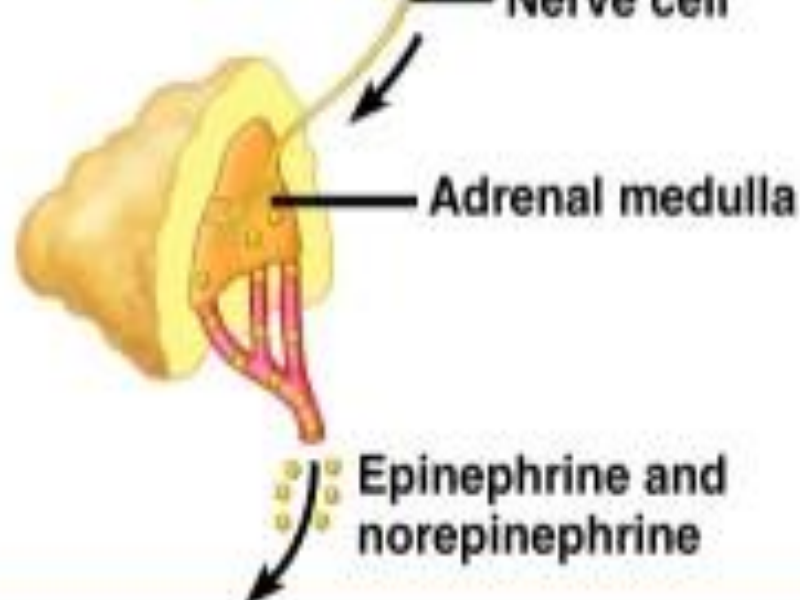




Short-term stress response
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Glycogen broken down to glucose; increased blood glucose</li> <li>2. Increased blood pressure</li> <li>3. Increased breathing rate</li> <li>4. Increased metabolic rate</li> <li>5. Change in blood-flow patterns, leading to increased alertness and decreased digestive and kidney activity</li> </ol>

Long-term stress response	
<p><i>Mineralocorticoids</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Retention of sodium ions and water by kidneys</li> <li>2. Increased blood volume and blood pressure</li> </ol>	<p><i>Glucocorticoids</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Proteins and fats broken down and converted to glucose, leading to increased blood glucose</li> <li>2. Immune system may be suppressed</li> </ol>

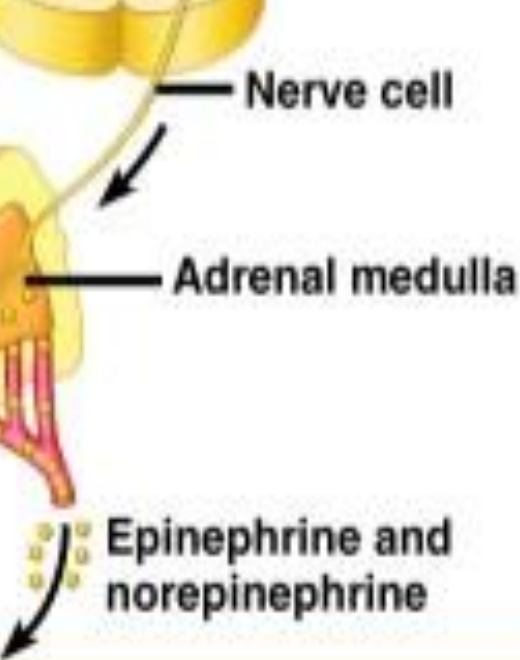




### Short-term stress response

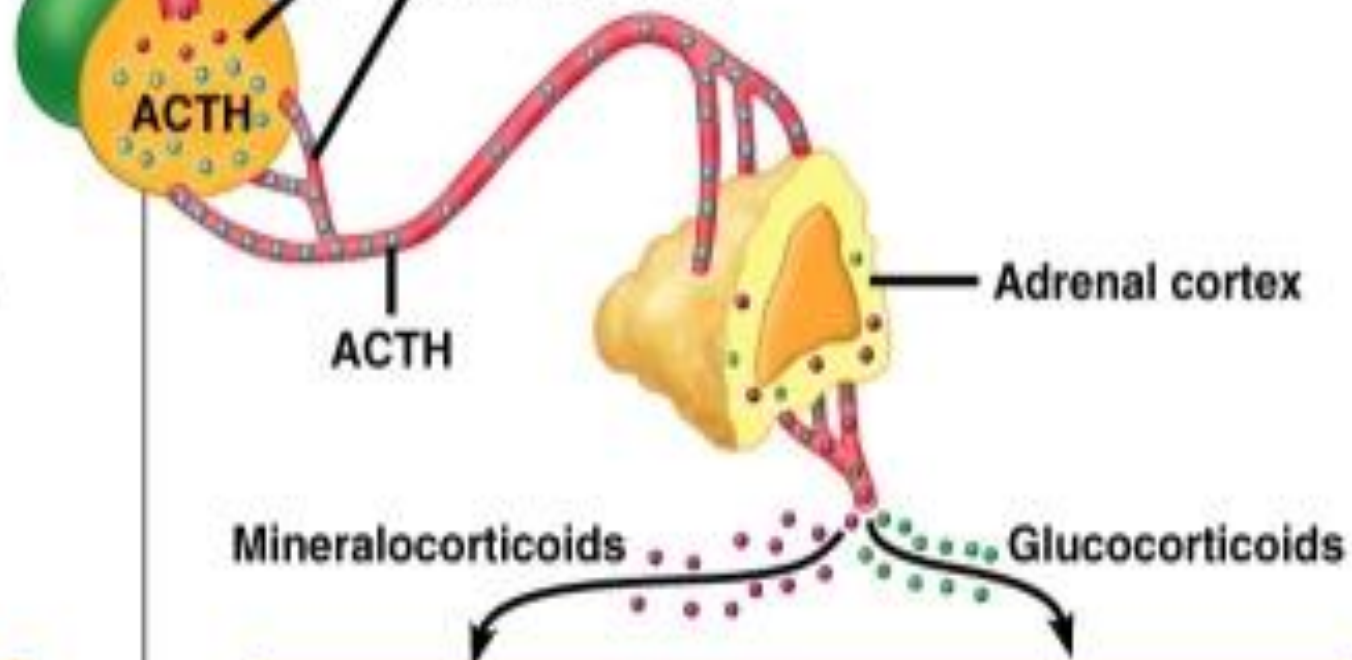
1. Glycogen broken down to glucose; increased blood glucose
2. Increased blood pressure
3. Increased breathing rate
4. Increased metabolic rate
5. Change in blood-flow patterns, leading to increased alertness and decreased digestive and kidney activity





### Short-term stress response

down to glucose;  
 glucose  
 pressure  
 ng rate  
 lic rate  
 low patterns, leading  
 ness and decreased  
 ey activity



### Long-term stress response

#### *Mineralocorticoids*

1. Retention of sodium ions and water by kidneys
2. Increased blood volume and blood pressure

#### *Glucocorticoids*

1. Proteins and fats broken down and converted to glucose, leading to increased blood glucose
2. Immune system may be suppressed

# EFECTOS PERJUDICIALES DE DISTINTOS TIPOS DE REACCIÓN

## 1 REACCIÓN INESPECÍFICA:

- Celular: - LESIÓN CELULAR
- Tisular: - INFLAMACIÓN CRÓNICA
- General: - ENFERMEDADES FAVORECIDAS O PROVOCADAS POR EL ESTRÉS.
  - EFECTOS NOCIVOS DE LA FIEBRE
  - SÍNDROME DE LA REACCIÓN INFLAMATORIA GENERALIZADA

## 2 REACCIÓN ESPECÍFICA: - ALTERACIONES DE LA RESPUESTA INMUNE

# LA RESPUESTA DE ESTRÉS INVOLUCRA UN CONJUNTO DE RESPUESTAS

- **CAMBIOS CONDUCTUALES**

- Incremento del alerta ( $\uparrow$  tono simpático)
- Aumenta capacidad cognitiva
- Euforia
- Analgesia ( $\uparrow$  opioides endógenos)
- Depresión ( $\downarrow$  serotonina)

- **CAMBIOS CARDIOVASCULARES**

- Respuesta autónoma simpaticoadrenérgica
- $\uparrow$  Tono cardiovascular: FC, GC, RP, PA. Vasodilatación muscular
- $\uparrow$  F Respiratoria y metabolismo intermediario

- **INHIBICIÓN FUNCIONES VEGETATIVAS: alimentación, reproducción, crecimiento, inmunidad**

- $\downarrow$  conductas alimentaria y sexual: anorexia, cambios en el patrón de sueño (citocinas, s/t IL-1)



# CONSECUENCIAS DE LA PERSISTENCIA DE LA REACCIÓN DE ESTRÉS

## AUMENTAN:

- Cortisol
- Actividad simpática
- Citoquinas proinflamatorias

## DISMINUYE:

- Actividad parasimpática

# FISIOPATOLOGÍA DEL ESTRÉS

- **CAMBIOS METABÓLICOS Y HORMONALES**
  - Aumento de hormonas contrainsulares
  - ↑ Cortisol:
    - asegura provisión de glucosa al SNC y al músculo
    - estimula síntesis hepática de RFA
    - actividad anti-inflamatoria
  - ↑ Apetito: ↑ grelina, ↓ leptina (sobrepeso, obesidad)
  - Depresión gonadotropa
  - ↑ ADH (Síndrome SIADH)
  - Activación SRAA
- **ACTIVACIÓN DE SISTEMAS BIOLÓGICOS EN CASCADA**
  - Complemento, coagulación, fibrinólisis, citocinas

# **FISIOPATOLOGÍA DEL ESTRÉS: EFECTOS SOBRE SISTEMA INMUNE**

- **LOS CAMBIOS HORMONALES PRINCIPALES (corticoesteroides, catecolaminas, opiodes) TIENEN EFECTO INMUNODEPRESOR**
- **LAS CITOCINAS LIBERADAS CUANDO HAY ACTIVACION DE LAS RESPUESTAS INFLAMATORIA E INMUNE (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) ACTIVAN LA LIBERACIÓN HIPOTALÁMICA DE CRH Y LA SECRECIÓN DE ACTH**



# **EFFECTOS DEL ESTRÉS SOBRE EL SISTEMA INMUNE**

- **ESTRÉS REITERADO Y CRÓNICO SUPRIME LA INMUNIDAD CELULAR**

- **↑ severidad de enfermedades infecciosas comunes**

- **favorece reactivación de infecciones latentes (herpes, tuberculosis) e incidencia de nuevas infecciones**

# FISIOPATOLOGÍA DEL ESTRÉS: EFECTOS SOBRE SISTEMA INMUNE

**EL EFECTO INMUNODEPRESOR NO DEPENDE SÓLO DE LOS CAMBIOS HORMONALES**

**LINFOCITOS B, MACRÓFAGOS, TIMOCITOS**

- **Contacto con terminaciones NA y fibras que contienen neuropéptidos**
- **Receptores  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos**

→ **En general producen *inhibición* de la proliferación y actividad de las células inmunocompetentes**

***La liberación sostenida de estos mediadores, favorece la susceptibilidad a diversas enfermedades que se asocia a las situaciones de estrés prolongado***

# **EFFECTOS PERJUDICIALES DEL ESTRÉS**

- **ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES**
  - Hipertensión arterial, infarto de miocardio
- **ENFERMEDADES DIGESTIVAS**
  - Dispepsias funcionales, úlcera gastroduodenal
  - Colon irritable, colitis ulcerosa
- **ENFERMEDADES INFECCIOSAS**
  - Reactivación de infecciones
- **ENFERMEDADES NEUROPSIQUIÁTRICAS**
  - Ansiedad, angustia, depresión
  - Adicciones
  - Trastorno de estrés postraumático



# **EFFECTOS DEL ESTRÉS PROLONGADO SOBRE EL CEREBRO**

- **APARICIÓN DE MARCADORES BIOLÓGICOS DE ENVEJECIMIENTO**

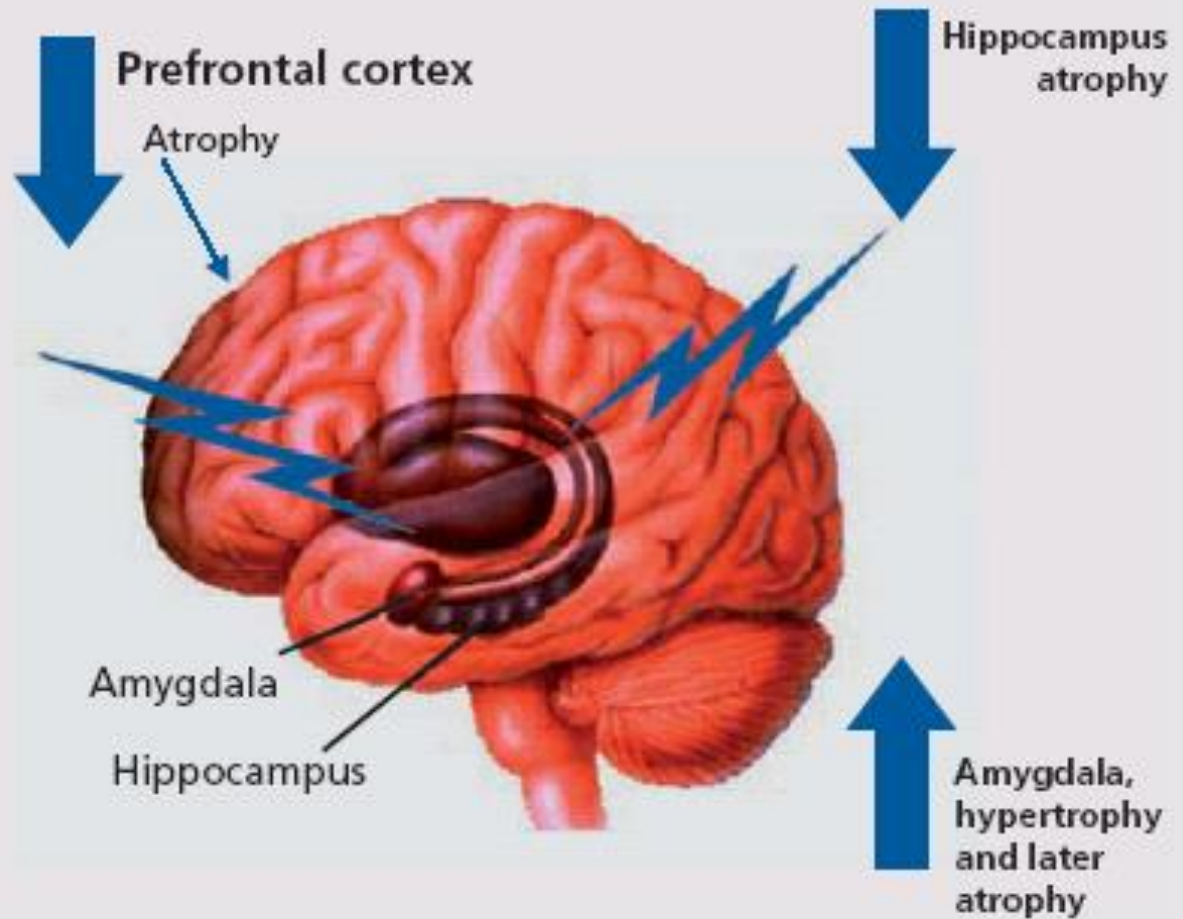
- **Pérdida de neuronas piramidales**

- **Pérdida de excitabilidad de neuronas piramidales en CA1**

→ ***Mecanismos calcio-dependientes mediados por GC y AAE: los iones de calcio juegan un rol clave tanto en los procesos plásticos como en los destructivos de las neuronas hipocámpicas***

**B E McEwen:**  
*Dialogues Clin Neurosci.*  
2006; 8:367-381.

## The brain under stress: structural remodeling



**Figure 4.** Brain regions that are involved in perception and response to stress, and which show structural remodeling as a result of stress.