

Capítulo VI

Fundamentos de endocrinología

Ferran Balada Nicolau

1. Introducción

El sistema endocrino, junto con el sistema nervioso, interviene en el control del organismo. El sistema endocrino está constituido por un conjunto de órganos denominados **glándulas endocrinas** que se encuentran presentes a lo largo de todo el organismo. Estas glándulas liberan mensajeros químicos que reciben el nombre de hormonas.

¿De qué humor estáis?

En la antigua Grecia se elaboró la teoría de los humores. De acuerdo con esta teoría, las diferencias en la personalidad y en el tipo de enfermedades que se sufrían eran consecuencia del equilibrio de fluidos o humores del organismo. De manera parecida a la teoría de los cuatro elementos básicos (aire, tierra, fuego y agua), también se describieron cuatro humores básicos: sangre, bilis amarilla, flema y bilis negra. Si estos humores estaban en equilibrio, la persona tenía buena salud. En función del predominio de un humor, tendremos unas características u otras. Así, las personas sanguíneas se caracterizarán por ser optimistas y buscar el placer y la pasión. Las personas con predominio de la bilis amarilla serán coléricas, mientras que las flemáticas serán racionales y pragmáticas y en las que predomine la bilis negra serán melancólicas o depresivas.

Aunque estas teorías humorales no se mantienen científicamente, en nuestro vocabulario han quedado expresiones y adjetivos que reflejan estas ideas.

El concepto de hormona fue introducido en la literatura por Ernest Starling en el año 1905 en el artículo "The Chemical Correlation of the Functions of the Body". En este artículo, Starling habla de la existencia de mensajeros químicos y utiliza el término de *hormona* a partir de la palabra griega *ορμων*, que significa 'yo excito o activo'. En esta primera utilización, Starling consideró que las hormonas debían ser transportadas desde un órgano, en el que son fabricadas, hasta otro órgano, en el que actuarán. Desde entonces, han sido muchas las definiciones que han intentado actualizar el concepto de hormona de acuerdo con los nuevos

conocimientos que se han alcanzado en este ámbito. Hay que tener presente que cuando Starling definió el concepto de hormona sólo se conocía la actividad endocrina de glándulas como la tiroides o las gónadas; por lo tanto, para Starling las hormonas sólo tenían una única fuente de secreción, eran transportadas a través de la sangre y actuaban sobre receptores lejanos. Actualmente, sabemos que una misma hormona puede ser sintetizada y liberada en diferentes partes de nuestro organismo, que las hormonas pueden ser transportadas por otros mecanismos, además de la sangre, y que pueden actuar localmente.

Una de las definiciones que se han realizado de acuerdo con los nuevos conocimientos es la ideada por Roger Guillemin, para quien una **hormona** es una sustancia liberada por una célula que actúa sobre otra célula, próxima o distante, independientemente de la singularidad o ubicuidad de su origen e independientemente de su medio de transporte, que puede ser la corriente sanguínea, el flujo axoplasmático o el espacio extracelular. De acuerdo con esta definición, el concepto de hormona incluiría cualquier sustancia que intervenga en la comunicación química, independientemente de que actúe en el sistema endocrino, nervioso o inmunitario.

En el capítulo de comunicación química hemos visto cómo todas las sustancias que intervienen como mensajeros químicos tienen unos mecanismos de acción similares, independientemente del tipo de sistema en el que actúen. Las interacciones entre los tres sistemas, y especialmente entre el sistema nervioso y el sistema endocrino, son constantes. A menudo, el sistema endocrino y el sistema nervioso realizan una misma acción e incluso pueden utilizar las mismas sustancias químicas. En general, la acción del sistema nervioso será rápida y específica, mientras que la del sistema endocrino será más lenta y general. A pesar de estas coincidencias, en este capítulo trataremos sólo aquellas hormonas y glándulas que se han incluido de manera tradicional en el sistema endocrino. Las glándulas del sistema endocrino son estructuras que segregan sus productos habitualmente en la sangre. Difieren de las glándulas exocrinas en que no tienen conductos. En la siguiente tabla podemos ver algunas de las diferencias existentes entre lo que denominamos sistema nervioso y sistema endocrino.

Tabla I. Diferencias entre el sistema nervioso y el sistema endocrino

	Sistema nervioso	Sistema endocrino
Liberación del mensajero	Espacio sináptico	Espacio sanguíneo
Tipo de células donde actúan	Células nerviosas, glandulares y musculares fundamentalmente	Cualquier tipo de tejido
Tipo de efectos	Localizados	Generalizados
Latencia de los efectos	Muy corta (milisegundos a minutos)	Larga (minutos a días)
Duración de los efectos	Muy corta (milisegundos a minutos)	Larga (minutos a días)
Recuperación	Inmediata	Lenta

Aunque en la tabla anterior hemos considerado que en el sistema endocrino se liberan las sustancias en el espacio sanguíneo, se han descrito otros mecanismos de liberación. Así, podemos destacar:

- **Secreción autocrina:** liberación de una hormona que actuaría sobre la misma célula que la ha liberado. Algunos autores también hablan de **secreción intracrina** cuando una sustancia sirve de comunicador químico en el interior de una célula.
- **Secreción paracrina:** liberación de una hormona que actuará sobre células próximas. Un subtipo de ésta sería la **secreción yuxtacrina**, que se da cuando una hormona actúa sobre la célula que se encuentra justo al lado de la que lo ha liberado.
- **Secreción endocrina:** liberación de una hormona en la sangre. En este grupo también podríamos incluir la **secreción neuroendocrina**, que se produce cuando una neurona libera en la sangre un producto hormonal.

Además, no todas las hormonas actúan en las células del organismo. Algunas hormonas son liberadas al exterior del organismo y sirven para la comunicación entre animales de una misma especie. Estas sustancias, denominadas **feromonas**, sirven para definir territorios, atraer parejas, avisar de la presencia de predadores, etc.

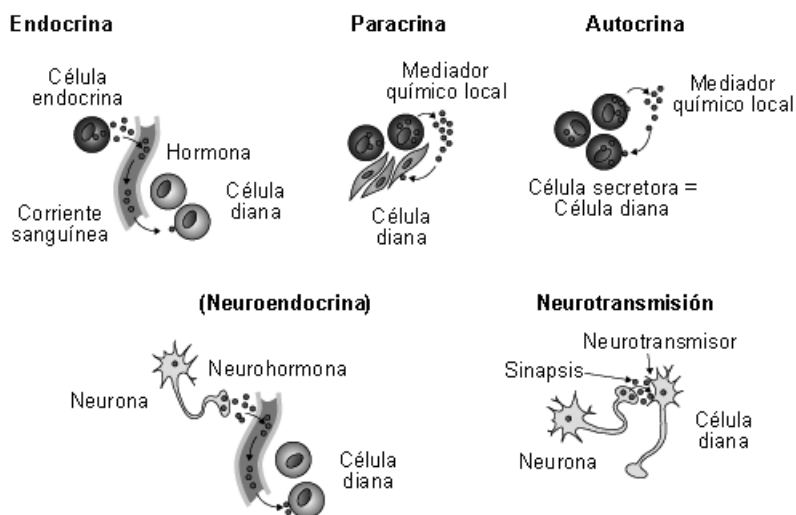


Figura 1. Tipos de comunicación química. Fuente: Vauquelin y Mentzer, 2007.

2. Características generales de las hormonas

En este apartado analizaremos brevemente aspectos que irán desde la síntesis hormonal hasta los mecanismos de acción celular de las hormonas. Para facilitar la comprensión, utilizaremos dos clasificaciones de las hormonas.

Las sustancias químicas que actúan como hormonas han sido clasificadas de acuerdo con su origen químico en tres grupos:

- a) **Hormonas derivadas de aminoácidos:** en este grupo incluiremos las hormonas derivadas del aminoácido tirosina (adrenalina y hormonas tiroideas) y del aminoácido triptófano (melatonina).
- b) **Hormonas peptídicas y proteicas:** corresponde al grupo más numeroso e incluye desde pequeñas moléculas formadas por unos pocos aminoácidos, como el TRH (*thyrotropin releasing hormone*), hasta largas cadenas, como la prolactina o la hormona del crecimiento.
- c) **Hormonas esteroideas:** son hormonas derivadas de los esteroides. Las principales hormonas de este grupo son las hormonas sexuales y las hormonas de la corteza adrenal.

Además de esta clasificación de acuerdo con las características químicas de las hormonas, también podemos clasificar las hormonas según su **solubilidad**. En este caso, hablaremos de la existencia de un continuo, donde en un extremo se encontrarían las sustancias **hidrosolubles**, mientras que en el otro extremo se localizarían las sustancias hidrofóbicas o **liposolubles**.

Entre las sustancias hidrosolubles, encontraremos las hormonas peptídicas y proteicas, mientras que en el otro extremo, el de las hormonas liposolubles, estarán las hormonas esteroideas.

Con respecto a las hormonas derivadas de los aminoácidos, las catecolaminas serán solubles en agua, mientras que las hormonas tiroideas serán liposolubles. Es importante remarcar que la solubilidad de las hormonas no es una característica dicotómica, sino que se trata de un continuo.

La solubilidad de las hormonas nos dará la clave de muchas de las características funcionales de estas sustancias.

Tabla II. Hormonas producidas por las principales glándulas endocrinas

Glándula endocrina	Hormona	Estructura química	Función principal
Pineal	Melatonina	Deriv. aminoácido	Ritmicidad biológica
Hipotálamo	TRH (<i>thyrotropin-releasing hormone</i>)	Péptido	Estimula la hormona tirotrópica (thyroid stimulating hormone; TSH)
	CRH (<i>corticotropin-releasing hormone</i>)	Péptido	Estimula la hormona adrenocorticotrópica (adrenocorticotrophic hormone; ACTH)
	GnRH (<i>gonadotropin-releasing hormone</i>)	Péptido	Estimula la liberación de las gonadotropinas (FSH y LH)
	GH-RH (<i>growth hormone releasing hormone</i>)	Péptido	Estimula la liberación de la hormona del crecimiento
	Somatostatina	Péptido	Inhibe la liberación de la hormona del crecimiento
Neurohipófisis	Oxitocina	Péptido	Actúa estimulando las contracciones uterinas y en el amamantamiento
	Hormona antidiurética o vasopresina	Péptido	Actúa regulando la pérdida de agua por la orina
Adenohipófisis	TSH	Péptido	Estimula la liberación de las hormonas de la tiroides
	ACTH	Péptido	Estimula la liberación de las hormonas de la corteza suprarrenal
	FSH	Péptido	Estimula la maduración de los folículos en las mujeres y la espermatogénesis en los hombres
	LH	Péptido	Estimula el cuerpo lúteo en las mujeres y la secreción de testosterona en los hombres
	GH	Péptido	Estimula el crecimiento y la liberación de la somatomedina por el hígado
	Prolactina	Péptido	Interviene en el proceso de amamantamiento

Glándula endocrina	Hormona	Estructura química	Función principal
Tiroides	Hormonas tiroideas	Deriv. aminoacídico	Regula el metabolismo
	Calcitonina	Péptido	Regula el calcio
Paratiroides	Parathormona	Péptido	Regula el calcio
Corteza suprarrenal	Glucocorticoides	Esteroides	Acciones metabólicas y respuesta al estrés
	Mineralocorticoides	Esteroides	Regula la excreción urinaria de Na ⁺
	Andrógenos	Esteroides	Interviene en las características sexuales secundarias
Médula suprarrenal	Adrenalina y noradrenalina	Deriv. aminoácido	Produce efectos similares a los del sistema nervioso simpático
Gónadas (testículos en el hombre y ovarios en la mujer)	Testosterona	Esteroides	Interviene en la diferenciación sexual
	Estrógenos	Esteroides	Interviene en la diferenciación sexual
	Progestágenos	Esteroides	Importante para la gestación y en la fase lútea
Páncreas	Insulina	Péptido	Interviene en la regulación de la glucemia
	Glucagón	Péptido	Interviene en la regulación de la glucemia

2.1. Secreción hormonal

La secreción de todas las hormonas presenta en común que no se produce de manera constante. Normalmente, existe la llamada **secreción basal**. En función de las necesidades del organismo, esta secreción basal se puede incrementar o disminuir. Estas variaciones pueden ser:

- a) **Episódicas**, como es el caso de la prolactina durante la lactancia.
- b) Con **ritmicidad**:
 - **ultradiania**, como en el caso de las gonadotrofinas, con picos cada 90 minutos;
 - **circadiana**, como los corticoides, que son producidos de acuerdo con un ciclo de 24 horas;
 - **infradiana**, como los esteroides sexuales en la mujer, que siguen complicados ciclos de secreción menstruales.
- c) Finalmente, en otros casos, los cambios en la liberación dependen de **factores ambientales y/o de la ingesta**; es el caso de la insulina, cuya producción varía con

la ingesta de carbohidratos, mientras que en el caso de la aldosterona depende del sodio de la alimentación.

Así pues, la secreción de una hormona estará determinada por diferentes factores. En primer lugar, se deberá sintetizar la hormona. En segundo lugar, esta hormona sintetizada tendrá que salir de la célula. Finalmente, existirán los mecanismos de control de esta síntesis y liberación hormonal.

2.1.1. Síntesis de hormonas

Los mecanismos implicados en la síntesis de las hormonas varían en función de su naturaleza química. Así, podemos establecer tres grandes grupos:

- 1) **Hormonas polipeptídicas.** Las hormonas de tipo polipeptídico son sintetizadas por células que presentan un gran contenido en retículo endoplasmático rugoso. Inicialmente, las hormonas polipeptídicas están codificadas en forma de genes. Estos genes serán reconocidos por unas enzimas que son las ARN polimerasas. Esta enzima transcribirá el gen en forma de ARN heteronuclear (ARNhn) que madurará y dará lugar al ARN mensajero (ARNm), que saldrá del núcleo al citoplasma, donde el ARNm específico se unirá a un ribosoma libre, y esta unión determinará el comienzo de la traducción a partir del cordón inicial formado por adenina-uracilo-guanina (AUG).

La secuencia aminoacídica inicial (péptido señal) de la proteína que se está sintetizando se une a una ribonucleoproteína citosólica, denominada partícula de reconocimiento de la señal (SRP), que se une a una proteína de la membrana del retículo endoplasmático. La proteína, conforme se va sintetizando, pasa a la luz del retículo endoplasmático. Una vez se ha sintetizado toda la proteína, recibe el nombre de preprohormona. La preprohormona presenta una vida media muy corta, ya que rápidamente se separa el péptido señalizador mediante la acción de una enzima del tipo de la tripsina que se encuentra presente en el retículo endoplasmático. Una vez separado el péptido señalizador, la molécula resultante se llamará prohormona, dado que normalmente todavía quedan fragmentos de la cadena polipeptídica que se deberán eliminar o modificar. Después de la síntesis, la hormona pasa desde el retículo endoplasmático hasta el aparato de Golgi mediante transporte vesicular. En el aparato de Golgi, la hormona será glicosilada, se producirá su maduración y quedará almacenada en vesículas hasta su secreción.

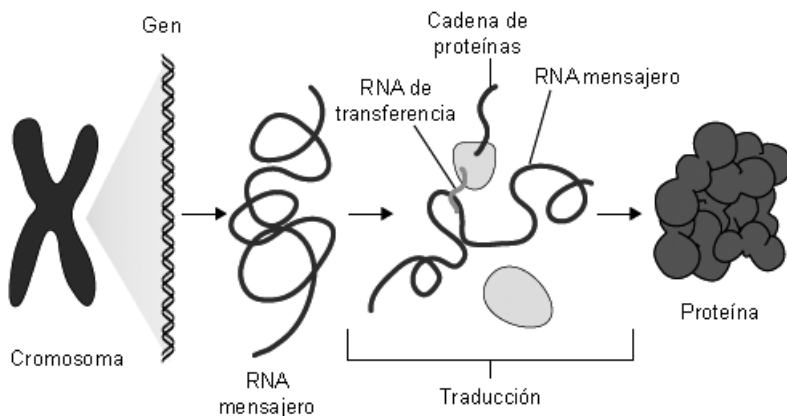


Figura 2. Síntesis de proteínas. Fuente: Hodge, 2010.

- 2) **Hormonas esteroideas.** Las hormonas de origen esteroideo derivan o bien de un precursor común, el colesterol, que procede del plasma, o bien de biosíntesis intracelular. El **colesterol**, a través de pasos sucesivos en el citoplasma, el retículo endoplasmático liso y las mitocondrias, se va modificando, mediante hidroxilaciones, pérdidas de cadenas laterales y aromatización. A diferencia de las otras hormonas, los esteroideos no son almacenados en grandes cantidades, por lo que su secreción se encuentra íntimamente ligada a la síntesis, que a su vez depende de la existencia de enzimas capaces de regular la velocidad de la síntesis.
- 3) **Derivados de aminoácidos.** Las hormonas que derivan de aminas forman dos grandes familias: las **catecolaminas** y las **hormonas tiroideas**.

Las catecolaminas son sintetizadas en células que presentan similares características a las que sintetizan las hormonas polipeptídicas. A pesar de ello, su síntesis difiere notablemente. Estas hormonas, en general, se sintetizan a partir del aminoácido **tirosina** mediante una serie de pasos enzimáticos en el citoplasma celular. Una vez finalizada la síntesis, quedan almacenadas en gránulos de manera similar a lo que sucede con las hormonas peptídicas.

Las hormonas tiroideas, como se verá posteriormente, son sintetizadas en los llamados folículos tiroideos. Estos folículos están formados por una capa externa de células que rodean y limitan una sustancia coloide. Las células principales de los folículos tiroideos sintetizan una proteína, la tiroglobulina, que contiene los derivados de la tirosina. La tiroglobulina es liberada en la sustancia coloide, lugar donde se unirán a átomos de yodo para formar las hormonas tiroideas. Éstas, debido a su estructura liposoluble, no serán almacenadas en grandes cantidades y, por lo tanto, su secreción estará relacionada con la síntesis de manera análoga a lo que sucede con las hormonas de tipo esteroideas.

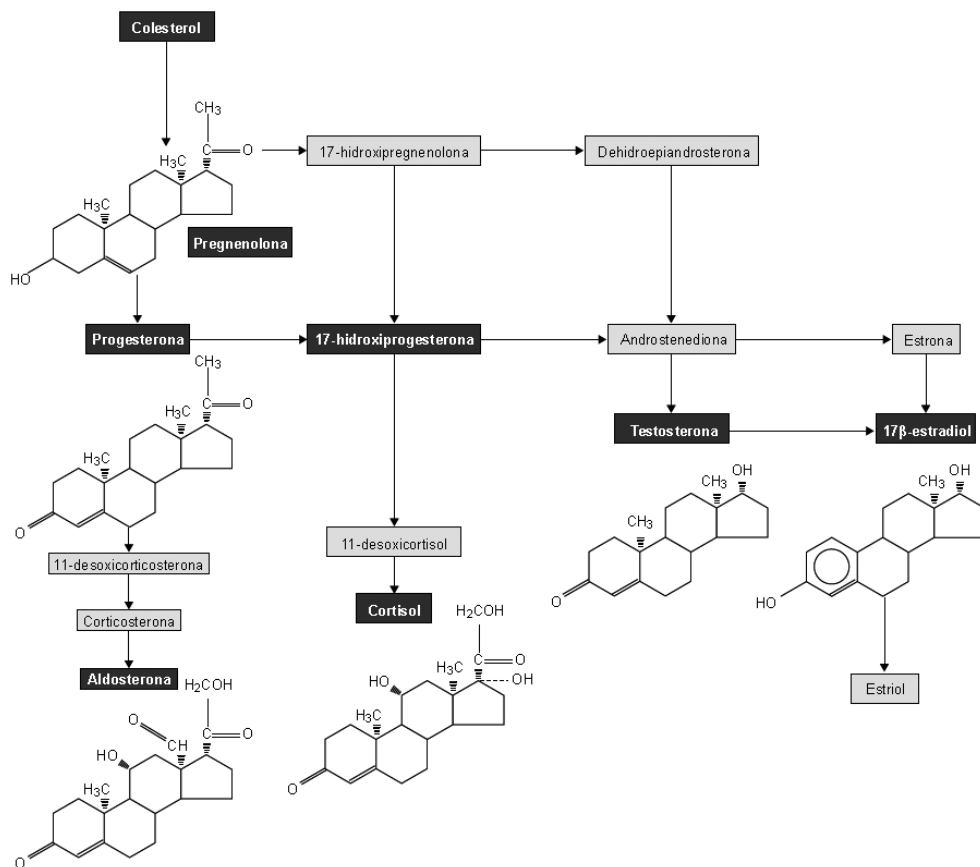


Figura 3. Síntesis de las hormonas esteroideas. Fuente: Schapira y Byrne, 2007.

2.1.2. Mecanismos de liberación

Las hormonas hidrosolubles, polipeptídicas y catecolaminas, después de su síntesis, quedan almacenadas en gránulos presentes en el citoplasma.

El proceso mediante el cual estos gránulos liberan su contenido hormonal se denomina **exocitosis**. En función del tipo celular, la exocitosis se puede producir a lo largo de toda la membrana celular o en zonas especializadas de ésta. Los fenómenos intracelulares implicados en este proceso de exocitosis parece ser que están desencadenados por cambios en la concentración citosólica de iones Ca^{++} . Así, el incremento en la concentración de este ión intervendría en los procesos de fusión entre las membranas celular y de la vesícula, y en la liberación del contenido de la vesícula. También parece ser que el Ca^{++} sería necesario en la aproximación de las vesículas a la membrana celular. Además de este mecanis-

mo de liberación, también se pueden liberar hormonas a partir de vesículas del retículo endoplasmático, sin pasar por el aparato de Golgi, o ser liberadas en el interior celular y, posteriormente, difundirse a través de la membrana.

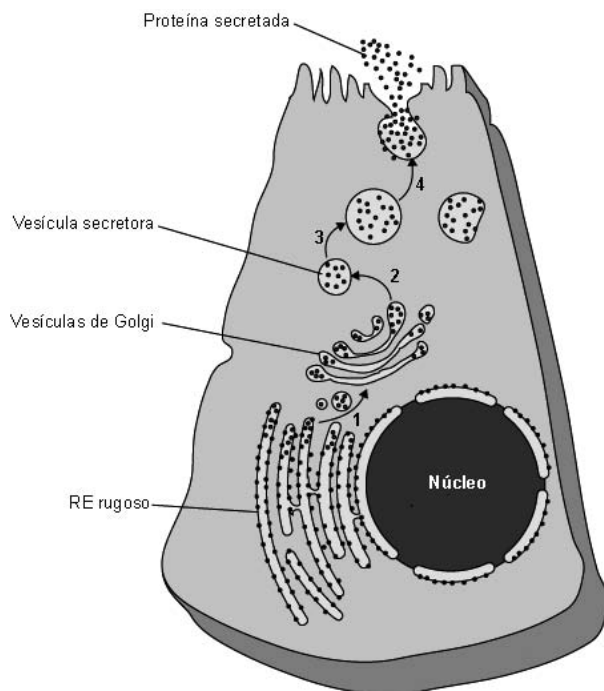


Figura 4. Proceso de exocitosis. Las proteínas sintetizadas son transportadas (1) al aparato de Golgi, donde serán modificadas y concentradas en las vesículas de secreción inmaduras (2). Estas vesículas se fusionan (3) y se liberan por exocitosis (4). Fuente: Lodish, 2003.

Las membranas de las vesículas, una vez liberado su contenido, son recuperadas por la célula mediante un mecanismo de **endocitosis**. Estas membranas pueden ser degradadas o ser recicladas para la formación de nuevas vesículas. Tanto en un caso como en el otro, mediante la endocitosis se evita el crecimiento excesivo de las células como consecuencia de la fusión de gran cantidad de vesículas con la membrana celular. Todo este mecanismo de movimiento de vesículas, fusión de membranas, liberación del contenido vesicular y recaudación de las membranas vesiculares es análogo al que se produce en las células nerviosas en la transmisión sináptica.

En el caso de las hormonas esteroideas, al tratarse de sustancias liposolubles, su liberación se produce mediante un proceso de difusión a favor de un gradiente de concentración.

2.1.3. Regulación de la secreción hormonal

Con respecto a la secreción de las hormonas, ésta se encuentra regulada mediante varios procesos que aseguran un elevado nivel de control:

- Control endocrino.
- Control nervioso.
- Control metabólico.
- Control cronotrópico.

Los mecanismos más comunes en el control de la secreción hormonal son los **mecanismos de retroacción**, o *feed-back*, que son mecanismos mediante los cuales la variable controlada influye sobre su propio control. Esta retroacción puede ser positiva o negativa, según estimule o inhiba la liberación. La retroacción más frecuente es la negativa. La retroacción positiva es menos frecuente y se caracteriza por la estimulación de una mayor liberación de hormona estimulada por la misma hormona. Como se puede comprender, este hecho debe presentar un punto final para evitar la caída en un círculo cerrado. Así, por ejemplo, la oxitocina se libera gracias al estímulo provocado por las contracciones uterinas durante el parto, esta hormona provoca un aumento de las contracciones uterinas. Este círculo se detiene en el momento en el que es expulsado el feto. Finalmente, la retroacción puede ser doble, es decir, positiva y negativa en función de otros parámetros fisiológicos. En este caso, se encuentra la retroacción de los estrógenos sobre el eje hipotálamo-hipofisario. El estradiol normalmente presenta una retroacción negativa sobre este eje, pero durante el período periovulatorio esta hormona estimula la actividad de este eje por medio de una retroacción positiva. En general, la retroacción puede ser sencilla o corta si implica la existencia de una hormona y otra sustancia, hormonal o no. A veces, esta retroacción es más compleja e implica la existencia de más de dos variables, como es el caso de los sistemas hipotálamo-hipófiso-periféricos. En los casos en los que implican más de dos variables, podemos hablar de diferentes mecanismos.

- a) En serie:** se trata de un sistema jerárquico. En este tipo de regulación, una hormona actuará sobre una determinada glándula que liberará otra hormona que a su vez liberará una tercera hormona que inhibirá la liberación de las dos anteriores. Un ejemplo característico de este tipo de regulación sería el eje tiroideo o el eje adrenal. En el caso concreto del eje tiroideo, la glándula tiroidea libera las hormonas tiroideas al ser estimulada por la tirotropina o TSH (*thyroid stimulating hormone*). Por su parte, la liberación de la tirotropina depende de los niveles de hormonas tiroideas y del péptido hipotalámico TRH (*thyrotropin releasing hormone*). Las hormonas tiroideas ejercerán su retroacción negativa sobre la hipófisis y el hipotálamo, mientras que la TSH estimulará la glándula tiroidea e inhibirá la liberación de TRH por parte del hipotálamo.

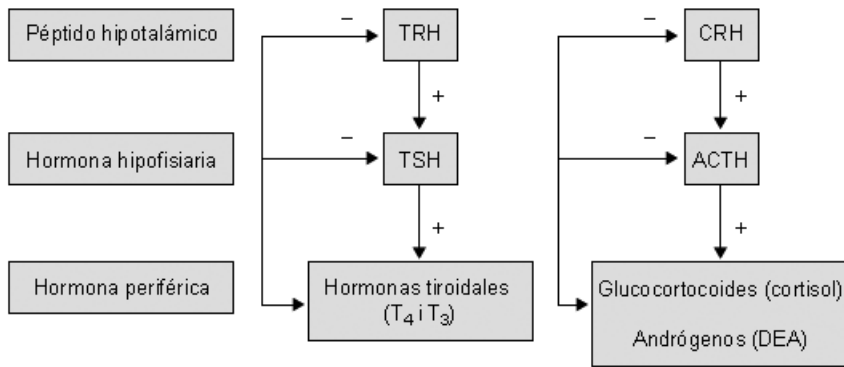


Figura 5. Ejemplo de regulación en serie. Los péptidos hipotálamicos estimulan la liberación de hormonas hipofisarias y éstas la de hormonas periféricas.

b) En paralelo: una variable está controlada por más de una hormona.



Figura 6. Ejemplos de regulación en paralelo. La GH está regulada por GH-RH y por somatostatina.

c) Con ramificaciones: un sistema actúa sobre dos o más hormonas.

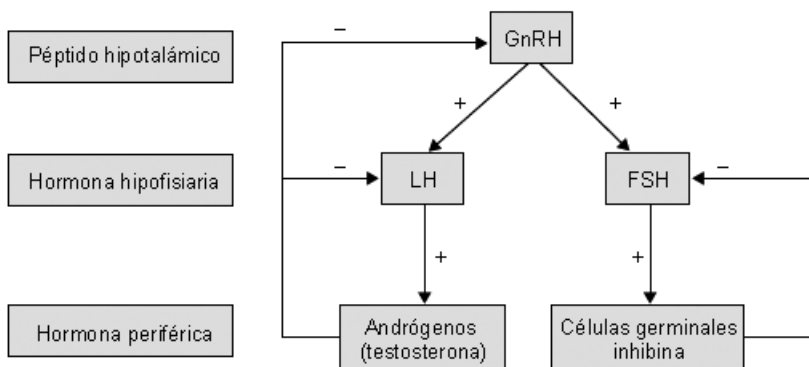


Figura 7. Ejemplo de regulación con ramificaciones. Esquema simplificado de la regulación del eje gonadal masculino.

También existe un **control nervioso**, de manera que en respuesta a estímulos externos y/o propios del organismo, se puede incrementar o disminuir la producción y liberación de hormonas. De hecho, los diferentes neurotransmisores ejercen un importante control sobre la liberación hormonal.

El **control metabólico** consiste en el mecanismo por medio del cual diferentes iones o metabolitos regulan la secreción de las hormonas. Un ejemplo de este control lo encontramos en el papel de la glucemia sobre la liberación de la insulina o el del Ca^{++} en la regulación de la parathormona y de la calcitonina.

Otro de los aspectos que influyen en la secreción hormonal es el **control cronotrópico** motivado por la existencia de diferentes ritmos biológicos. Entendemos como ritmo biológico la recurrencia de cualquier fenómeno dentro de un sistema biológico a intervalos más o menos regulares. Los ritmos biológicos presentan diferentes características, entre las que debemos destacar que tienen un carácter hereditario y que suelen estar sincronizados por diferentes factores externos. Los principales ritmos biológicos descritos son los de frecuencia media:

- **Ritmo circadiano:** se trata del ritmo biológico más conocido. Presenta una ritmicidad aproximada a las 24 horas. Normalmente, oscilan entre las 20 y las 28 horas.
- **Ritmo ultradiano:** se denomina así a aquel ritmo con una periodicidad superior a los 30 minutos, pero habitualmente inferior a las 6 horas.
- **Ritmo infradiano:** corresponde a los que presentan una periodicidad superior a las 28 horas pero inferior a los 6 días.

Además de éstos, podemos destacar los ritmos biológicos de frecuencia baja, que presentan períodos de 6 días a varios años (circalunar, estacionales, circanual), y los de frecuencia alta, que presentan ritmos de 0,5 milisegundos hasta 30 minutos (respiración, ritmo cardíaco, actividad neuronal).

Todos estos factores que intervienen en la secreción de las hormonas sugieren que la obtención de una única muestra de sangre puede inducir a errores. Es frecuente en los casos de sospecha de patologías endocrinas analizar períodos largos, por ejemplo la orina de 24 horas, para determinar si hay un exceso de cortisol o realizar pruebas dinámicas para evaluar los cambios de una determinada hormona en respuesta a su estimulación o inhibición.

2.2. Transporte hormonal

Una vez la hormona ha sido liberada a la sangre, puede circular a través de ella libremente o unida a proteínas transportadoras específicas. En líneas generales, las hormonas hidrosolubles, peptídicas y catecolaminas circulan libremente, mientras que las hormonas liposolubles, esteroideas y tiroideas circulan unidas a proteínas globulares específi-

cas, las cuales son sintetizadas en el hígado. Estas **proteínas transportadoras** cumplen una doble función: por una parte, permiten la solubilización en el plasma de sustancias lipoides y, por otra parte, permiten la creación de una reserva circulante inactiva de las hormonas correspondientes. Estas hormonas unidas a proteínas no son biológicamente activas, pero tampoco pueden ser metabolizadas. Las proteínas de transporte pueden ser de dos tipos:

- a) **Inespecíficas**, como la albúmina y la prealbúmina, que se une a ligandos pequeños y actúan como transportadores generales.
- b) **Específicas**, que presentan lugares de unión de elevada especificidad. Entre estas proteínas podemos destacar la TBG (*thyroid binding globulin*), SHBG (*sex hormone binding globulin*) y la CBG (*cortisol binding globulin*).

Sólo las moléculas de hormona libre pueden difundir fuera de los capilares y unirse a los receptores presentes en las células. Por lo tanto, cambios en la concentración de proteínas en la sangre pueden afectar a la concentración de hormonas unidas a proteínas. Este hecho puede ser muy relevante en patologías como la insuficiencia hepática o el síndrome nefrótico, pero también en situaciones como el embarazo. Debemos tener presente que las analíticas en estos pacientes pueden dar niveles totales de hormonas en sangre que pueden parecer patológicos sin serlo, o al revés: mostrar resultados aparentemente normales y presentar unos valores de hormona libre anómalos.

2.3. Acción celular, degradación y excreción hormonal y transformación periférica

Una vez las hormonas llegan a su célula diana, podrán ejercer sus efectos mediante la unión con los receptores específicos. Las hormonas hidrosolubles, dado que no pueden atravesar la membrana celular por su alto contenido en lípidos, se deberán unir a receptores de membrana y activar los mecanismos de **transducción de señales** comentados con anterioridad. Con respecto a las hormonas liposolubles, éstas tienen la capacidad de atravesar la membrana lipídica de las células y unirse directamente a receptores localizados en el interior celular, citoplasma y/o núcleo. No obstante, estas hormonas liposolubles también pueden unirse a receptores de membrana específicos para ellas.

La acción de las hormonas en una célula determinada dependerá de la cantidad de receptores ocupados, que a su vez depende de la concentración de hormona libre en el espacio extracelular. La concentración de hormona libre estará afectada fundamentalmente por factores como:

- El ritmo de secreción hormonal.
- La unión a proteínas de transporte.
- El ritmo de eliminación de las hormonas.

Para conocer el ritmo de eliminación de una hormona, utilizamos el concepto de vida media, es decir, el tiempo que tarda en reducir a la mitad su concentración plasmática. Las hormonas son eliminadas del plasma mediante su metabolismo o unión a los tejidos, o por su excreción ya sea renal o hepática. Los esteroides habitualmente se degradan por medio de una serie de reacciones de reducción y conversión hacia metabolitos solubles en agua que serán excretados por el hígado o riñón. Las hormonas peptídicas habitualmente son degradadas por peptidasas. Las catecolaminas se transforman en metabolitos inactivos mediante la desaminación o la metilación o son recaudadas por las neuronas u otros tejidos. Las catecolaminas y sus metabolitos son eliminados por los riñones. Las hormonas que se unen a proteínas transportadoras suelen ser eliminadas más lentamente que las hidrosolubles.

Uno de los aspectos más destacables de la acción hormonal es su capacidad de actuar en muy bajas concentraciones. Habitualmente, las hormonas están presentes en concentraciones que oscilan entre los microgramos (10^{-6} gr) y los picogramos (10^{-12} gr). Existen varios mecanismos que nos pueden ayudar a comprender los importantes efectos hormonales, a pesar de estas bajas concentraciones:

- Las hormonas actúan habitualmente sobre receptores de elevada afinidad, variando la concentración de receptores de un tejido al otro.
- En muchas ocasiones, las hormonas se liberan en zonas de circulación restringida (por ejemplo, hormonas hipotalámicas, acción medular de las hormonas adrenocorticales, etc.), presentando en estas zonas concentraciones superiores a las plasmáticas.
- Liberación en zonas adyacentes a su acción (por ejemplo, testosterona y su acción sobre la espermatogénesis).
- En general, las hormonas son sintetizadas en las glándulas en su forma activa. No obstante, determinadas hormonas requieren ser transformadas para alcanzar una actividad biológica máxima. Es el caso de la tiroxina (T_4), que se transforma en triiodotironina (T_3); de la testosterona, que se transforma en $5\text{-}\alpha$.dihidrotestosterona; del angiotensinógeno, que se transforma en angiotensina, y de la formación del $1,25$ -dihidrocoleciferol.

3. Glándulas del sistema endocrino

En este apartado comentaremos las características de las principales glándulas del sistema endocrino, así como las principales alteraciones funcionales de estas glándulas. No pretendemos realizar un estudio detallado de la fisiología y la patología endocrina, sino que pretendemos ofrecer una visión general de estos temas haciendo incidencia en algunos de los aspectos que relacionan el sistema endocrino con la conducta, normal y anómala.

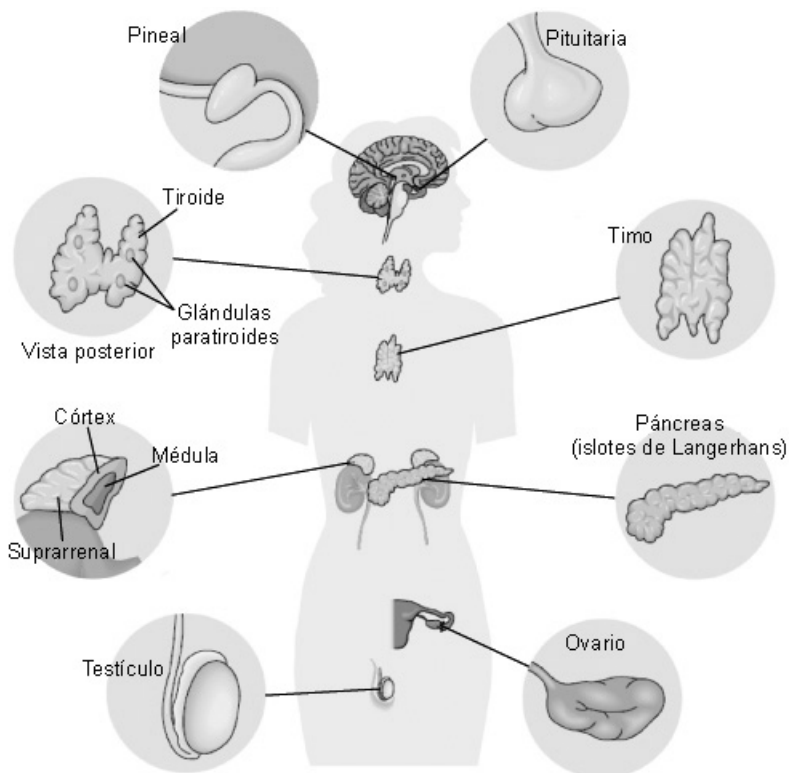


Figura 8. Principales glándulas endocrinas. Fuente: Rizzo, 2009.

En apartados anteriores ya hemos mencionado que actualmente se reconoce que casi todo el organismo presenta actividad endocrina. No obstante, nos centraremos en las llamadas glándulas endocrinas tradicionales, ya que se trata de dar una visión general del sistema endocrino y no una visión especializada.

3.1. Hipotálamo

El **hipotálamo** es una estructura nerviosa localizada en la base del cerebro que interviene en la regulación de funciones básicas del organismo, el mantenimiento de la homeostasis, así como en comportamientos básicos para la supervivencia del individuo y de la especie (alimentación, comportamiento sexual, etc.). Tiene un papel esencial en la integración del sistema nervioso y el sistema endocrino. Esta estructura recibe información nerviosa de todo el organismo y activa respuestas adecuadas del sistema endocrino.

Esta estructura está situada ventral al tálamo (de aquí proviene su nombre), posterior al **quiasma óptico** y anterior a los **tubérculos mamilares**. Se trata de una estructura que recibe gran cantidad de información por medio de sinapsis nerviosas, pero también a través de la sangre recibe información endocrina.

Se han descrito tres zonas en el hipotálamo con diferentes características. Nosotros destacaremos los datos más relevantes para el estudio del sistema endocrino:

- 1) **Zona lateral:** caracterizada por agrupaciones de células, está atravesada por el haz prosencefálico medial. No se han descrito núcleos concretos. Esta zona está relacionada fundamentalmente con el sistema límbico. También está implicada en la regulación de la alimentación.
- 2) **Zona medial:** se caracteriza por presentar gran cantidad de núcleos. Está subdividida en tres regiones, de delante hacia atrás:
 - a) **Región quiasmática:**
 - **Núcleo supraóptico:** se sintetizan las hormonas neurohipofisarias vasopresina y oxitocina.
 - **Núcleo paraventricular:** presenta dos zonas con dos tipos celulares; las **magnocelulares**, que sintetizarán a la vasopresina y la oxitocina; las **parvocelulares**, que sintetizarán a la TRH (*thyrotropin releasing hormone*), CRH (*corticotropin releasing hormone*) y VIP (*vasoactive intestinal peptide*). Las células parvocelulares también segregan vasopresina, pero en este caso se coexpresa con CRH e interviene en la regulación del eje adrenal.
 - **Núcleo supraquiasmático:** directamente relacionado con la ritmicidad circadiana y la regulación de la glándula pineal.
 - b) **Región tuberal:**
 - **Núcleo arqueado:** sintetizará a la GH-RH (*growth hormone-releasing hormone*), somatostatina, GnRH (*gonadotropin releasing hormone*) y la dopamina, que intervendrá en la regulación de la prolactina hipofisaria. Este núcleo también interviene de manera muy relevante en la regulación de la alimentación, en la que intervendrán gran cantidad de péptidos como el neuropéptido Y, MSH, etc.
 - **Núcleo ventromedial:** también sintetizará los péptidos relacionados con la regulación de la hormona del crecimiento, el GH-RH y la somatostatina.
 - c) **Región mamilar.**
- 3) **Zona periventricular:** es una zona delgada que se sitúa a ambos lados del tercer ventrículo. En esta zona, podemos destacar el núcleo periventricular, que, desde un punto de vista endocrino, fundamentalmente sintetizará somatostatina.

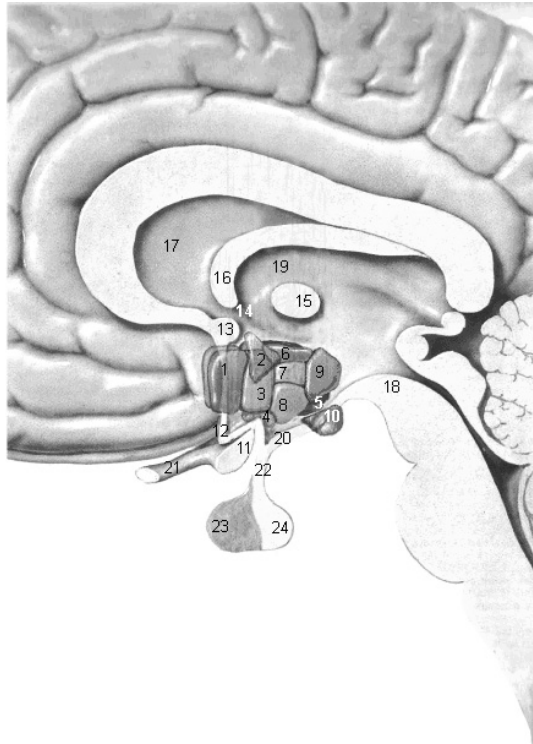


Figura 9. Esquema de los principales núcleos del hipotálamo. 1) núcleo preóptico; 2) núcleo paraventricular; 3) área hipotalámica anterior; 4) núcleo supraóptico; 5) área hipotalámica lateral; 6) área hipotalámica dorsal; 7) núcleo dorsomedial; 8) núcleo ventromedial; 9) área hipotalámica posterior; 10) cuerpo mamilario; 11) quiasma óptico; 12) lámina terminal; 13) comisura blanca anterior; 14) surco hipotalámico; 15) comisura gris intertalámica; 16) fórnix o trigono; 17) *septum pellucidum*; 18) fundición y región interpedunculares; 19) tálamo; 20) *tuber cinereum*; 21) nervio óptico; 22) infundíbulo; 23) lóbulo anterior de la hipófisis; 24) lóbulo posterior de la hipófisis.
Fuente: Netter, 1994.

Como podemos ver, el hipotálamo es una estructura nerviosa que produce y libera gran cantidad de sustancias hormonales. Por este motivo, se considera que es una glándula neuroendocrina. Uno de los aspectos más relevantes del hipotálamo es el importante papel en la regulación del sistema endocrino. Esta regulación se puede realizar de manera directa, como en el caso de las relaciones con la hipófisis. Así, el hipotálamo sintetiza las hormonas que se liberarán en la neurohipófisis, pero también sintetiza y libera sustancias que intervendrán en la regulación de la liberación de las hormonas adenohipofisarias y de los ejes que dependerán de ellas. También el hipotálamo puede intervenir en la regulación de la liberación hormonal por medio del sistema nervioso simpático.

Un ejemplo concreto de esta doble regulación del sistema endocrino por parte del hipotálamo lo tenemos en la respuesta endocrina al estrés. Cuando el organismo detecta una situación de estrés, se produce la activación del hipotálamo, que estimulará el sistema nervioso simpático y éste hará que la médula de la glándula suprarrenal libere adrenalina. La adrenalina será una hormona que pondrá el organismo en situación de alerta. Además de esta acción rápida de estimular la liberación hormonal de la glándula adrenal por medio de la acción nerviosa, también se producirá la liberación del péptido CRH, que servirá para que la adenohipófisis libere la hormona adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH). El ACTH actuará en este caso sobre la corteza de la glándula adrenal activando la liberación de unas hormonas denominadas glucocorticoides, que serán las encargadas de continuar y complementar la actuación de la adrenalina.

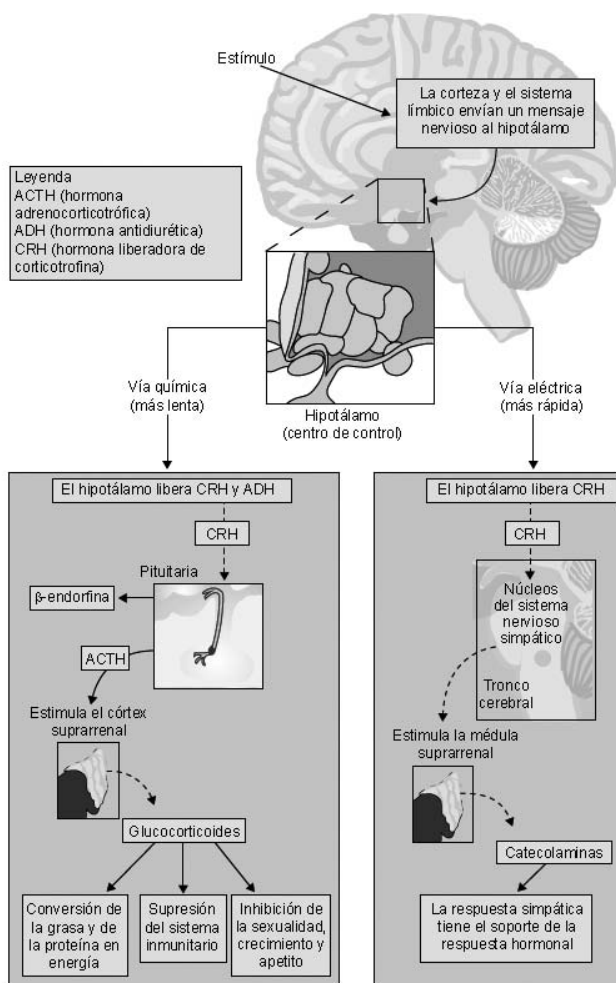


Figura 10. Esquema de la respuesta hormonal al estrés. Fuente: Wisneski y Anderson, 2010.

Respuesta al estrés

Ante una situación estresante, los organismos responden utilizando mecanismos para adaptarse a la situación. Los principales mecanismos incluyen la activación neuroendocrina y la del sistema nervioso autónomo. En las dos respuestas, el hipotálamo es un elemento central.

La respuesta aguda al estrés (lucha o huida) implica en primer lugar la activación del sistema nervioso simpático y de la médula suprarrenal que liberará adrenalina y noradrenalina. Como consecuencia de esta liberación, el organismo se situará en alerta y preparado para actuar (aumento del bombeo cardíaco, aumento de la tensión arterial, dilatación pupilar, aumento de la respiración, movilización de glucosa, etc.). Además de esta respuesta, se activa la liberación de CRH y vasopresina en el hipotálamo. Estas sustancias estimularán la formación de un péptido denominado POMC. Este péptido dará lugar a opiáceos endógenos (efecto analgésico ante posibles lesiones) y ACTH. Esta última sustancia producirá un incremento en los niveles de glucocorticoides (cortisol) en minutos y alcanzará su máximo en 30 minutos aproximadamente. La activación de los glucocorticoides permite movilizar los depósitos energéticos de nuestro organismo y, junto con las monoaminas, incrementa la activación cortical y actúa sobre los mecanismos de memoria.

Entre las diferentes conexiones que establece el hipotálamo, desde un punto de vista endocrino, tendrá una gran importancia la conexión con la hipófisis. Entre estas dos estructuras estará el tracto supraóptico-hipofisario, que va desde los núcleos supraóptico y paraventricular hasta la neurohipófisis y el tracto tuberoinfundibular, que irá desde diferentes núcleos, como el arqueado, hasta el infundíbulo. Este último tracto no llegará hasta la adenohipófisis, sino que liberará las hormonas en el llamado sistema porta. El sistema porta es un sistema vascular especializado formado por las arterias hipofisarias. En el sistema porta, podemos distinguir dos plexos, el plexo primario o superior, situado en el infundíbulo, y el plexo secundario o inferior, situado en la adenohipófisis. Los péptidos hipotalámicos serán liberados en el nivel del plexo primario y a través del sistema porta viajarán hasta la adenohipófisis, donde realizarán su función.

3.2. Hipófisis

La **glándula pituitaria o hipófisis** está considerada la glándula madre o rectora, ya que controla la secreción de diferentes glándulas endocrinas. Dado que la secreción de las hormonas hipofisarias está controlada por los péptidos hipotalámicos, se habla de la existencia de un eje funcional hipotálamo-hipofisario. La hipófisis está situada por detrás del quiasma óptico y contenida dentro de la silla turca del esfenoides. Está conectada con la base del encéfalo mediante el tallo hipofisario y presenta una forma ovalada.

Desde un punto de vista funcional y embrionario, podemos distinguir dos zonas en la hipófisis:

- a) **Lóbulo anterior o adenohipófisis:** proviene del estomodeo, invaginación del ectodermo que dará lugar a la cavidad bucal, que formará la llamada **bolsa de Rathke**.
- b) **Lóbulo posterior o neurohipófisis:** tiene un origen diencefálico, es decir, nervioso. Está unida al diencefalo por el infundíbulo.

Estas dos partes de la hipófisis presentan dos modos diferentes de relacionarse con el hipotálamo:

- **Conexión hipotálamo-adenohipófisis:** en este tipo de conexión, en general tendremos que las neuronas hipotalámicas sintetizan péptidos estimuladores, también en algún caso sustancias inhibitoras, que mediante transporte axoplasmático llegarán hasta la eminencia media, donde se liberarán. Estas sustancias penetrarán en el sistema porta y mediante transporte sanguíneo llegarán hasta las células adenohipofisarias modulando la liberación de las hormonas adenohipofisarias.
- **Conexión hipotálamo-neurohipófisis:** en este caso, las neuronas hipotalámicas sintetizarán péptidos que viajarán mediante transporte axoplasmático hasta la neurohipófisis, donde se liberarán como hormonas neurohipofisarias.

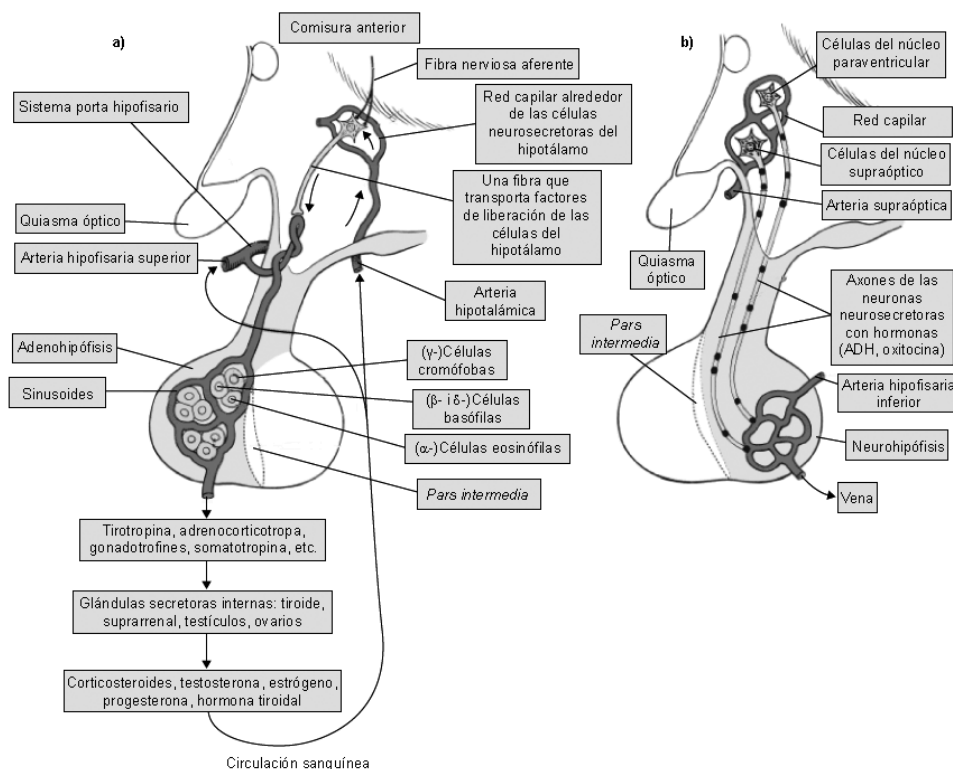


Figura 11. Esquema de la comunicación entre el hipotálamo y la adenohipófisis (a) y la neurohipófisis (b). Fuente: Baehr, Frotscher et al., 2005.

A continuación, estudiaremos las hormonas producidas por las dos partes de la hipófisis, así como las principales patologías resultantes.

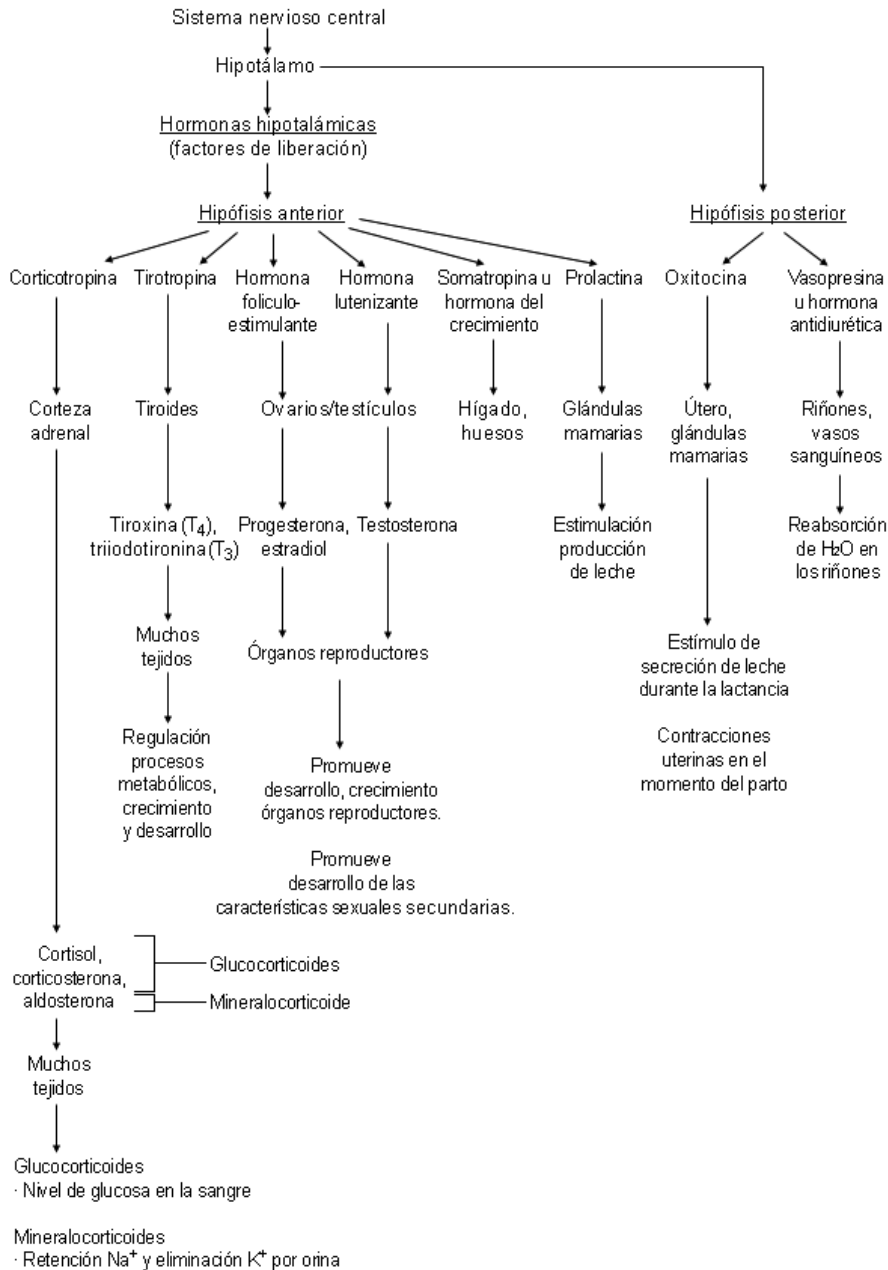


Figura 12.

3.2.1. Adenohipófisis

En la adenohipófisis tenemos cinco tipos principales de células que se encargarán de sintetizar seis hormonas de tipo peptídico:

- **Somatotropos:** segregan la hormona del crecimiento (GH).
- **Tirotropos:** segregan tirotropina (TSH).
- **Corticotropos:** segregan corticotropina u hormona adrenocorticotropa (ACTH).
- **Gonadotropos:** segregan la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculo estimulante (FSH).
- **Lactotropos:** segregan prolactina.

Las hormonas adenohipofisarias se caracterizan por tener un efecto trófico, es decir, controlan la liberación de otras hormonas por parte de las glándulas diana. Sólo tendríamos la excepción de la prolactina, que actúa sobre la glándula mamaria fundamentalmente. La hormona del crecimiento (GH) presenta una acción difusa sobre todo el organismo, pero también ejercerá una acción estimuladora sobre el hígado, que liberará la somatomedina o factor de crecimiento tipo insulina-1 (IGF-I).

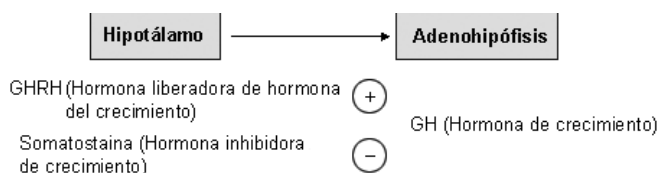


Figura 13.

Las otras cuatro hormonas (TSH, ACTH, FSH y LH) se caracterizan por tener una acción específica sobre una única glándula. Este hecho nos permite hablar de los ejes hipotálamo-hipófiso-glandular. En concreto, tendremos:

- a) **Eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo:** el hipotálamo libera el péptido TRH (*thyrotropin releasing hormone*), que estimulará la adenohipófisis para que libere la tirotropina (TSH). A su vez, la TSH estimulará la glándula tiroidea, que producirá las hormonas tiroideas (T_4 y T_3). Las hormonas tiroideas a su vez inhibirán la producción de TRH y de TSH.

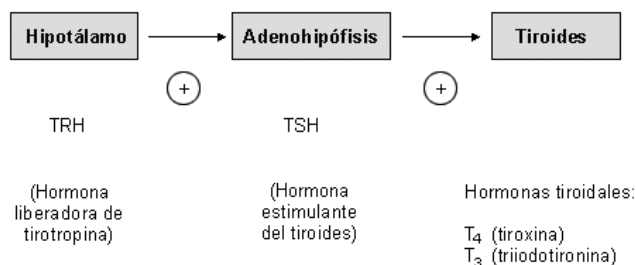


Figura 14.

b) **Eje hipotálamo-hipófiso-adrenal:** el hipotálamo libera el péptido CRH (*corticotropin releasing hormone*), que estimulará la adenohipófisis para que libere la corticotropina (ACTH). Esta hormona actuará sobre la corteza adrenal, que liberará glucocorticoides (cortisol) principalmente. Estos glucocorticoides inhibirán la liberación de las hormonas hipotalámicas e hipofisarias del eje.

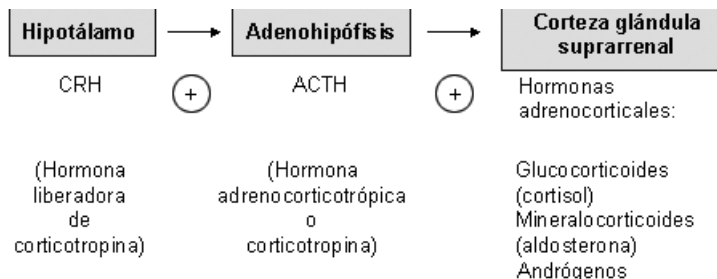


Figura 15.

c) **Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal:** este eje presenta un funcionamiento más complejo que los dos anteriores. En este eje, tenemos un péptido hipotalámico que es el GnRH que actuará sobre la hipófisis para que libere FSH y LH. Algunos autores hablan de LH-RH en lugar de GnRH, dado que el péptido hipotalámico tiene una acción más potente en la liberación de la LH que de la FSH. Las hormonas hipofisarias (FSH y LH) actuarán sobre las gónadas (testículos u ovarios) para regular la liberación de las hormonas gonadales, andrógenos (testosterona) en el caso de los hombres y estrógenos (estradiol) y progestágenos (progesterona) en el caso de las mujeres. Estas hormonas hipofisarias, especialmente la FSH, también intervienen en la regulación de la liberación de un péptido por parte del ovario que recibe el nombre de inhibina. Finalmente, la LH, en el caso de los hombres, tiene una acción fundamentalmente estimuladora de las células de Leydig o células intersticiales del testículo. Por este motivo, algunos autores utilizan el nombre de ICSH (*interstitial stimulating hormone*) en lugar de LH en el caso de los hombres.

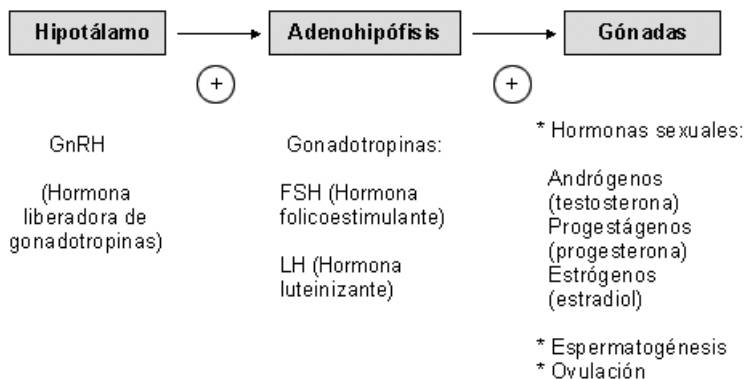


Figura 16.

Como característica general, la regulación de estas hormonas adenohipofisarias se establece por un equilibrio entre la estimulación a cargo del péptido hipotalámico y la inhibición por parte de la hormona liberada por la glándula periférica correspondiente.

En el caso de las otras dos hormonas, **GH** y **prolactina**, no tienen una acción tan específica sobre una glándula, ya que actúan de manera más difusa. Estas dos hormonas estarán reguladas fundamentalmente por el hipotálamo. Es decir, el hipotálamo producirá en cada caso dos sustancias, una que tendrá un papel estimulador y otra que tendrá un papel inhibidor. Ambas hormonas presentan una secreción en pulsos, pero también presentan un patrón sueño dependiente. En privación de sueño o en cambios en el patrón de dormir, se ve afectada su secreción. La secreción de GH se produce especialmente en las primeras horas de sueño profundo, pero también se producen picos como consecuencia de estrés agudo. También se ha observado que la liberación de prolactina se incrementa como respuesta al estrés, correlacionando con el grado de estrés.

La liberación de la GH estará estimulada por un péptido que recibe el nombre de GH-RH (*growth hormone releasing hormone*), mientras que la somatostatina inhibirá su liberación.

La hormona del crecimiento tiene dos funciones principales. En primer lugar, es el principal regulador endocrino del tamaño corporal. Este efecto lo realiza la hormona del crecimiento por medio de la estimulación de la liberación de somatomedina o factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1) a cargo del hígado. La otra función de la hormona del crecimiento es oponerse a los efectos metabólicos de la insulina.

Finalmente, la prolactina se caracteriza por tratarse de la única hormona adenohipofisaria cuya liberación está inhibida por el hipotálamo. De hecho, experimentos que han desconectado la adenohipófisis del hipotálamo han mostrado que los niveles de las hormonas adenohipofisarias disminuyen, excepto en el caso de la prolactina, que incrementa de manera muy notable sus niveles. Esta secreción de prolactina está inhibida por la acción de la dopamina, que actúa como factor inhibidor.

La relación de la dopamina con la prolactina permite que cambios en los niveles dopaminérgicos puedan ser observados por medio de la prolactina. Así, los pacientes que toman neurolepticos modificarán sus niveles de prolactina, lo que permite observar la sensibilidad del paciente a estos fármacos.

Con respecto a los factores estimuladores de la liberación de la prolactina, se han propuesto varias sustancias, como el TRH, VIP o dos péptidos de 20 y 31 aminoácidos (PrRP20 y PrRP31). También se estimula la liberación de prolactina por acción de la serotonina en el hipotálamo. Este hecho permite estudiar el estado funcional del sistema serotoninérgico mediante la administración de sustancias que actúen sobre él, como la fenfluramina, y evaluar los niveles plasmáticos de prolactina. Así, por ejemplo, se han descrito niveles menores de prolactina después de la administración de fenfluramina en pacientes con trastorno de la personalidad con historial de agresiones con impulsividad, con respecto a aquellos pacientes que no presentan estos antecedentes.

Un aspecto relevante de la prolactina es la acción estimuladora que ejerce sobre el sistema inmunitario. La reducción de la secreción de prolactina deteriora la función inmunitaria, mientras que el incremento de prolactina mejora esta función. Se ha postulado que la prolactina podría antagonizar los efectos inmunosupresores de los corticoides.

3.2.2. Neurohipófisis

La neurohipófisis o hipófisis posterior almacena y libera dos sustancias sintetizadas por el hipotálamo, la **oxitocina** y la **hormona antidiurética** o **vasopresina**. Estas hormonas son dos péptidos formados por nueve aminoácidos que sólo divergen en los dos aminoácidos situados en las posiciones 3 y 8. Ambas hormonas son sintetizadas en forma de prohormona. Una vez sintetizadas en los grupos magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, viajan a lo largo de los axones de estas células neurosecretoras hasta la neurohipófisis. A lo largo del recorrido, en los gránulos de secreción se produce la rotura de las prohormonas, que dará lugar a las hormonas y a un péptido que recibe el nombre de **neurofisisina**. Tras la llegada a la neurohipófisis, se almacenan y se liberan cuando es necesario.

La oxitocina en los mamíferos interviene en la liberación de la leche durante la lactancia. Esta acción la realiza mediante un reflejo neuroendocrino. Cuando el bebé succiona el pezón de la madre, estimula terminales sensoriales que enviarán la información al hipotálamo materno. La madre, como respuesta, sintetizará y liberará oxitocina, que –mediante la sangre– llegará hasta la glándula mamaria, donde producirá la contracción de fibras musculares que impulsarán la salida de la leche materna. Este reflejo neuroendocrino presentará varias características. Así, en primer lugar se trata de un sistema de retroacción positiva, ya que la salida de leche hará que el bebé continúe succionando y, por lo tanto, estimulando la liberación de oxitocina. Esta retroacción finalizará cuando el bebé deje de succionar. Por otra parte, este reflejo también se puede condicionar. De este modo, cuando el bebé empieza a llorar, la madre activa el mecanismo sin necesidad de que el niño empiece a amamantar, con lo que se evita un retraso entre el inicio del amamantamiento y la salida de la leche.

Una segunda función de la oxitocina es su intervención en los mecanismos del parto. La dilatación del cérvix uterino provoca la liberación de oxitocina, que estimulará las contracciones uterinas y una mayor dilatación del cuello uterino. Como en el caso anterior, nos encontraremos con un mecanismo de retroacción positiva, ya que la progresiva dilatación del cérvix uterino estimulará una mayor liberación de oxitocina. Esta retroacción finalizará con el nacimiento del bebé. La oxitocina también puede ser utilizada farmacológicamente durante el parto, bien para inducir el parto, bien como tratamiento de hemorragias posparto.

La implicación de la oxitocina en el parto y en la lactancia son las funciones conocidas de manera más amplia de esta hormona. No obstante, en los últimos años los nuevos

conocimientos sobre esta hormona nos están aportando importantes novedades. Uno de estos aspectos es el papel favorecedor de la conducta materna. En diferentes mamíferos se ha observado que la administración de oxitocina intracerebralmente induce la conducta materna, y en concreto, en los humanos se ha observado un incremento de la actividad neuronal en las zonas cerebrales ricas en receptores de dicha sustancia.

También diferentes estudios han mostrado que la administración intracerebral de oxitocina mejora la conducta sexual, tanto en machos como en hembras. El papel de la oxitocina no se limita a facilitar la formación de vínculos afectivos en la conducta materna y sexual, sino que además favorece el establecimiento de vínculos afectivos en otros ámbitos, como se puede observar por el incremento de interacción social en diferentes especies después de su administración. Esta acción también ha sido descrita en humanos. Así, diferentes estudios han mostrado que la oxitocina incrementa la confianza hacia otras personas.

Economía y hormonas

En los últimos años se está observando un incremento de los estudios que relacionan aspectos neurobiológicos con el ámbito de la economía. En este conjunto estarían principalmente los trabajos de neuroimagen, pero también los estudios que implican las hormonas. Un primer estudio fue realizado por investigadores de la Universidad de Zúrich. En este estudio (Kosfeld, Heinrichs et al., 2005), los autores mostraron que la administración intranasal de oxitocina incrementaba la confianza entre los humanos. En este trabajo, los sujetos experimentales adoptaban papeles de inversores o administradores. El grupo de inversores que había recibido oxitocina mostró más confianza hacia los administradores que el grupo que había recibido un placebo. Por su parte, no se observaron diferencias entre los grupos de administradores. Estos datos parecen mostrar que la oxitocina actuaría incrementando la confianza en los inversores, pero no modificaría la conducta de los administradores y, por lo tanto, no afectaría a las conductas de riesgo. Este mismo grupo suizo (Baumgartner, Heinrichs et al., 2008), mediante estudios de neuroimagen, ha sugerido que la acción de la oxitocina sería sobre las estructuras neurales que intervienen en el procesamiento del miedo (amígdala y mesencéfalo). Otro trabajo de un grupo californiano (Zak, Stanton et al., 2007) mostró que la oxitocina incrementaba la generosidad hacia otras personas. En concreto, los voluntarios que habían recibido oxitocina repartían dinero por encima de las expectativas de las personas que las recibían. Esta generosidad era un 80% superior a la del grupo que había recibido un placebo. Recientemente, un grupo de Jerusalén (Israel, Lerer et al., 2009) ha mostrado que la actividad prosocial, de confianza, estaría relacionada con el polimorfismo genético que muestra el gen del receptor por oxitocina.

La otra hormona liberada por la neurohipófisis es la hormona antidiurética (ADH) o vasopresina. La principal función de esta hormona es controlar el balance hídrico en el organismo. La acción concreta que realiza es reabsorber el agua filtrada por el riñón concentrando la orina. Para llevar a cabo esta acción, el hipotálamo recibe información de osmoreceptores que captan los cambios en la osmolaridad de los fluidos corporales y en el

volumen sanguíneo. Pequeños cambios en la osmolaridad sanguínea, aumentos en torno al 1%, activarán la liberación de hormona antidiurética, que estimulará la sensación de sed y la retención de agua por parte de los riñones. También los cambios en el volumen sanguíneo son captados por barorreceptores que enviarán su información al hipotálamo para regular la liberación de la hormona antidiurética. Un descenso del volumen sanguíneo del 15% provocará una liberación de la hormona. La acción de regulación del balance hídrico sobre el riñón se realiza por medio de la activación del receptor V2. Se han descrito dos tipos de receptores más para la hormona antidiurética: el receptor V1a, que se manifiesta en el tejido vascular y cuya activación supondrá una contracción de la musculatura vascular incrementando la presión sanguínea; por este motivo, también recibe el nombre de vasopresina. Y también se ha descrito el receptor V1b, que se manifiesta fundamentalmente en la hipófisis y en el sistema nervioso central. En la hipófisis, la activación del receptor V1b intervendrá en la liberación del ACTH. A nivel central, se ha descrito el papel de la hormona antidiurética en la organización social monógama de diferentes especies, especialmente en los machos en combinación con los corticoides. Este hecho ha supuesto que algunos autores hablen de la hormona de la fidelidad, un rol en el que también ha sido implicada la oxitocina, en este caso especialmente en las hembras. También ha estado implicada en conductas como la defensa del territorio y la agresión y en la fisiopatología de trastornos como la depresión y la ansiedad.

3.2.3. Alteraciones de la hipófisis

A nivel fisiopatológico, podemos hablar de dos tipos de alteraciones: las alteraciones por **déficit hormonal** y las alteraciones por **exceso hormonal**.

En el primer caso, la principal alteración es el **panhipopituitarismo**. Es decir, un déficit generalizado de todas las hormonas hipofisarias. Con respecto a las alteraciones por exceso de liberación hormonal, no podremos hablar de una afectación generalizada, ya que habitualmente la hipersecreción hormonal está acompañada de una hiperplasia de las células productoras de la hormona en cuestión. En este subapartado comentaremos algunas de las características de estos trastornos. No obstante, dejaremos para los subapartados posteriores las afectaciones correspondientes a las hormonas que actúan sobre la tiroides, la corteza adrenal y las gónadas.

Déficits hormonales: panhipopituitarismo

Como ya hemos comentado, esta alteración se caracteriza por presentar un déficit generalizado de todas las hormonas hipofisarias. Diferentes causas pueden suponer esta alteración y entre ellas se encuentran alteraciones genéticas, traumatismos, tumores, enfermedades inflamatorias, radiaciones o trastornos vasculares. No obstante, también alteraciones hipotalámicas pueden provocar la aparición del panhipopituitarismo. Una de las causas que se debe destacar es el llamado síndrome de Sheehan, que hace referencia a un

hipopituitarismo posparto. Este trastorno es consecuencia de una necrosis producida por una hipotensión severa o un sangrado en el momento del parto. Este síndrome tiene una prevalencia en torno a los 100-200 casos por millón de habitantes.

La clínica de este trastorno vendrá determinada por el grado de afectación de cada una de las hormonas producidas en la hipófisis. El déficit de prolactina es muy extraño, de hecho sólo aparece en casos de destrucción completa de la glándula o alteraciones genéticas. Con respecto al resto de hormonas adenohipofisarias, habitualmente los primeros síntomas están relacionados con la alteración de la hormona del crecimiento, posteriormente las alteraciones de la corticotropina, de las gonadotrofinas y, finalmente, las de la tirotrópina. Con respecto a la afectación de la neurohipófisis, el cuadro más habitual está provocado por el déficit de la hormona antidiurética. Además de la clínica de **hipotiroidismo**, **hipogonadismo** e **hipoadrenalismo**, las principales alteraciones serán:

- 1) **Déficit de hormona del crecimiento.** La sintomatología producida por el déficit de la hormona del crecimiento variará en función del período de la vida en el que aparece. Así, en niños y jóvenes durante la etapa de crecimiento dará lugar a un cuadro de enanismo, caracterizado por un menor crecimiento, pero con un cuerpo proporcionado. Cuando el déficit se produce en edad adulta, da lugar a un cuadro caracterizado por cambios en la composición corporal, incremento de los factores de riesgo cardiovascular y afectación de la calidad de vida, incluyendo disminución de la energía, baja concentración, baja autoestima y aislamiento social.
- 2) **Déficit de hormona antidiurética.** El déficit de secreción de la hormona antidiurética da lugar a un síndrome que se denomina **diabetes insípida**. Este síndrome se caracteriza por importantes pérdidas de agua a través de la orina, poliuria. Esta importante pérdida de líquidos intenta compensarla el organismo incrementando la sensación de sed y aumentando la ingesta de líquidos, polidipsia. Además, la pérdida continuada de agua a través de la orina puede causar **nocturia**, que afecta al sueño y produce cansancio y fatiga o somnolencia.

La diabetes insípida también puede aparecer como consecuencia de una afectación renal. Entre las principales causas de estas alteraciones renales estarían las causas iatrogénicas. También la administración de psicofármacos puede provocar diabetes insípida. Así, en torno al 10% de los pacientes sometidos a tratamientos crónicos con litio presentan el trastorno como consecuencia de una falta de respuesta de los riñones en la hormona antidiurética.

También puede aparecer esta clínica como consecuencia de una ingesta excesiva de líquidos. Esta poliuria implicará que el organismo elimine una mayor cantidad de líquidos. Por lo tanto, en este caso primero aparecerá la polidipsia y después la poliuria. Entre las principales causas de esta alteración está la polidipsia psicógena, que aparece en pacientes con esquizofrenia y trastorno obsesivo-compulsivo.

Polidipsia primaria

La polidipsia primaria se caracteriza por sed, excesiva ingesta de agua (polidipsia) y poliuria hipotónica. Estos pacientes mantienen la capacidad de segregar vasopresina. Esta alteración está asociada a trastornos psicopatológicos. En estos casos, se suele utilizar el término *polidipsia psicógena*. La prevalencia de polidipsia primaria en pacientes con esquizofrenia se ha cifrado entre el 5 y el 10%. Uno de los aspectos que suele complicar la sintomatología de estos pacientes es la aparición de hiponatremia.

En los casos de ingestas compulsivas de agua, se ha utilizado el término *polidipsia dipsogénica*. No obstante, este término se utiliza generalmente para pacientes que presentan causas "somáticas" como traumatismos o tratamientos por litio o carbamazepina, por ejemplo.

Excesos hormonales

La mayor parte de los excesos hormonales aparecen como consecuencia de adenomas hipofisarios. Los adenomas son clasificados en **microadenomas** (<10 mm de diámetro) y **macroadenomas** (> 10 mm de diámetro).

La clínica de estos adenomas puede variar desde la ausencia de signos clínicos hasta sintomatología derivada del exceso o déficit de alguna de las hormonas, sin olvidar la sintomatología derivada de la compresión del adenoma en las zonas vecinas (dolores de cabeza, alteraciones visuales). En este subapartado trataremos sólo los excesos hormonales correspondientes a la prolactina y la hormona del crecimiento, dado que los excesos del resto de hormonas adenohipofisarias afectarán a otras glándulas y ya se tratarán en sus respectivos subapartados.

1) **Hiperprolactinemia**. Como indica su propio nombre, es el exceso de prolactina en sangre. Esta hipersecreción puede estar motivada por una sobreproducción de la prolactina, por ejemplo, adenomas hipofisarios secretores, o por una alteración en el efecto inhibitorio de la dopamina, como en los tratamientos con neurolépticos o alteraciones en el tallo hipofisario.

Independientemente de la causa que provoque la hiperprolactinemia, el síntoma más característico es la **galactorrea**, secreción espontánea de leche por el pezón sin relación con la lactancia. Otros síntomas que pueden aparecer asociados a la hiperprolactinemia son el descenso de la libido, infertilidad en ambos sexos y amenorrea o alteraciones menstruales en mujeres o impotencia y ginecomastia en hombres.

2) **Exceso de hormona del crecimiento**. La hipersecreción de hormona del crecimiento puede dar lugar a dos cuadros clínicos diferentes:

a) **Gigantismo**: cuando la hipersecreción sucede antes del cierre del cartílago de crecimiento o metáfisis. Estos pacientes se caracterizan por un importante crecimiento corporal. En ocasiones, el gigantismo va acompañado de otras alteraciones hipofisarias como el hipogonadismo.

b) **Acromegalia:** cuando la hipersecreción sucede después del cierre del cartílago de crecimiento. La prevalencia de este trastorno en Cataluña se sitúa en torno a 40 casos por millón de habitantes. Los pacientes con acromegalia se caracterizan por un crecimiento excesivo de partes acres y tejidos blandos.

Son síntomas característicos el **prognatismo**, crecimiento de manos y pies, macroglosia e hipertrofia nasal. También las visceromegalias, especialmente la afectación cardíaca, son una de las principales causas de muerte de estos pacientes. También es frecuente que estos pacientes presenten intolerancia a la glucosa y diabetes *mellitus* debido al efecto antiinsulínico de la hormona del crecimiento.

3.3. Glándula tiroidea

La **glándula tiroidea** está localizada por debajo de la laringe y por delante de la tráquea. Es una de las glándulas endocrinas mayores del organismo, con un peso aproximado de unos 15-20 gramos en el adulto. Está formada por dos lóbulos laterales unidos por una zona central denominada istmo.

La glándula tiroidea se origina en el mesoderma, en el suelo de la faringe. En el recorrido desde la base de la lengua hasta su localización definitiva, el tejido tiroideo puede dejar restos dando lugar al tejido tiroideo ectópico. De hecho, todo este recorrido da lugar al conducto tirogloso, que en su zona final formará el lóbulo piramidal de la tiroides.

La glándula tiroidea está formada por folículos constituidos por células tiroideas, que rodean una zona central denominada coloide, que contiene tiroglobulina yodada y representa un almacén de hormona tiroidea. Entre estos folículos encontraremos tejido que contendrá otro tipo de células, las células parafoliculares o células C, ya que segregan **calcitonina**, una hormona implicada en el metabolismo del calcio.

3.3.1. Fisiología de la glándula tiroidea

La glándula tiroidea segrega las **hormonas tiroideas**. Casi la totalidad –en torno al 90%– de las hormonas tiroideas se libera en forma de **tiroxina** (T_4), y aproximadamente un 10% en forma de **triiodotironina** (T_3). No obstante, casi toda la tiroxina se transforma en triiodotironina en los tejidos. Las dos hormonas realizan las mismas funciones, pero la triiodotironina es más potente, mientras que la tiroxina tiene una vida media más larga.

Para sintetizar hormonas tiroideas, es necesaria la presencia de yodo. Esta sustancia se ingiere en forma de yoduro. La ingesta necesaria se encuentra en torno a un miligramo a la semana. Para prevenir la deficiencia de yodo, se incluye en la sal común yoduro de sodio. Los yoduros se absorben en el tracto gastrointestinal y pasan a la sangre y la mayoría son eliminados a través de los riñones. Los yoduros restantes, cuando llegan a la glán-

dula tiroidea, son captados por un sistema de transporte activo específico (la bomba de yodo). En condiciones normales, esta bomba de yodo es capaz de transportar átomos de yodo al interior celular con concentraciones unas 30 veces superiores a las de la sangre, pero puede llegar a introducir átomos de yodo en concentraciones de hasta 250 veces la sanguínea. A pesar de esta gran potencia, la captación de yodo es el paso limitante en la síntesis de hormonas tiroideas. La actividad de la bomba de yodo está regulada por la acción de la hormona hipofisaria TSH. Una vez el yodo ha sido captado por la célula folicular, es secretado en el coloide mediante canales aniónicos. De manera paralela, se produce la síntesis de la proteína tiroglobulina por parte de las células foliculares. Esta proteína se caracteriza por presentar residuos de tirosina que podrán ser yodados. La tiroglobulina y la enzima peroxidasa tiroidea son posteriormente liberadas en el coloide.

Una vez se han obtenido los diferentes elementos implicados en la síntesis de las hormonas tiroideas, se producen una serie de reacciones. En primer lugar, la peroxidasa de la tiroides oxida los yoduros para obtener átomos de yodo, que se pueden unir a residuos de tirosina presentes en la tiroglobulina. En segundo lugar, se produce la conjugación o unión de dos residuos de tirosina yodada de la tiroglobulina para producir T_4 y T_3 , pero que todavía quedarán unidas a la tiroglobulina. De hecho, en cada molécula de tiroglobulina podemos encontrar unas 30 moléculas de yodo. Las hormonas tiroideas presentes en la tiroglobulina del coloide constituyen un importante almacén hormonal.

Cuando se necesitan las hormonas tiroideas, la tiroglobulina es captada por endocitosis del coloide formando vesículas, en las que, por hidrólisis, se liberarán las hormonas tiroideas. Otros residuos de tironina yodados como la monoiodotironina (MIT) o la diiodotironina (DIT) se liberan como consecuencia de la hidrólisis de la tiroglobulina. Estas sustancias son inactivas y serán recicladas en su mayoría por parte de la célula.

Finalmente, las hormonas tiroideas se liberan por exocitosis al espacio extracelular, penetrando en el torrente sanguíneo, donde se unirán a las proteínas transportadoras. La principal proteína transportadora de las hormonas tiroideas es la globulina transportadora de la tiroxina o **TBG** (*thyroid binding globulin*). Esta proteína se caracteriza por tener una elevada afinidad, pero una baja capacidad para las hormonas tiroideas, transportando en torno al 75% del total de hormona. El resto de hormonas tiroideas se unirán a otras proteínas transportadoras como la prealbúmina o transtirretina, que también tendrá elevada afinidad y baja capacidad, y la albúmina, con baja afinidad y elevada capacidad. La unión de las hormonas tiroideas en estas proteínas constituye un reservorio plasmático de hormona y alarga su vida media. Un pequeño porcentaje –inferior al 1%– de hormonas tiroideas se encuentra en forma libre, que corresponderá a la forma activa de la hormona.

Como ya se ha comentado con anterioridad, la forma predominante de las hormonas tiroideas en la sangre es la tiroxina. Esta hormona se transforma en triiodotironina por la acción de unas enzimas denominadas **deiodinasas**. Se han descrito tres tipos de deiodinasas:

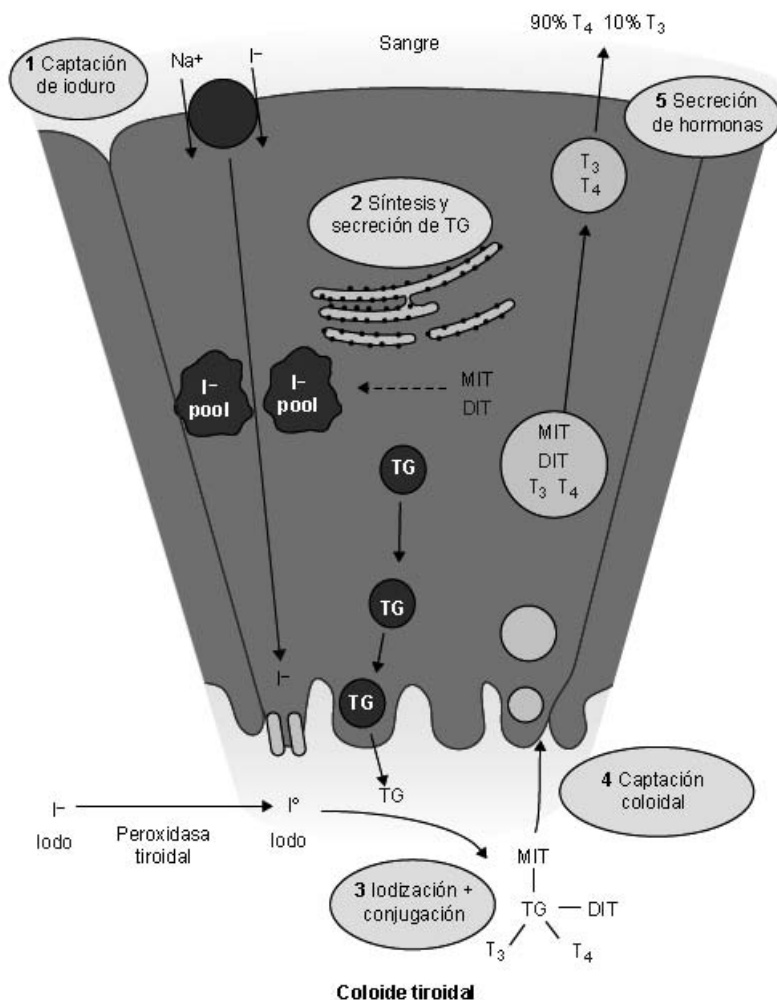


Figura 17. Síntesis de las hormonas tiroideas.

1) Captación de yodo; 2) síntesis de tiroglobulina; 3) iodización y conjugación; 4) captación coloidal; 5) secreción de hormonas.

Fuente: Kibble y Halsey, 2009.

- **Deiodinasa tipo 1:** la más abundante. Se encuentra fundamentalmente en el hígado y en el riñón, también en la glándula tiroidea y en el tejido muscular. La principal función de esta enzima es proveer de T_3 a los tejidos. Su actividad se incrementa en hipertiroidismo y disminuye en hipotiroidismo.
- **Deiodinasa tipo 2:** se expresa en el cerebro y la hipófisis. Mantiene constantes los niveles de T_3 en el sistema nervioso central. La actividad de esta enzima se incre-

menta en hipotiroidismo y disminuye en hipertiroidismo. De esta manera, el sistema nervioso queda protegido de los excesos o déficits de la hormona tiroidea.

- **Deiodinasa tipo 3:** también se expresa en el cerebro, además de en la placenta y los tejidos fetales. Esta enzima se caracteriza por eliminar un yodo del anillo interior formando T_3 inversa (T_{3r}) a partir de T_4 . La T_3 inversa es una hormona con muy baja actividad. Los niveles de esta enzima se incrementan en hipertiroidismo y disminuyen en hipotiroidismo, actuando como mecanismo protector.

Las hormonas tiroideas sintetizadas se unirán a receptores nucleares. Estos receptores, unidos a la hormona tiroidea, tienden a formar heterodímeros, especialmente con el receptor retinoide, para unirse a zonas específicas del ADN con el fin de modificar la expresión génica. El resultado global de la acción de las hormonas tiroideas en el organismo es un aumento generalizado de la actividad funcional.

Una función de gran relevancia de las hormonas tiroideas es la estimulación del crecimiento y desarrollo del cerebro durante la vida fetal y los primeros años de vida. Si no existen los niveles adecuados de hormonas tiroideas en este período, se produce un importante retraso en el crecimiento y la maduración cerebral. Si no se realiza un tratamiento en los primeros días de vida, este retraso es irreversible y da lugar a un cuadro patológico que recibe el nombre de cretinismo.

Además de este papel en el crecimiento y desarrollo, las hormonas tiroideas parecen tener un importante papel en la psicopatología. Existe un gran número de evidencias de la acción neuroreguladora de las hormonas tiroideas, pero, además, un importante porcentaje de pacientes con psicopatología presentan trastornos tiroideos. Los estudios indican prevalencias en un rango del 6 al 49%, aunque la mayoría indican unos valores en torno al 20%. Este hecho ha supuesto que en determinadas circunstancias se utilice la administración de hormonas tiroideas como tratamiento de trastornos psicopatológicos. Aunque en alguna ocasión se han utilizado como monoterapia, lo más habitual es combinar la administración de hormonas tiroideas con el tratamiento antidepresivo. En este último caso, habitualmente se administran bajas dosis de hormonas tiroideas para potenciar el efecto del tratamiento antidepresivo en pacientes refractarios al tratamiento.

Acción neuroreguladora

Según Wolkowitz y Rothschild, las evidencias de la acción neuroreguladora de las hormonas tiroideas son las siguientes:

- Receptores para hormonas tiroideas ámpliamente distribuidos por el cerebro.
- Hormonas tiroideas que penetran en el cerebro mediante un sistema de transporte de elevada afinidad saturable.
- Hormonas tiroideas localizadas en los sinaptosomas.
- Conversión de T_4 en T_3 mayor en el cerebro que en el hígado.
- Conversión de T_4 en T_3 en terminales nerviosas.
- Concentración de hormonas tiroideas en el cerebro que se mantienen con muy pequeñas variaciones, sugiriendo que pequeños cambios podrían provocar importantes efectos.

Podéis encontrar más información sobre este tema en la obra de los autores citados: O. M. Wolkowitz y A. J. Rothschild (2003). *Psychoneuroendocrinology: the scientific bases of clinical practice*. Washington, DC: American Psychiatric Pub.

3.3.2. Trastornos de la glándula tiroidea

Los trastornos de la glándula tiroidea habitualmente están causados por enfermedades autoinmunes que pueden estimular la producción de hormonas tiroideas o inhibirla. Además de la etiología autoinmune, habrá otros procesos que pueden provocar alteraciones tiroideas, como los cánceres.

La regulación de la liberación de las hormonas tiroideas depende del tradicional mecanismo de retroacción. Es decir, el péptido hipotalámico TRH estimulará la adenohipófisis para liberar la hormona TSH y ésta actuará sobre la glándula tiroidea, que sintetizará y liberará las hormonas tiroideas. Finalmente, estas hormonas, por un mecanismo de retroacción negativa, regularán la liberación de las otras dos hormonas, TRH y TSH.

En el caso de las hormonas tiroideas, además del control de la producción, también es importante su unión a proteínas transportadoras. Hay que recordar que la fracción libre de hormonas tiroideas es la fracción con actividad biológica. Por lo tanto, deberemos diferenciar entre niveles de hormona total y niveles de hormona libre. En función de los niveles de proteínas transportadoras, nos podemos encontrar que variaciones de los niveles de hormona total no implican cambios en los niveles de hormona libre. Así, tanto los incrementos de proteínas transportadoras, causados por el embarazo, la ingesta de estrógenos, cirrosis o hepatitis, como los decrementos causados por enfermedades sistémicas graves pueden o no afectar a los niveles de hormonas libres.

Hipotiroidismo (mixedema)

El **hipotiroidismo**, como indica su propio nombre, se caracteriza por un descenso de la producción de hormonas tiroideas. El hipotiroidismo puede ser clasificado en primario o secundario. En el primer caso, la causa estará localizada en la glándula tiroidea, mientras que en el segundo caso la afectación originaria estará en la hipófisis o en el hipotálamo, que serán incapaces de estimular adecuadamente la glándula tiroidea. Los dos tipos de hipotiroidismo se caracterizan por presentar bajos niveles de hormonas tiroideas, mientras que los niveles de TSH variarán en función del tipo de hipotiroidismo. Así, en el hipotiroidismo primario tendremos habitualmente un incremento de TSH que intentará compensar los bajos niveles de hormonas tiroideas, mientras que en el caso del hipotiroidismo secundario observaremos bajos niveles de TSH.

Las principales causas de hipotiroidismo son de tipo primario, aproximadamente el 99%. Entre las principales causas del hipotiroidismo primario se encuentran la enfermedad autoinmune (enfermedad de Hashimoto), la deficiencia de yodo o la administración de bociógenos, las causas iatrogénicas (litio, sulfonamidas, interferón), las infiltraciones tiroideas (sar-

coidosis, amiloidosis) o las destrucciones de la glándula por radiaciones o ablación quirúrgica. Además del hipotiroidismo, también se ha descrito el hipotiroidismo subclínico, caracterizado por un incremento en los niveles plasmáticos de TSH con niveles normales de hormonas tiroideas. Esta entidad puede progresar hacia un hipotiroidismo clínico y/o puede presentar manifestaciones clínicas propias del hipotiroidismo. En determinados pacientes, especialmente si presentan anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea o sintomatología clínica, puede ser útil el tratamiento farmacológico.

El hipotiroidismo es una enfermedad que presenta una prevalencia en torno al 4%, con mayor frecuencia en mujeres. En el caso del hipotiroidismo congénito, los datos de los programas de escaneo neonatal nos muestran una incidencia de un caso cada 2.500 nacimientos aproximadamente. A estos datos deberíamos añadir los casos de hipotiroidismo subclínico, que, según algunos estudios, podrían llegar a cifras en torno al 4%.

La sintomatología del hipotiroidismo suele tener un inicio insidioso. Independientemente de la causa del hipotiroidismo, las manifestaciones clínicas incluirán debilidad, cansancio, aumento del peso corporal, una pobre expresión facial, intolerancia al frío, lentitud mental (bradipsiquia), olvidos, alteraciones auditivas, ataxia, etc. Es frecuente también la aparición de sintomatología psicopatológica que puede ir desde la depresión y ansiedad hasta los cuadros psicóticos. Estudios realizados en la década de los setenta mostraron que en torno al 50% de los pacientes con hipotiroidismo presentaban sintomatología depresiva y un 30%, síntomas ansiosos. Aunque en la literatura han aparecido múltiples veces las referencias a alteraciones psicóticas, los estudios de aquellos años cifraban su incidencia en un 5% de los pacientes. La coincidencia de sintomatología entre la depresión y el hipotiroidismo obliga a descartar esta patología cuando se evalúa a los pacientes con depresión. También existen evidencias de una mayor prevalencia de hipotiroidismo en pacientes bipolares con el subtipo ciclador rápido con respecto a los otros subtipos.

Tiroiditis y depresión posparto

La depresión posparto es una de las complicaciones más frecuentes del posparto. Este trastorno ha sido asociado a múltiples factores, fundamentalmente a antecedentes personales o aspectos sociales. A pesar de los importantes cambios endocrinos que se producen durante la gestación y el parto, no parece que las hormonas tengan un papel relevante en la fisiopatología de este trastorno. No obstante, se ha observado que un pequeño porcentaje (5%) de pacientes con este trastorno también presentaban una tiroiditis posparto. Otro estudio ha mostrado que entre las mujeres que presentan elevadas cifras de anticuerpos anti-tiroideos seis semanas después del parto, un 47% presentaba sintomatología depresiva.

Hipertiroidismo

El **hipertiroidismo** se caracteriza por presentar unos niveles elevados de hormonas tiroideas. Algunos autores diferencian entre el término *tirotoxicosis* o *crisis tirotóxica* y el término de *hipertiroidismo*. Este último término lo deberíamos reservar para aquellos trastornos

provocados por un exceso de producción de hormonas tiroideas por parte de la glándula tiroidea, mientras que la tirotoxicosis corresponde a los síntomas y signos causados por un exceso de hormona tiroidea, independientemente de su origen.

La principal causa de hipertiroidismo es la enfermedad de Graves. Esta enfermedad es un trastorno autoinmune con una importante predisposición familiar. Como casi todas las enfermedades autoinmunes, presenta una mayor incidencia en mujeres. La afectación se puede producir en cualquier edad, si bien hay un pico de incidencia entre los 20 y los 40 años. Clínicamente, se caracteriza por presentar una o más de las siguientes características: **crisis tirotóxica**, **bocio**, **exoftalmia** y **edema pretibial**. En estos pacientes, llama especialmente la atención la presencia de exoftalmia caracterizada por la protrusión anómala de los globos oculares. Esta protrusión se produce como consecuencia de la inflamación de los fibroblastos orbitales y de la musculatura extraocular producida por la acción de citoquinas liberadas por los linfocitos. El hecho de que la mayor parte de los pacientes con exceso de hormona tiroidea tenga como causa la enfermedad de Graves ha favorecido que a veces aparezca la exoftalmia como síntoma característico de los hipertiroidismos.

Además de la enfermedad de Graves, otras causas de exceso de hormonas tiroideas son la presencia de adenomas tóxicos, bocios tóxicos, **tiroiditis** o la **tirotoxicosis facticia**. Entre éstas debemos remarcar el último tipo, que se produce como consecuencia de una ingesta de hormonas tiroideas, en muchas ocasiones realizada por pacientes simuladores.

Todos estos trastornos presentan como dato más característico la clínica de la tirotoxicosis o crisis tirotóxica. La clínica de la tirotoxicosis incluye palpitations, taquicardia, nerviosismo, irritabilidad, cansancio, sudoración, hipercinesia, temblor, intolerancia al calor y pérdida de peso sin disminución de ingesta. Hay que señalar que algunos de estos síntomas pueden sugerir un exceso de catecolaminas que no está presente en estos pacientes. La crisis tirotóxica o tormenta tiroidea es una aguda exacerbación de esta patología. En determinadas circunstancias, esta clínica puede ser confundida con la clínica propia de una crisis de pánico. Por este motivo se debe descartar la alteración tiroidea en estos pacientes. También se ha asociado el exceso de hormonas tiroideas con sintomatología de otras psicopatologías como la manía o la psicosis. No obstante, la heterogeneidad de esta sintomatología y la falta de evidencia de que el incremento de las hormonas tiroideas esté asociado a esta sintomatología hace difícil establecer ninguna conclusión sobre el papel de estas alteraciones tiroideas en la etiología de los trastornos psicopatológicos, a diferencia de lo que sucede con el hipotiroidismo y la depresión.

Bocio eutiroides

Denominamos bocio al aumento del tamaño de la glándula tiroidea que provoca una prominencia en la cara anteroinferior del cuello, pero sin evidencia de disfunción tiroidea. Esta alteración se observa fundamentalmente en períodos como la pubertad, el embarazo o la menopausia. En función del tamaño del bocio, podemos encontrar complicaciones de tipo compresivo, llegando a hacerse necesaria la reducción mediante cirugía en algunos casos.

Síndrome del enfermo eutiroides

Este síndrome es discutido por muchos autores. Lo podemos definir como un síndrome que aparece en pacientes con graves enfermedades sistémicas y que presentan alteradas las pruebas de la función tiroidea pero clínicamente son eutiroides.

Los principales cambios que se producen en estos pacientes incluyen una inhibición en la conversión de T_4 en T_3 , que implicará un descenso en los niveles de esta última hormona. También se produce un incremento de la T_3 inversa. Entre las situaciones en las que aparece este cuadro analítico se encuentra la restricción calórica producida por malnutrición, hambre o **anorexia nerviosa**. También en enfermedades sistémicas agudas o crónicas.

3.4. Glándula paratiroidea

Las **glándulas paratiroides** están constituidas por cuatro glándulas situadas adyacentes a la tiroides, en su parte posterior. Estas glándulas tienen un peso medio de unos 40 mg cada una. La principal función de esta glándula es la síntesis y secreción de la hormona paratiroidea o **parathormona**, que es un potente regulador del metabolismo del calcio y el fosfato.

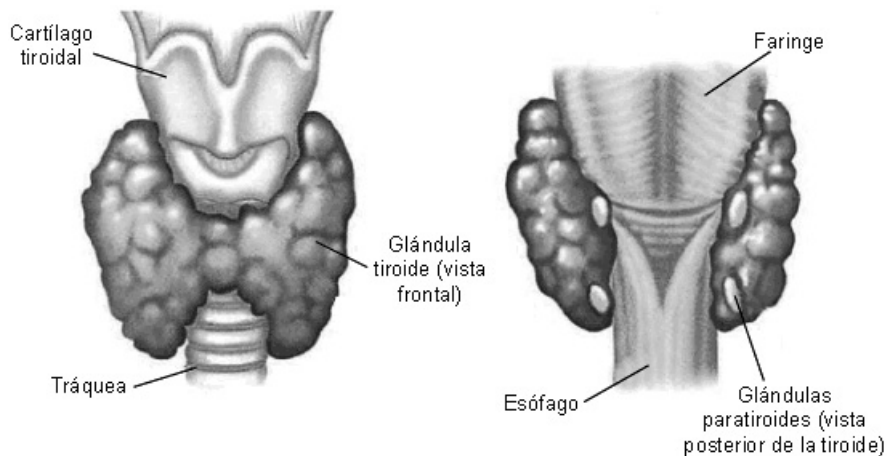


Figura 18. Glándulas tiroideas y paratiroides. Fuente: Sadava, 2008.

3.4.1. Fisiología de las glándulas paratiroides

Las glándulas paratiroides están constituidas por dos tipos de células, las células principales y las células oxifílicas. Las dos células contienen parathormona, pero se desconocen las diferencias de la regulación de su secreción.

La parathormona es un péptido de 84 aminoácidos sintetizado a partir de la información contenida en un gen. Por lo tanto, el proceso implicará una transcripción y una traducción. Como consecuencia de la traducción, obtendremos un péptido que recibirá el nombre de preprohormona y que, en el caso de la parathormona, estará formado por 110 aminoácidos. El segmento pre o péptido señal es rápidamente degradado en su paso a través de la membrana del retículo endoplasmático, transformándose la preprohormona en prohormona de 90 aminoácidos. No obstante, este fragmento pre tiene una gran importancia para la correcta secreción de la hormona. Posteriormente, pierde el fragmento pro transformándose en la hormona, constituida por los 84 aminoácidos antes mencionados.

La síntesis de la hormona paratiroidea depende de tres factores:

- 1) **La concentración plasmática de calcio:** las células principales de las glándulas paratiroides presentan unos receptores de la familia de los receptores acoplados a proteína G que son sensibles a la concentración de calcio. Cuando se produce un descenso en los niveles de calcio, se estimula la liberación de parathormona. De hecho, éste es el estímulo más potente para la secreción de la hormona paratiroidea.
- 2) **Cambios en la concentración plasmática de fosfato:** el incremento prolongado de los niveles plasmáticos de fosfato también estimula la liberación de parathormona. Durante mucho tiempo, se había pensado que la acción de los fosfatos se realizaba por medio del calcio o de la vitamina D. Actualmente, se ha visto que los fosfatos pueden regular la secreción de parathormona directamente.
- 3) **Vitamina D:** la síntesis de la vitamina D se ve estimulada por la acción de la parathormona. A su vez, la vitamina D ejerce una retroacción negativa sobre la parathormona, inhibiendo la expresión de su gen.

Una vez liberada, la parathormona ejerce sus efectos. La acción principal de la parathormona es la regulación de la homeostasis del calcio. Para alcanzar este objetivo, la hormona paratiroidea actuará directamente sobre el tejido óseo y los riñones y, de manera indirecta, sobre los intestinos. En concreto, sus acciones son:

- a) **En el tejido óseo:** estimulación de la reabsorción ósea, favoreciendo el paso de calcio y fosfatos a la sangre.
- b) **En el riñón:**
 - Descenso en la eliminación de calcio por el riñón mediante un aumento en la reabsorción del calcio fundamentalmente en el túbulo distal de la nefrona.
 - Aumento de la eliminación de fosfatos por el riñón inhibiendo su reabsorción.
- c) **En los intestinos:** al estimular la síntesis de vitamina D en el riñón, favorecerá la absorción intestinal de calcio y fosfato.

Como consecuencia de estas acciones, el efecto de la parathormona será incrementar los niveles plasmáticos de calcio. Con respecto a los fosfatos, se producirá un incremento como resultado de la acción de la parathormona sobre el tejido óseo pero, dado que esti-

mula también la eliminación de fosfatos a través del riñón, encontraremos un descenso en los niveles de los fosfatos.

La regulación del calcio está también controlada por dos hormonas más, la vitamina D y la calcitonina. La vitamina D pertenece a la familia de los esteroides y estimulará fundamentalmente la absorción de calcio y fosfatos en los intestinos. La **calcitonina** es una proteína sintetizada y liberada por las células parafoliculares o células C de la tiroides. La calcitonina se libera como respuesta de elevados niveles de calcio en sangre. La principal acción de la calcitonina es estimular el depósito de calcio en el tejido óseo favoreciendo la disminución de la calcemia.

3.4.2. Trastornos de las hormonas paratiroides

Los trastornos que pueden experimentar las hormonas paratiroides son los siguientes:

- Hiperparatiroidismo primario y secundario.
- Hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo.

Hiperparatiroidismo primario y secundario

El **hiperparatiroidismo** primario se produce como consecuencia de un exceso de parathormona liberada por las glándulas paratiroides. La prevalencia de este trastorno se sitúa en torno al 1%. La principal causa de este trastorno son los adenomas de las células principales de las glándulas, que representan cerca del 80-85% de los casos. Los adenomas paratiroides se pueden asociar con tumores hipofisarios y pancreáticos (*múltiple endocrina neoplasia*, MEN tipo I) o con feocromocitoma y carcinoma tiroideo (MEN tipo II). La segunda causa, con un 10-15%, es la hiperplasia, es decir, el aumento de las glándulas. Habitualmente es un trastorno que afecta a las cuatro glándulas paratiroides, aunque en presentaciones atípicas puede afectar sólo a una de ellas.

En el hiperparatiroidismo secundario se produce un aumento de secreción de parathormona como consecuencia de una hipocalcemia. Estos pacientes suelen presentar hiperplasias paratiroides.

La principal característica del hiperparatiroidismo es el aumento de calcio plasmático, la fosfaturia o eliminación de fosfatos por la orina y la reabsorción ósea. Un importante porcentaje de pacientes no presentan sintomatología clínica. De hecho, la generalización de las analíticas ha permitido detectar un mayor número de personas con alteraciones paratiroides. En aquellos pacientes que presentan clínica, ésta se manifiesta en diferentes grados pero afecta fundamentalmente a cinco grandes conjuntos de síntomas:

- **Riñones:** cálculos renales, nefrocalcinosis, poliuria, polidipsia, uremia.
- **Huesos:** osteítis fibrosa, osteoporosis radiológica, osteomalacia, artritis.
- **Molestias abdominales:** estreñimiento, náusea, vómitos, úlceras pépticas, pancreatitis.

- **Alteraciones psicológicas:** letargia, cansancio, depresión, pérdida de memoria, psicosis, paranoia, cambios de personalidad, confusión, coma.
- **Otras alteraciones:** debilidad muscular, conjuntivitis, prurito.

Un aspecto que cabe destacar es la presencia de sintomatología psicológica. Esta sintomatología está presente en dos tercios de los pacientes y a veces es el único síntoma evidente.

Hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo

Como ya hemos comentado con anterioridad, la parathormona es una hormona que interviene de manera directa en la regulación de la calcemia. El calcio en la sangre incluye el calcio libre, que es el biológicamente activo, y el calcio unido a proteínas. La principal proteína a la que se une el calcio es la albúmina. Dado que la afectación clínica sólo aparece cuando hay una reducción de la porción libre de calcio, deberemos tener presente siempre los niveles de proteínas, especialmente la albúmina, para valorar la calcemia total. Se han postulado algunas correcciones en pacientes con hipoalbuminemia, pero no hay una fórmula concreta que se pueda aplicar a enfermos agudos y crónicos. La hipocalcemia puede aparecer por diferentes causas, entre las que encontraremos el déficit de parathormona y la falta de respuesta a ésta. El **hipoparatiroidismo** es una enfermedad poco frecuente; la forma de presentación más habitual es la posquirúrgica como consecuencia de una tiroidectomía o una disección radical por tumoraciones. Otras causas de hipoparatiroidismo son los trastornos genéticos y la hipomagnesia. En los pseudohipoparatiroidismos, las causas más frecuentes suelen ser de tipo genético.

Clínicamente, los pacientes presentan irritabilidad neuromuscular, parestesias, hormigueo en los dedos y tetania espontánea o latente. Este espasmo tónico de la musculatura se puede provocar por la percusión del nervio facial bajo el **cigoma**. También podemos provocar el espasmo del carpo manteniendo la presión de un esfigmomanómetro por encima de la presión sistólica durante tres minutos (signo de Trousseau).

3.5. Glándulas suprarrenales

Las **glándulas suprarrenales** están situadas por encima de los riñones. Son dos glándulas pequeñas de forma piramidal. Presentan dos zonas: la parte externa corresponde a la **corteza suprarrenal** y la parte interna es la **médula suprarrenal**. El origen embrionario de estas dos partes es diferente. Así, la corteza deriva del mesoderma y segrega hormonas esteroideas, mientras que la médula deriva del neuroectoderma y segrega catecolaminas. Estaremos ante una situación similar a la de la hipófisis, una glándula con un doble origen embrionario.

Un aspecto relevante de esta glándula es la existencia de una circulación sanguínea centrípeta que permite que las secreciones de la corteza suprarrenal influyan sobre la síntesis hormonal en la médula. Por su parte, las hormonas medulares también podrán influir sobre la secreción de las hormonas corticales, especialmente aquellas que se sintetizan en las zonas más próximas a la médula. Este hecho permite ver la glándula suprarrenal como una unidad funcional a pesar del doble origen embrionario.

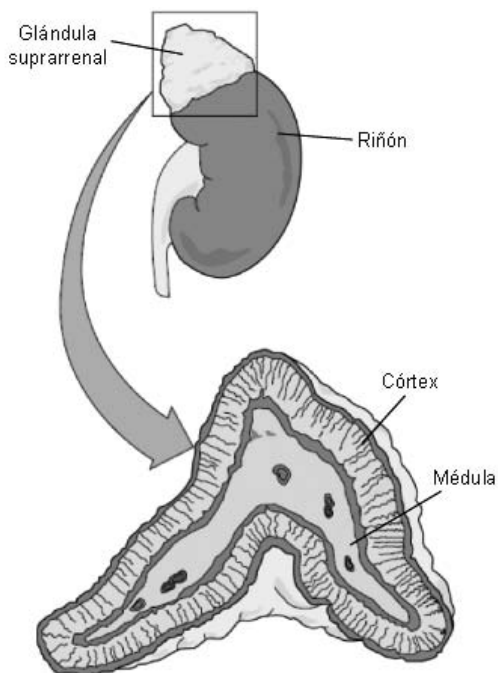


Figura 19. Glándulas suprarrenales. Fuente: Rizzo, 2009.

3.5.1. Fisiología de la glándula suprarrenal

Para estudiar la fisiología suprarrenal, dividiremos el subapartado en dos partes, correspondientes a la corteza y a la médula suprarrenal.

Corteza suprarrenal

La corteza suprarrenal ocupa la mayor parte de la glándula y está organizada en tres zonas o capas, que de fuera a dentro son:

- La **zona glomerulosa**, que sintetiza aldosterona y representa el 15% de la corteza suprarrenal. No puede fabricar cortisol y andrógenos, ya que le falta la enzima 17 α -hidroxilasa.

- La **zona fasciculata**, que es la zona más ancha de la corteza suprarrenal en adultos, representa en torno al 75%. Sintetizará cortisol y andrógenos. Se caracteriza por presentar unas células alargadas y con más lípidos, que se alinean en forma de columnas desde la zona más interna hacia la zona glomerular.
- La **zona reticularis** es la zona más interna en contacto con la médula suprarrenal. También sintetiza cortisol y andrógenos.

Las dos últimas zonas, fascicular y reticular, están directamente controladas por la hipófisis y, en concreto, por la acción de la ACTH. No obstante, la estimulación crónica con ACTH induce la pérdida progresiva de lípidos en las células de la capa fascicular próximas a la capa reticular, haciendo que adopten características más propias de células de la capa reticular. Se ha postulado que la capa fascicular sería la responsable de la liberación de cortisol por la acción aguda de ACTH, mientras que la capa reticular es la responsable de mantener los niveles basales de cortisol o de responder a estimulaciones prolongadas de ACTH. Con respecto a la zona glomerular, su secreción está regulada fundamentalmente por las concentraciones extracelulares de angiotensina y potasio.

1) Síntesis de las hormonas de la corteza suprarrenal

Las hormonas producidas por la corteza suprarrenal derivan todas ellas de un mismo esteroide, el colesterol. Aunque entre las hormonas resultantes las diferencias químicas son mínimas, existe una amplia variedad de funciones. Los dos tipos principales de hormonas liberadas por la corteza suprarrenal son los **mineralocorticoides** y los **glucocorticoides**. Además, también se produce una pequeña cantidad de **andrógenos**.

Neuroesteroides

Este concepto no sirve para designar un tipo específico de esteroide. Los neuroesteroides son aquellos esteroides que son sintetizados localmente en el sistema nervioso central. También se incluyen en este grupo los metabolitos resultantes de la degradación de esteroides sintetizados fuera del sistema nervioso central. Estas sustancias actúan por mecanismos paracrinos/autocrinos y parece ser que las acciones principales serían modular la acción de los neurotransmisores. La acción de los neuroesteroides sería modificar la excitabilidad neuronal por medio de una acción sobre receptores de membrana, en lugar de actuar sobre receptores intracelulares. Esta acción sería mucho más rápida, ya que no implica cambios en la expresión genética.

Entre los neuroesteroides se incluyen metabolitos de la progesterona. Algunos de estos metabolitos han sido relacionados con la fisiopatología de la denominada melancolía o *blues* posparto. Esta melancolía es un cambio en el estado de ánimo que se produce 24-72 horas después del parto. Se trata de un estado autolimitado.

Para la síntesis de todas estas hormonas, las células suprarrenales utilizan colesterol, que, en su mayor parte, proviene del presente en la fracción de lípidos de baja densidad

(*low-density lipoprotein*, LDL). Desde la sangre, el colesterol penetra en el interior celular gracias a su unión a receptores específicos de membrana localizados en unas invaginaciones especializadas (*coated pits*) y su posterior internalización formando una vesícula de endocitosis. Este paso está regulado por sustancias como la ACTH, que incrementa el número de receptores para LDL. Una vez el colesterol está en el interior de la célula, pasa a las mitocondrias, donde por acción de la enzima colesterol desmolasa se transforma en pregnenolona. Éste es el paso limitante de la síntesis de las hormonas producidas en la corteza suprarrenal, independientemente del tipo de hormona. De hecho, tanto la ACTH como la angiotensina estimulan la conversión de colesterol en pregnenolona. A partir de este punto, se completa la síntesis de la hormona que corresponda, fundamentalmente en dos estructuras celulares, las mitocondrias y el retículo endoplasmático, mediante cambios enzimáticos específicos.

La síntesis de **aldosterona** está regulada fundamentalmente por el sistema renina-angiotensina. La **renina** es una hormona que es segregada por el riñón, concretamente por el aparato yuxtglomerular, situado, como indica su propio nombre, adyacente al glomérulo. La disminución de la actividad en la zona glomerular, arteriola y túbulo proximal, junto con la estimulación de las vías simpáticas activadas por el descenso de la presión arterial, producirá la liberación de renina. Esta sustancia catalizará la transformación del **angiotensinógeno**, sintetizado en el hígado, en angiotensina I. Finalmente, la **angiotensina I** se transforma en angiotensina II gracias a la acción de la enzima convertidora de angiotensina que actúa en el endotelio y en los pulmones. Esta angiotensina II será la responsable de activar la síntesis y liberación de aldosterona por parte de la capa glomerular de la corteza suprarrenal.

Con respecto a los glucocorticoides y los andrógenos, ya se ha comentado con anterioridad que el control de la secreción de las zonas fascicular y reticular se realiza mediante la acción de la hormona hipofisaria ACTH. La ACTH es un péptido de 39 aminoácidos que se obtiene a partir de un precursor que es el POMC (proopiomelano cortina). Esta sustancia recibe este nombre dado que a partir de su metabolización obtendremos opiáceos endógenos, como la β -endorfina o la met-enkefalina; la hormona melanocitostimulante, α -MSH y γ -MSH; y la corticotropina, ACTH. Esta hormona se libera por un sistema complejo que incluye la estimulación por los péptidos hipotalámicos CRH y arginina-vasopresina. La CRH estimula la liberación de manera cíclica, con la producción de un pico a primera hora de la mañana y un progresivo descenso a lo largo del día. Este ritmo de secreción de ACTH es independiente de los niveles de cortisol. La presencia de situaciones estresantes, físicas y psíquicas, produce un incremento sobrepuesto a la ritmicidad antes mencionada. Este incremento está producido por la acción de la vasopresina y de la CRH. En esta situación, la administración de dosis elevadas de corticosteroides puede suprimir el incremento de ACTH.

2) Acciones de las hormonas adrenocorticales

La aldosterona incrementará la reabsorción de sodio y la eliminación de potasio en el túbulo renal, incrementando la retención de líquidos y aumentando la presión arterial. Entre las sustancias con actividad mineralocorticoide, además de la aldosterona, podemos destacar la deoxicorticosterona y la corticosterona, pero que se liberan en cantidades muy menores y además tienen menor actividad biológica, y el cortisol, que presenta una muy baja actividad mineralocorticoide pero se libera en grandes cantidades.

El **cortisol** actuará sobre las estructuras superiores mediante un sistema de retroalimentación negativa. Este sistema utiliza dos mecanismos diferentes: un mecanismo de retroacción rápida, que sería sensible al cambio de los niveles de cortisol y otro mecanismo de retroacción lenta, sensible a los niveles absolutos de cortisol. El primer mecanismo por su rapidez probablemente no implicaría cambios nucleares.

El cortisol, una vez liberado en la sangre, se une a la proteína transportadora transcortina o CBG (*corticosteroid-binding globulin*). Esta proteína es sintetizada por el hígado y en condiciones de secreción basal se une al 95-99% de glucocorticoides. También se une a la albúmina, pero con menor afinidad, aunque con más capacidad.

Los glucocorticoides ejercen importantes efectos sobre el organismo, especialmente sobre el metabolismo. Así, en primer lugar, actúan sobre el metabolismo de los carbohidratos estimulando la gluconeogénesis, formación de carbohidratos a partir de proteínas fundamentalmente, y disminuyen la entrada de los carbohidratos en las células. Como resultado, tendremos un incremento en la glucemia. Sobre el metabolismo de las proteínas, el cortisol reduce las reservas de proteínas en casi todo el organismo excepto el hígado. Este efecto está motivado por el descenso de la síntesis proteica y el aumento del catabolismo. Como consecuencia, tendremos un aumento de la concentración de aminoácidos en la sangre. Finalmente, sobre el metabolismo de las grasas, los glucocorticoides favorecen la movilización de las grasas desde el tejido adiposo, aumentando la concentración de ácidos grasos en sangre.

Una acción relevante de los glucocorticoides será en los mecanismos del estrés. Ante una situación estresante, tanto física como psíquica, se produce un incremento en los niveles de ACTH seguido del correspondiente incremento de cortisol. No se conoce con exactitud el papel que tendría el cortisol en esta respuesta. Se ha postulado que el efecto movilizador de aminoácidos y grasas puede permitir la obtención rápida de energía, pero también la síntesis de nuevas proteínas necesarias para responder a la situación estresante.

Una acción de los glucocorticoides que a menudo es utilizada en farmacología es la antiinflamatoria. El cortisol ejerce dos acciones antiinflamatorias básicas: bloquea las fases iniciales de la inflamación y acelera la resolución de la inflamación.

Además del cortisol, que representa el 95% de la actividad glucocorticoidea, también encontramos otros compuestos con esta actividad. El principal es la corticosterona, que representa el 4% del total de la actividad de los glucocorticoides en los humanos, pero que

es el glucocorticoide más importante en otras especies. Entre los compuestos sintéticos con actividad glucocorticoidea, podemos destacar de menor a mayor potencia: la cortisona, con un efecto parecido al cortisol, la prednisona, la metilprednisona y la dexametasona, con una potencia treinta veces superior al cortisol.

Finalmente, cabe indicar que la utilización de glucocorticoides ha sido asociada con efectos psiquiátricos adversos, tales como euforia, labilidad emocional, crisis de pánico, psicosis y delirio. Estos efectos pueden suceder incluso en bajas dosis e independientemente de la vía de administración. Este hecho provoca que antes de administrar glucocorticoides se deba evaluar el historial de trastornos psicológicos de los pacientes.

El último tipo de hormona liberada por la glándula suprarrenal son los andrógenos. La liberación de estos andrógenos es especialmente importante durante la etapa fetal, pero en el adulto presentan una acción androgénica débil. Antes del comienzo de la pubertad, se produce un aumento de la secreción de andrógenos suprarrenales que interviene en la aparición de las características sexuales secundarias. Esta activación de la secreción de andrógenos se conoce con el nombre de **adrenarquía**. Los principales andrógenos liberados por la corteza suprarrenal son la **dehidroepiandrosterona (DHA)** y la **androstenediona**.

Médula suprarrenal

La médula suprarrenal constituye aproximadamente el 15% del total de las glándulas suprarrenales. Presenta células cromafines que derivan de la **simpatogonia**, que es también el origen de las células del ganglio simpático. Las células cromafines contienen en su interior gran cantidad de vesículas con una apariencia similar a los gránulos secretores presentes en las células simpáticas. En el interior de estas vesículas, podemos encontrar catecolaminas, adrenalina y noradrenalina. Además, también podemos encontrar proteínas, lípidos, ATP y neuropéptidos.

La síntesis de las catecolaminas se realiza por medio de una cadena enzimática. El primer paso de esta cadena es la transformación del aminoácido tirosina en DOPA catalizada por la enzima tirosina hidroxilasa. Esta primera reacción es el paso limitante de la cadena enzimática. La DOPA es transformada en dopamina por la acción de la enzima dopa descarboxilasa. A partir de este punto, la catecolamina penetra en las vesículas transformándose en noradrenalina por acción de la enzima dopamino- β -hidroxilasa presente en la membrana vesicular. La noradrenalina queda almacenada en las vesículas liberándose por exocitosis o difunden al citoplasma celular, donde se transforma en adrenalina por acción de la enzima feniletanolamina-n-metiltransferasa (PNMT). La adrenalina sintetizada penetra en la vesícula, sale al exterior celular o es catabolizada. La proporción entre catecolaminas en la médula suprarrenal varía en función de la especie. En los humanos, esta proporción es de aproximadamente un 80% de adrenalina y un 20% de noradrenalina.

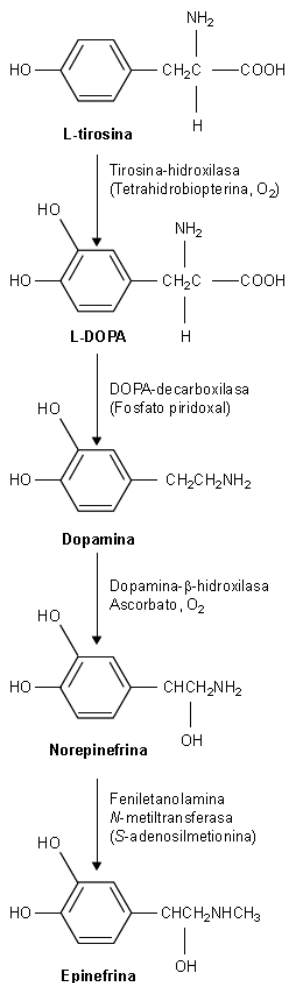


Figura 20. Síntesis de las catecolaminas. Fuente: Siegel, 2006.

El control de la síntesis de la adrenalina en la médula suprarrenal depende, entre otros aspectos, de las vías nerviosas simpáticas y de la vascularización. La acetilcolina, liberada por neuronas preganglionares del sistema nervioso simpático, actúa sobre receptores nicotínicos. Éstos activarán la síntesis de la enzima tirosina hidroxilasa, paso limitante de la cadena enzimática. La enzima PNMT, que cataliza el paso de noradrenalina a adrenalina, es inducida por el cortisol, que llega a la médula gracias a la circulación centrípeta. La secreción de la adrenalina también se produce por la acción de la acetilcolina. Una vez liberada, la adrenalina se une a la albúmina o a proteínas parecidas.

La noradrenalina y la adrenalina tienen acciones similares, vasoconstricción, taquicardia, dilatación pupilar, inhibición del tubo gastrointestinal. En general, la respuesta prepara el organismo para una situación de alerta. Las catecolaminas divergen en la potencia de algunos de los efectos, como, por ejemplo, un efecto mayor de la adrenalina en el corazón y sobre el metabolismo tisular, mientras que la noradrenalina presenta un mayor efecto vascular.

3.5.2. *Patología de la glándula suprarrenal*

En este subapartado sólo trataremos aquellas patologías más relevantes. Lo dividiremos en diferentes puntos en función de si la patología afecta a la médula o a la corteza y, en este último caso, en función de la zona afectada.

Patologías de la corteza suprarrenal

1) *Insuficiencia adrenocortical*

La mayor parte de las insuficiencias adrenocorticales son de origen primario, denominadas enfermedad de **Addison**. Esta enfermedad, como casi todas las endocrinas, tiene un inicio lento, progresivo, insidioso. La mayor parte de los casos de enfermedad de Addison se desarrollan como consecuencia de un trastorno autoinmune, el resto se debe a procesos que han destruido la glándula, como tumores, hemorragias, infecciones, etc. La enfermedad de Addison se presenta con una incidencia de un caso cada 25.000 habitantes y, a diferencia de otros trastornos endocrinos, presenta una distribución similar por sexos. En situaciones extremas, la falta de aldosterona puede llegar a suponer la muerte del paciente. No obstante, la sintomatología clínica depende del grado de afectación hormonal.

En general, para describir la sintomatología podemos recurrir a la descripción inicial de Addison realizada en el año 1855 y que decía: "general languor and debility, feebleness of the heart's action, irritability of the stomach, and a peculiar change of the color of the skin" (languidez general y debilidad, debilidad de la acción del corazón, irritabilidad del estómago, y un cambio peculiar del color de la piel). Estos síntomas se explican por las alteraciones hormonales presentes en estos pacientes. Así, el déficit de aldosterona supondrá una pérdida de Na⁺ por la orina y una disminución de las pérdidas de K⁺. Las pérdidas de Na⁺ nos traerán poliuria, deshidratación, hipotensión y acidosis. Las alteraciones de los glucocorticoides implicarán cambios en el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas que llevarán a una hipoglucemia y debilidad generalizada. La deshidratación con la debilidad de la musculatura cardíaca supondrá una reducción del gasto cardíaco que puede llegar a producir un colapso circulatorio. En el caso de la insuficiencia primaria, los bajos niveles de cortisol provocarán un aumento de la actividad hipofisaria para intentar compensar este déficit. El incremento de la actividad hipofisaria producirá un aumento de β -

lipotropina y de hormonas melanocitostimulantes que provocarán hiperpigmentación cutánea y de las mucosas.

La afectación conductual de estos pacientes está muy presente por el letargo, el cansancio y la anorexia que presentan. Los enfermos de Addison también presentan a menudo cuadros depresivos y alteraciones del sueño.

2) *Hipercortisolemia (síndrome de Cushing)*

El **síndrome de Cushing** se caracteriza por la producción excesiva de glucocorticoides. Esta producción excesiva puede ser ACTH-dependiente o ACTH-independiente. En el primer caso, tendremos fundamentalmente los adenomas hipofisarios o enfermedad de Cushing y la producción ectópica de ACTH por tumoraciones no hipofisarias. En los dos casos, la producción excesiva de ACTH conducirá a una estimulación continuada de la corteza suprarrenal y un exceso de producción de glucocorticoides. Los síndromes de Cushing ACTH-independiente afectan fundamentalmente a la glándula adrenal, ya sea por hiperplasia o por tumoración, o son producto de la administración exógena de glucocorticoides.

Test de supresión con dexametasona

Para diagnosticar el síndrome de Cushing, se utiliza la prueba de supresión con dexametasona. Esta prueba consiste en la administración de un miligramo de este glucocorticoide sintético durante la noche (23:00 h) y se analiza el descenso en la producción de cortisol. Los valores por la mañana (8:00 h) han de ser inferiores a 1,8 µg/dL (50 nmol/L). Hace unos años, se consideraba como valor de corte 5 µg/dL, pero daba lugar a muchos falsos negativos.

Esta prueba ha sido ampliamente utilizada en estudios de psicopatología, especialmente en pacientes con depresión endógena, y se han vinculado los resultados a aspectos como el pronóstico de la enfermedad. También se ha estudiado la respuesta a esta prueba en los pacientes con síndrome de estrés postraumático. Estos pacientes parecen presentar una mayor supresión. De hecho, se han utilizado dosis menores de dexametasona (0,5 mg) para provocar la supresión de los niveles de cortisol en estos pacientes.

En los últimos años se están llevando a cabo varios estudios que combinan la prueba de supresión con dexametasona con la prueba de estimulación con CRH.

De entre todas las posibles causas, la más frecuente es el adenoma hipofisario o **enfermedad de Cushing**. Este trastorno tiene una mayor incidencia en mujeres y habitualmente se diagnostica entre los 20 y 40 años.

El síndrome de Cushing es probablemente una de las endocrinopatías con una sintomatología más florida. Una de los síntomas más comunes, y que suele ser de los primeros en manifestarse, es el aumento de peso y la obesidad. Esta obesidad se caracteriza por ser de tipo central y afecta fundamentalmente al abdomen y a la cara, dando lugar a la "cara

de luna llena". También aparece acumulación de grasas en el cuello, especialmente en las zonas supraclaviculares y dorsocervical. En esta última localización, dará lugar a lo que denominamos "joroba de búfalo". Llama la atención que estos pacientes suelen presentar unas extremidades relativamente delgadas. Otro conjunto de síntomas importantes y fácilmente visibles son los que afectan a la piel. Es característica la plétora facial, el hirsutismo, el acné o las estrías cutáneas. Estas últimas se producen como consecuencia de la pérdida de tejido conectivo, tienen una coloración rojo-púrpura y son más anchas que las estrías gestacionales o por incremento de peso. Otros síntomas son la hipertensión, con presiones diastólicas por encima de 100 mm de Hg, disfunciones gonadales, con trastornos menstruales o impotencia, alteraciones metabólicas, intolerancia a la glucosa e hiperlipemias.

Un aspecto relevante es la presencia de sintomatología conductual y psicopatológica en la mayoría de los pacientes. Estos pacientes suelen presentar labilidad emocional, irritabilidad, pérdida de la capacidad de concentración. La **hipercortisolemia** presente en la enfermedad de Cushing se asocia con alteraciones de la memoria y atrofia hipocampal. Estos déficits son, al menos parcialmente, revertidos después de la reducción de la hipercortisolemia.

Tampoco es infrecuente la euforia y, en algunos casos, la aparición de cuadros maníacos. En algunos pacientes se observa la aparición de sintomatología psiquiátrica grave con depresiones severas, psicosis, ilusiones o alucinaciones, paranoia y tendencias suicidas.

3) *Hiperaldosteronismo*

El exceso de aldosterona puede ser provocado por la alteración de la glándula suprarrenal, primario o **síndrome de Conn**, o por acción de estímulos externos a la glándula suprarrenal, secundario. En el hiperaldosteronismo primario, las causas más habituales son los adenomas y las hiperplasias bilaterales. Alteraciones en la arteria renal y tratamientos con diuréticos pueden provocar hiperaldosteronismo secundario.

El **hiperaldoesteronismo** es una enfermedad que en muchos casos no manifiesta una clínica clara. Por este motivo, históricamente se ha infradiagnosticado. Actualmente, se habla de prevalencias del 5-13% en los pacientes con hipertensión. La clínica más habitual que presentan estos pacientes es la presencia de hipertensión, debida a la excesiva retención de Na⁺ y líquidos por los riñones; hipocalemia, por la excesiva pérdida de K⁺ por la orina y alcalosis metabólica, por la excreción urinaria de H⁺.

La hipocalemia provoca la aparición de diferentes síntomas como debilidad muscular, calambres, dolores de cabeza, palpitaciones, poliuria, polidipsia, nocturia.

4) *Hiperactividad androgénica suprarrenal*

El exceso de producción de andrógenos suprarrenales puede provocar diferentes cuadros clínicos. Ya se ha comentado con anterioridad que la actividad androgénica normal



Figura 21. Síntomas del síndrome de Cushing. Fuente: Kibble y Halsey, 2009.

de la glándula suprarrenal es poco importante, especialmente si se compara con la actividad testicular. Por este motivo, los cuadros clínicos que manifiestan unos efectos más importantes afectan a etapas tempranas de la vida o a mujeres.

En el primer grupo, podemos incluir varias alteraciones congénitas de los sistemas enzimáticos implicados en las vías de síntesis de las hormonas de la glándula suprarrenal que darán lugar a la **hiperplasia suprarrenal congénita**. La alteración más frecuente es la deficiencia de la enzima 21 hidroxilasa. Esta enzima es necesaria para transformar la 17 α -progesterona en 11-desoxicortisol. Este hecho provoca que no se pueda sintetizar cortisol. Ante la hipocortisolemia, la hipófisis liberará ACTH, que actuará estimulando las vías sintéticas hormonales de la glándula suprarrenal provocando el incremento de la secreción de andrógenos y la falta de cortisol y aldosterona. Se han descrito diferentes formas clínicas de este trastorno; en general, cuando afectan al sexo femenino pueden producir una virilización o la aparición de genitales ambiguos, mientras que en el sexo masculino no producen alteraciones en los genitales, en todo caso puede aparecer una pubertad precoz.

En el caso de afectaciones en personas adultas, el exceso de andrógenos suprarrenales podrá producir clínica en las mujeres. La sintomatología más frecuente será el **hirsutismo**, pero también pueden aparecer otros signos y síntomas como calvicie, acné, cambios en la voz, hipertrofia del clítoris o disminución de los pechos.

Patologías de la médula adrenal

El **feocromocitoma** es un tumor secretor de catecolaminas. La prevalencia de estos tumores es baja, entre el 0,1 y el 0,6% en los pacientes con hipertensión. No obstante, es importante su diagnóstico, ya que su tratamiento permite curar la hipertensión, evitar la aparición de crisis paroxismales y detectar aquellos casos de tumores malignos. Estos tumores se presentan con porcentajes similares en ambos sexos, especialmente entre los 20 y los 50 años.

Clínicamente, podemos tener desde presentaciones asintomáticas hasta cuadros caracterizados por los efectos del exceso de catecolaminas. Entre estos síntomas encontraremos la hipertensión, que puede ser sostenida o paroxismal. Otros síntomas serán ansiedad y miedo a morir, disnea, taquicardia, náusea, vómitos, palidez, temblor, etc. Dado que la duración de una crisis en estos pacientes es de 15-20 minutos, habrá que descartar la presencia de este trastorno en pacientes con trastornos ansiosos.

3.6. Gónadas

Las **gónadas** son glándulas sexuales productoras de **gametos** que sintetizan hormonas sexuales. La gónada del sexo masculino será el testículo, que producirá espermatozoides y sintetizará hormonas sexuales masculinas o andrógenos, fundamentalmente **testosterona** y, en menor grado, la dihidrotestosterona (DHT) y la androstenediona. La gónada del sexo femenino es el ovario, que producirá óvulos y sintetizará las hormonas femeninas, estrógenos y progestágenos.

En este apartado analizaremos exclusivamente los aspectos relacionados con las hormonas gonadales. Para alcanzar este objetivo, repasaremos en primer lugar la gónada masculina y posteriormente la femenina.

3.6.1. Gónada masculina: testículo

El testículo está compuesto por **túbulos seminíferos** en los que se produce el espermatozoide. Este espermatozoide se dirige hacia el epidídimo y de éste hacia el **vaso deferente** y la **próstata**. Entre los túbulos seminíferos, está el tejido intersticial, donde están las células intersticiales o de Leydig, que serán las encargadas de sintetizar los andrógenos.

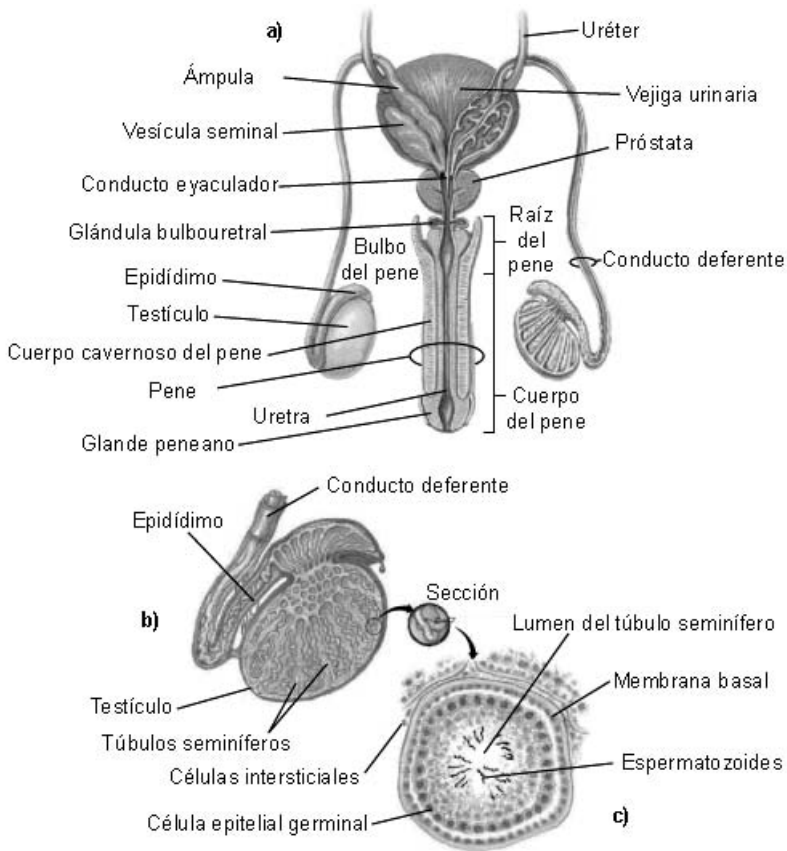


Figura 22. Esquema del aparato reproductor masculino.

a) Visión posterior; b) sección sagital del testículo; c) sección de un túbulo seminífero.

Fuente: Shier, Butler et al., 2002.

Fisiología endocrina del testículo

Los andrógenos son compuestos esteroideos que se sintetizan a partir del colesterol o del acetil coenzima A. La síntesis de los andrógenos está regulada por el hipotálamo y la hipófisis. El hipotálamo liberará un péptido estimulador de las gonadotrofinas (GnRH). Este péptido está constituido por 10 aminoácidos y es sintetizado por células que tienen sus cuerpos celulares en el núcleo arqueado del hipotálamo. La acción de esta hormona se realiza sobre la hipófisis estimulando la liberación de las gonadotrofinas, hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH). Estas gonadotrofinas actuarán sobre la gónada, en este caso el testículo. En el sexo masculino, la hormona luteinizante es el principal estímulo para la secreción de testosterona por los testículos. Algunos autores prefieren utilizar el término de *hormona estimulante* de las células intersticiales (*inters-*

titial cell stimulating hormone; ICSH) en lugar del de hormona luteinizante. Con respecto a la hormona foliculoestimulante, principalmente estimula la espermatogénesis. Las dos gonadotrofinas son sintetizadas por gonadotropos de la adenohipófisis. Ambas hormonas son glicoproteínas.

La secreción de la GnRH es pulsátil con picos cada 1-3 horas. La secreción de la LH está íntimamente unida a la de la GnRH, mientras que la FSH presenta fluctuaciones menores con cada ciclo. Dada esta relación más directa entre la GnRH y la LH, algunos autores han propuesto denominar a la GnRH con el nombre de hormona liberadora de la hormona luteinizante (LH-RH).

La síntesis de testosterona está directamente vinculada a los niveles de LH. La testosterona liberada en los testículos inhibirá la liberación de la LH en la hipófisis y, fundamentalmente, de la GnRH del hipotálamo mediante un mecanismo de retroacción negativa. Los niveles de FSH también se verán afectados de manera indirecta al inhibirse la GnRH. No obstante, la FSH se ve más afectada por la acción de la **inhibina**. Ésta es una hormona glicoproteica que ha sido aislada en las células de Sertoli. Estas células presentan receptores de membrana para FSH. La acción de FSH sobre estos receptores y la de la testosterona, que difunde desde el espacio intersticial, es estimular la espermatogénesis.

La testosterona liberada es responsable de múltiples acciones, fundamentalmente del desarrollo de las características masculinas. Estas acciones se realizan a lo largo de toda la vida, pero las concentraciones varían, lo que provoca la existencia de períodos especialmente sensibles. Uno de estos períodos es el período perinatal. A lo largo de este período, la testosterona intervendrá en el desarrollo de las características corporales masculinas, formación del escroto y del pene, de la glándula prostática, la vesícula seminal y el conducto genital masculino. También intervendrá en la aparición de otros dimorfismos sexuales, incluyendo en el cerebro.

En el período puberal, la testosterona actuará en el desarrollo de las características sexuales secundarias, la distribución de la pilosidad corporal, los cambios de la voz, la distribución de la grasa corporal y el desarrollo muscular. También estimula el crecimiento del aparato genital.

Los niveles de testosterona decrecen con la edad de manera progresiva. Este efecto no es tan repentino como en el climaterio femenino, pero también da lugar a cambios corporales y psíquicos.

Alteraciones endocrinas de la gónada masculina

Los trastornos testiculares pueden afectar tanto a la función endocrina como a la producción de células germinales. Entre las principales alteraciones vinculadas al ámbito endocrino tendremos el déficit de andrógenos y la ginecomastia.

1) Déficit de andrógenos

El déficit de andrógenos puede producirse por tres tipos de alteraciones:

- **Alteraciones del testículo (hipogonadismo primario o testicular):** aparece en patologías como el síndrome de Klinefelter o como consecuencia de radiaciones, traumatismos, quimioterapia, etc.
- **Alteración hipofisaria o hipotalámica (hipogonadismo secundario):** puede estar causada por tumores, cirugía, traumatismos, abuso de sustancias como el alcohol y otras drogas.
- **Alteración en la sensibilidad de los receptores (insensibilidad a los andrógenos).**

La sintomatología de estos trastornos dependerá del grado de afectación y de la edad de inicio. Si la alteración se produce antes del desarrollo puberal, los efectos serán mucho más graves, ya que puede no aparecer o retrasarse la pubertad. Si la alteración aparece después de la pubertad, los síntomas más habituales son la reducción de la actividad y del deseo sexual, la disminución de las erecciones, la caída del pelo corporal, la infertilidad, la disminución de la masa muscular, disminución de los testículos, los sofocos, la sudoración, el aumento de los pechos y los síntomas psicológicos como la anergia, la tristeza, la depresión, las alteraciones del sueño, la pérdida de concentración y de la memoria.

Un aspecto que diferencia el hipogonadismo primario del secundario son los niveles de las hormonas hipofisarias. Por este motivo, también se denomina hipogonadismo hipergonadotrófico al primario e hipogonadismo hipogonadotrófico al secundario, ya que en el primer caso las gonadotropinas hipofisarias estarán elevadas mientras que en el segundo no.

2) *Ginecomastia*

La ginecomastia hace referencia al crecimiento de la glándula mamaria masculina debido a una proliferación benigna del tejido glandular. La ginecomastia suele producirse como consecuencia de un desequilibrio entre la acción de estrógenos y andrógenos. Las causas pueden deberse tanto a un exceso de estrógenos como a un déficit de andrógenos.

En los hombres, la producción de estrógenos se realiza mayoritariamente a partir de la transformación de los andrógenos. Esta transformación está catalizada por la aromataasa, que incrementa su actividad en los tejidos con la edad y la obesidad, además de en situaciones patológicas.

3.6.2. *Gónada femenina: ovario*

Los ovarios son un par de glándulas situadas a cada lado de la pelvis. Están constituidos por tres regiones estructuralmente bien definidas: la corteza exterior, la médula central y el hilio. El hilio es donde el ovario se une al mesovario, que es un pliegue peritoneal que fija el ovario a la pared abdominal. A través de esta zona penetrarán los vasos sanguíneos y los nervios en el ovario.

La capa externa de cada ovario presenta los folículos, que están compuestos por un ovocito rodeado por células que lo alimentan y protegen durante la ovogénesis. En el nacimiento, cada ovocito está rodeado por una única capa de células de la granulosa formando el folículo primordial. Durante la infancia, las células de la granulosa alimentan y estimulan la maduración del ovocito que inicia la meiosis.

Después de la pubertad, por acción de las gonadotropinas, el ovario y los folículos contenidos en ellos empezarán a crecer. Los folículos se transformarán en folículos primarios. En los primeros días de cada ciclo, se produce el crecimiento de la **granulosa** de un pequeño grupo de folículos y, posteriormente, se forma en estos folículos un segundo conjunto de células que serán las de la teca. La **teca** se dividirá en dos capas, la teca interna y la teca externa. Las células de la primera capa se modificarán y segregarán estrógenos y progestágenos. La capa externa desarrollará un importante tejido vascular.

Días después, las células de la granulosa empezarán a segregar el fluido folicular con un elevado contenido de estrógenos. En una primera fase, este fluido permanecerá en el espacio intercelular, pero posteriormente se irá juntando y dará lugar al **antrum**. A partir de este momento, se produce un fuerte crecimiento. Después de una semana más o menos, sólo continúa creciendo uno de los folículos, mientras los otros que se habían activado sufren una involución. El folículo que continúa creciendo recibe el nombre de folículo maduro y será el que dé lugar a la ovulación. Una vez producida la ovulación, las células restantes de la granulosa y de la teca interna se transforman en células luteínicas. En el caso de que no haya gestación, el cuerpo lúteo se atrofia convirtiéndose en un tejido fibroso que es el cuerpo *albicans*.

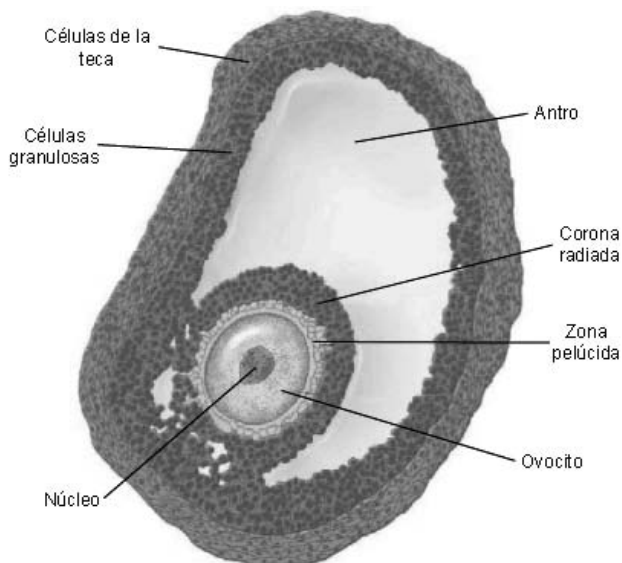


Figura 23. Esquema de un folículo maduro. Fuente: Shier, Butler et al., 2002.

Fisiología

La gónada femenina, igual que la masculina, forma parte del eje hipotálamohipófiso-gonadal. Las hormonas hipotalámicas e hipofisarias y su funcionamiento son iguales que lo comentado con anterioridad para la gónada masculina. Es decir, un péptido hipotalámico, GnRH, que actúa sobre la hipófisis estimulando la liberación de las gonadotropinas, FSH y LH. La acción del péptido hipotalámico es más importante sobre la liberación de LH que FSH. Asimismo, las características rítmicas comentadas en el apartado anterior son válidas para el sexo femenino.

La gónada femenina sintetiza y libera estrógenos y progestágenos. Estas hormonas se liberan en respuesta a las gonadotropinas pero, a diferencia de lo que sucedía en el sexo masculino, la secreción de estas hormonas no establece una relación fija con las gonadotropinas, sino que se modifica en función del momento del ciclo menstrual.

El ciclo menstrual es un patrón rítmico de variaciones en el aparato reproductor femenino durante la vida fértil y está influenciado por cambios hormonales. El ciclo menstrual tiene una duración media de 28 días y empieza con la menstruación. Habitualmente, se divide en dos períodos de 14 días cada uno; el primero corresponde al período folicular y el segundo al período lúteo. El día 14 se considera el día de la ovulación. A lo largo del período folicular, el organismo se prepara para una posible gestación, se produce la maduración del óvulo y la proliferación del epitelio uterino. En la fase lútea, el organismo establece los mecanismos para asegurar el inicio de la gestación en el caso de fertilización del óvulo. En el caso de que no haya fertilización del óvulo, se vuelve a reiniciar el proceso, hecho éste que implica la eliminación del epitelio uterino acompañado de la sangre producida por la rotura de los vasos sanguíneos que aportaban el oxígeno y los nutrientes a este epitelio.

Los cambios ováricos dependen de la actividad de las gonadotropinas. En las niñas, los niveles de gonadotropinas son mínimos y por este motivo no se producen cambios relevantes en el ovario. Conforme nos acercamos a la etapa puberal, aumenta la secreción de las gonadotropinas, primero con un patrón nocturno y, posteriormente, se generaliza a todo el día. Este incremento permite que se inicie la menstruación en torno a los 11-14 años. La menarquía corresponde a la primera menstruación.

Los dos tipos hormonales pertenecen a las hormonas esteroideas, por lo tanto derivan fundamentalmente del colesterol. La principal hormona de los progestágenos es la progesterona, aunque también se segregan pequeñas cantidades de $17\ \alpha$ -hidroxiprogesterona. Entre los estrógenos, la principal hormona es el **estradiol** y en menor cantidad el **estriol** y el **estrona**.

La síntesis de estas hormonas se producirá en primer lugar los progestágenos, posteriormente los andrógenos y finalmente los estrógenos. En la fase folicular, las células de la granulosa se encargarán de fabricar estrógenos. Durante la fase lútea, las células del cuerpo lúteo sintetizarán fundamentalmente progestágenos.

Como hemos comentado con anterioridad, las relaciones entre las hormonas del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal varían a lo largo del ciclo menstrual. Al inicio del ciclo

menstrual, encontraremos que la FSH estimulará el crecimiento folicular. Como consecuencia de este crecimiento, se liberarán estrógenos. Los estrógenos estimularán la presencia de receptores para FSH en las células de la granulosa, que se convertirán en más sensibles a la acción de la FSH. Nos encontramos ante un mecanismo de retroacción positiva. La FSH y los estrógenos estimularán la aparición de receptores para LH en las células de la granulosa. Ello hará que la acción conjunta de las dos gonadotropinas estimule todavía más el foliculo. La LH, junto con los estrógenos, estimularán la proliferación y la secreción de las células de la teca interna. Todas estas acciones supondrán el fuerte crecimiento folicular y la liberación de grandes cantidades de estrógenos. En este punto, los estrógenos inhibirán la liberación de FSH. La retroacción positiva de antes se transforma en retroacción negativa. Un par de días antes de la ovulación, empiezan a aumentar los niveles de LH y FSH por razones no establecidas claramente y se produce un pico de las gonadotropinas aproximadamente unas 16 horas antes de la ovulación. Aunque la FSH y la LH actúan sinérgicamente, parece ser que la LH es totalmente necesaria para la ovulación. La LH producirá la transformación de las células de la granulosa y de la teca en células productoras de progesterona.

Durante la fase lútea, el cuerpo lúteo liberará grandes cantidades de progesterona y estrógenos. Estas dos sustancias, pero especialmente los estrógenos, inhibirán la liberación de las gonadotropinas por parte de la hipófisis. Además, las células lúteas también liberan la inhibina, que igual que en el sexo masculino inhibe fundamentalmente la FSH. En el caso de que no haya fertilización, se produce una involución del cuerpo lúteo y disminuye la síntesis de las hormonas producidas por esta estructura. Este hecho permite que se incrementen los niveles de las gonadotropinas al desaparecer la inhibición que llevaban a cabo estas hormonas, empezando un nuevo ciclo.

De manera paralela a lo que sucedía con la testosterona, las hormonas gonadales femeninas también ejercen gran cantidad de acciones que dependen del momento del ciclo vital del individuo. En las primeras etapas de vida, los estrógenos son los encargados del desarrollo de las estructuras implicadas en la reproducción. También actuarán en otras estructuras como el esqueleto o la piel. La progesterona actuará fundamentalmente sobre las estructuras reproductoras para, como dice su nombre, favorecer la gestación.

Patología

En el sexo femenino, también hemos de hacer la diferenciación entre la aparición de la patología antes o después de la pubertad. En la etapa prepuberal, nos podemos encontrar con la aparición de una pubertad precoz como consecuencia de un aumento en la secreción de gonadotropinas. En otros casos, puede aparecer una pseudopubertad precoz debido a un incremento en la secreción de estrógenos. En este último caso, veremos que los estrógenos producirán el desarrollo puberal, pero no habrá menstruaciones dado que no habrá alteraciones de las gonadotropinas. La ausencia de ovarios o la falta de funcionalismo antes de la pubertad dará lugar a un eunuquismo femenino caracterizado por órganos

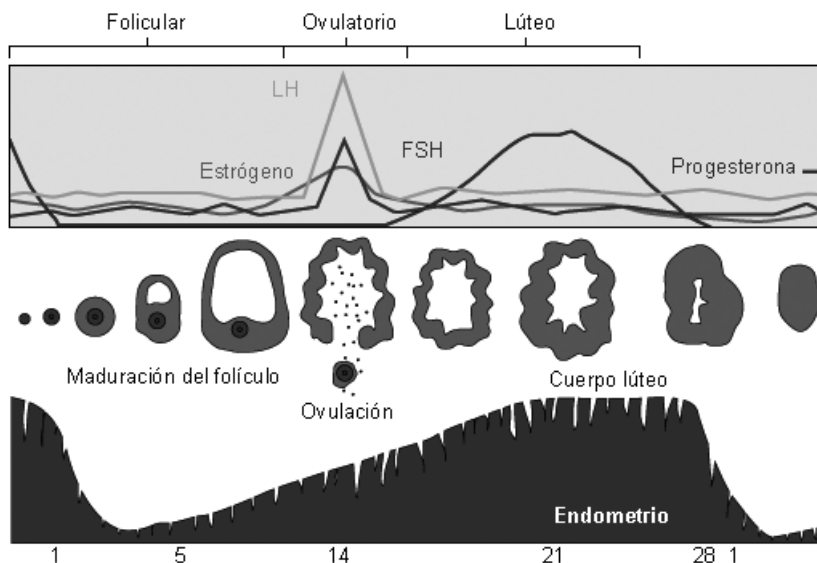


Figura 24. Cambios hormonales, ováricos y uterinos a lo largo del ciclo menstrual.

sexuales infantiles y ausencia de desarrollo de las características sexuales secundarias. También en estas pacientes se observa una elevada talla como consecuencia de un prolongado crecimiento al no cerrarse los cartílagos de crecimiento.

En las mujeres pospuberales, es poco frecuente la aparición de hipergonadismos. Los tumores de la granulosa serían algunos de los trastornos que pueden provocar este hipergonadismo. Muchas veces, en estos pacientes, la única sintomatología que se observa es el sangrado endometrial irregular. Los hipogonadismos que se observan en mujeres en edad fértil producen alteraciones en la menstruación, especialmente su ausencia, y consecuentemente la infertilidad.

La amenorrea puede ser primaria o secundaria en función de si ha aparecido la menarquia o no. Existen varias causas que pueden provocar la aparición de este síntoma. En primer lugar, existirán las amenorreas de origen hipotalámico. En este grupo de etiologías podemos incluir trastornos como los tumores hipofisarios, traumatismos, irradiaciones, infecciones cerebrales, pero también la existencia de situaciones estresantes, la dieta, el ejercicio físico intenso o la ingesta de sustancias como antagonistas dopaminérgicos u opiáceos. Dentro de este grupo, también deberemos incluir la amenorrea presente en las pacientes con anorexia nerviosa. Las pacientes con anorexia nerviosa presentan un patrón prepuberal de secreción de las gonadotropinas. Estas pacientes, además de las alteraciones del eje gonadal, también presentan alteraciones en otros sistemas hormonales, como el tiroides, suprarrenal, somatotrofinérgico y la hormona antidiurética.

Un segundo tipo de causa de amenorrea sería la presencia de un exceso de andrógenos. En este caso, además de la amenorrea, pueden aparecer otros síntomas como el hirsutismo y la virilización. El exceso de producción de andrógenos, como ya hemos citado con anterioridad, puede estar causado por alteraciones suprarrenales, pero también hay alteraciones ováricas que pueden provocar este exceso. Entre las principales causas ováricas estaría la presencia de tumores y el síndrome ovárico poliquístico. Las mujeres que presentan este último síndrome suelen presentar elevadas concentraciones de LH, mientras que las concentraciones de FSH son normales o bajas. Este hecho se debe a un incremento en la sensibilidad hipofisaria a la GnRH.

Finalmente, también son causa de amenorrea varias enfermedades crónicas o un fallo prematuro de la función ovárica. Entendemos por fallo prematuro de la función ovárica cuando en una mujer joven, menor de 40 años, aparece amenorrea, oligorrea u otras anomalías menstruales acompañadas de elevados niveles de FSH en dos o más ocasiones. Las causas de este trastorno suelen ser genéticas o autoinmunes.

3.7. Páncreas endocrino

El páncreas está formado por dos estructuras diferentes:

- **Páncreas exocrino:** es una glándula exocrina formada por acinos interconectados por canalículos que aporta enzimas lipolíticas, proteolíticas y glucolíticas a la luz intestinal que favorecerán la absorción de los nutrientes.
- **Páncreas endocrino:** es una glándula endocrina formada por estructuras no conectadas con el medio externo, conocidas con el nombre de **islotos de Langerhans**, y que sintetiza y libera **insulina** y **glucagón** fundamentalmente, pero también otras hormonas como la somatostatina y el polipéptido pancreático.

El páncreas está situado bajo el estómago y enmarcado por el duodeno. Del total de la masa pancreática, sólo un pequeño porcentaje corresponde al páncreas endocrino.

En los islotes pancreáticos se han descrito cuatro tipos celulares con diferentes localizaciones y secreciones:

- **Células A o α :** sintetizan glucagón y otros productos relacionados como el proglucagón o los péptidos similares al glucagón (*glucagon-like peptide*; GLP-1 y GLP-2). Están localizadas en la periferia de los islotes de Langerhans.
- **Células B o β :** son las más numerosas. Sintetizan insulina, pero también péptido C, proinsulina, amilina y GABA (*γ -aminobutyric acid*). Están localizadas en la zona central de los islotes de Langerhans.
- **Células D o δ :** sintetizan somatostatina.
- **Células PP o F:** sintetizan el polipéptido pancreático. Están fundamentalmente localizadas en la parte posterior de la cabeza del páncreas. Esta zona presenta un ori-

gen embrionario diferente al resto del páncreas y está vascularizado por la arteria mesentérica superior, mientras que el resto del páncreas recibe la sangre por parte de la arteria celíaca.

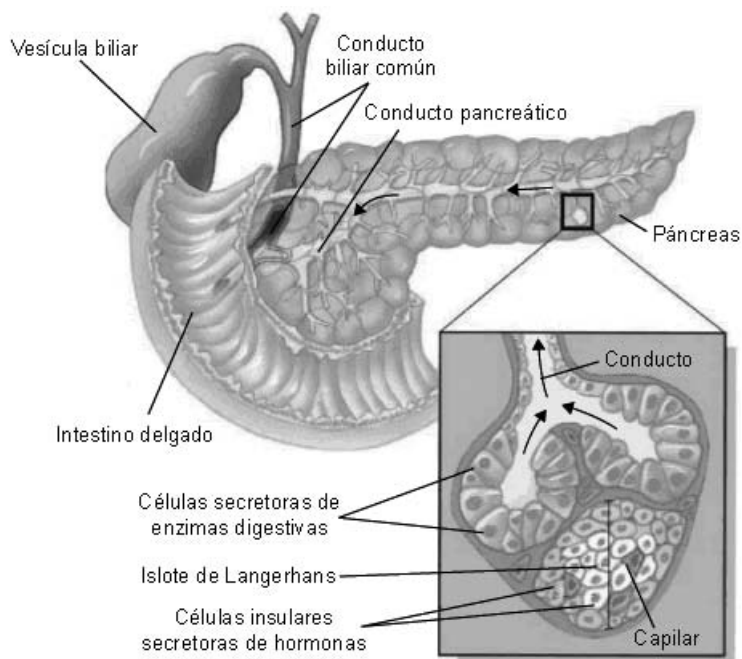


Figura 25. Esquema del páncreas exocrino y endocrino. Fuente: Shier, Butler et al., 2002.

3.7.1. Fisiología del páncreas endocrino

Las principales hormonas sintetizadas por el páncreas endocrino son la insulina y el glucagón. Se trata de hormonas antagónicas que intervienen en la regulación del metabolismo de los carbohidratos. La circulación en los islotes de Langerhans es centrífuga. Este hecho permite que la insulina, sintetizada en las células centrales, pueda actuar sobre las células periféricas que sintetizan el glucagón.

La insulina es un péptido que está codificado por un gen localizado en el brazo corto del cromosoma 11. La expresión de este gen da lugar a una molécula precursora que es la preproinsulina, que rápidamente se transforma en proinsulina. La proinsulina acabará de madurar en la vesícula de secreción dando lugar a la molécula de insulina y al péptido C. El péptido C corresponde a un péptido de 31 residuos aminoácídicos que están situados en la zona central de la proinsulina. La insulina será una proteína constituida por 30 residuos del extremo amino y 21 del extremo carboxilo unidos por dos puentes disulfuro.

Aunque existe una secreción basal de insulina, ésta se segrega fundamentalmente como consecuencia de la ingesta de comida y, especialmente, por la acción de la glucosa. Sólo unos 10 minutos después de iniciarse la comida ya se puede ver la existencia de un incremento de insulina en sangre, que llega a su máximo a los 30-45 minutos.

La insulina liberada actuará sobre receptores presentes en la membrana celular. El principal efecto de la insulina es favorecer la entrada de glucosa y del depósito de nutrientes en las células del organismo. Esta acción se realiza en todo el organismo con la excepción del cerebro, donde la insulina tiene poco efecto en la captación de glucosa. Las células cerebrales son permeables a la glucosa y pueden utilizarla sin necesidad de la insulina. Habitualmente, se remarcan las acciones de la insulina en el hígado, la musculatura y el tejido adiposo por su importancia. En el hígado, promoverá la formación de moléculas de glucógeno que nos servirán como almacén de glucosa e incrementará la síntesis de triglicéridos. En la musculatura, también incrementará la síntesis de glucógeno y de proteínas. En el tejido adiposo, incrementará la síntesis de triglicéridos.

La otra hormona relevante del páncreas es el glucagón. Esta hormona tiene también origen peptídico. La síntesis de este péptido se realiza a partir de la expresión de un gen que dará lugar a una prohormona que incluirá el glucagón, formado por 29 aminoácidos, y los péptidos similares al glucagón. Esta prohormona también se sintetiza en las células L intestinales, pero en estas células el principal producto será el péptido similar al glucagón tipo 1.

La secreción del glucagón se ve inhibida por la acción de la glucosa, aunque esta acción podría ser indirecta a través de la insulina y/o la somatostatina.

Últimamente, también se ha postulado un posible papel del GABA sintetizado en las células β en esta inhibición de la síntesis de glucagón por parte de las células α .

La acción del glucagón consistirá en permitir que haya energía entre las comidas. Para alcanzar este objetivo, el glucagón incrementa la producción de glucosa en los tejidos, especialmente en el hígado por medio de la glucogenólisis y la gluconeogénesis. La glucogenólisis consistirá en degradar el glucógeno de los tejidos para obtener glucosa. La gluconeogénesis permite fabricar glúcidos a partir de precursores no pertenecientes a los glúcidos. El glucagón también promueve la formación de cuerpos cetónicos (cetogénesis). La insulina y el glucagón contribuirán al mantenimiento de la homeostasis realizando funciones antagónicas.

Finalmente, la somatostatina sintetizada por las células de los islotes pancreáticos inhibirá tanto el glucagón como la insulina. Además, también disminuirá la motilidad del tubo digestivo. La somatostatina se liberará como consecuencia de estímulos relacionados con la ingesta de alimentos, el aumento de los niveles plasmáticos de glucosa, los aminoácidos o ácidos grasos o de hormonas producidas en el tubo digestivo como respuesta a la ingesta de alimentos. Parece ser que la función principal de la somatostatina sería permitir que los nutrientes absorbidos estén disponibles el máximo tiempo posible.

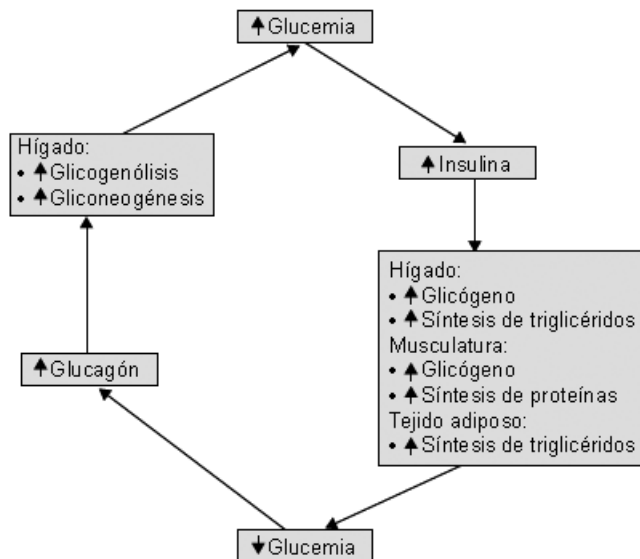


Figura 26. Esquema de la regulación de la glucemia por las hormonas pancreáticas.

3.7.2. Patología endocrina del páncreas

La principal patología endocrina del páncreas es la **diabetes mellitus**. La prevalencia de esta enfermedad está experimentando un crecimiento continuo. En la actualidad, en nuestro ámbito, los estudios epidemiológicos realizados muestran prevalencias del 10 al 15%. Estos datos nos indican la magnitud de este problema sociosanitario. La diabetes *mellitus* puede estar causada por un déficit de insulina, tipo 1 o insulino dependiente, o por una disminución de la sensibilidad a la insulina, tipo 2 o no insulino dependiente. Tanto en un caso como en el otro, la alteración insulínica conducirá a una falta de utilización de la glucosa por parte de los tejidos y a un incremento en la utilización de grasas y proteínas.

Diabetes mellitus tipo 1

La diabetes tipo 1 también se había conocido con el nombre de **diabetes juvenil**, dado que aparece habitualmente antes de los 30 años. Este trastorno representa en torno al 10% de los casos de diabetes *mellitus*. En Cataluña, presenta una incidencia de 250-290 nuevos casos cada año.

Los datos existentes parecen mostrar una cierta predisposición genética, ya que parece existir una mayor susceptibilidad en sujetos caucásicos y en aquellos que presentan antígenos DR3 y/o DR4 del sistema mayor de histocompatibilidad. En estas personas, probablemente como consecuencia de una reactividad cruzada, se desencadenaría

una respuesta autoinmune. La mayoría de los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 1 presentan anticuerpos contra las células de los islotes pancreáticos. Este hecho hace pensar en una destrucción de las células productoras de insulina por parte del sistema inmunitario. Los estudios realizados en Cataluña nos muestran que la incidencia de este trastorno a partir de los 10 años es superior en hombres que en mujeres, un hecho destacable, ya que en general las enfermedades autoinmunes suelen ser más frecuentes en mujeres.

La falta de insulina provoca que la glucosa presente en la sangre no pueda entrar en los tejidos y dé lugar a hiperglucemia. El exceso de glucosa en sangre será filtrada por el riñón, que será incapaz de reabsorberla. Este hecho provocará que la glucosa arrastre grandes cantidades de agua, dando lugar a uno de los síntomas característicos de la diabetes *mellitus*, la poliuria. La importante pérdida de líquidos provocará una deshidratación celular y la necesidad de ingerir grandes cantidades de agua, polidipsia. La hiperglucemia también provoca efectos en el sistema inmunitario favoreciendo la aparición de infecciones crónicas. Otro efecto de la hiperglucemia es la afectación de los vasos sanguíneos, que será la causante de complicaciones como la isquemia tisular, la neuropatía periférica y la aparición de úlceras.

Por otra parte, la necesidad de obtener energía hará que se activen los procesos catabólicos, produciéndose proteólisis y lipólisis. Este catabolismo producirá hiperlipemia y cetoacidosis.

Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes *mellitus* tipo 2 también ha recibido el nombre de **diabetes del adulto**, ya que aparece en edad adulta, a partir de los 40 años. No obstante, en los últimos años se está incrementando la incidencia de este trastorno en edades más jóvenes, incluso en niños. Aunque en este tipo de diabetes *mellitus* la herencia tiene un papel destacado, el exceso de peso y la falta de ejercicio incrementan de manera significativa el riesgo. De hecho, el incremento en la prevalencia de diabetes *mellitus* tipo 2 de los últimos años ha sido asociado con el incremento de la obesidad y algunos estudios muestran porcentajes de hasta el 85% de personas obesas entre los pacientes de diabetes tipo 2. Además, en pacientes que han perdido peso la diabetes mejora.

Los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 se caracterizan por presentar una respuesta reducida a la insulina, hasta el punto de que estos pacientes presentan hiperinsulinemia. La aparición de esta insensibilidad tisular a la insulina es un proceso gradual que suele iniciarse con el incremento de peso y la obesidad. Esta obesidad, especialmente si es de tipo central, podría alterar la sensibilidad tisular como consecuencia de varios factores. En primer lugar, la lipólisis provocaría una disminución de la sensibilidad muscular a la insulina por un fenómeno de lipotoxicidad que reduciría los receptores. En segundo lugar, la liberación de sustancias por parte del tejido adiposo, adipocinas, que tenderían a disminuir la sensibilidad tisular a la insulina.

La clínica que presentan estos pacientes es similar a la que presentan los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 1.

La resistencia a la insulina forma parte de un conjunto de trastornos que se han asociado con lo que se conoce con el nombre de “síndrome metabólico”. Las principales características de este síndrome son:

- Obesidad, especialmente abdominal.
- Resistencia a la insulina.
- Hiper glucemia en ayuno.
- Hiperlipemia con aumento de triglicéridos y descenso de la fracción HDL (*high-density lipoprotein*).
- Hipertensión.

Este síndrome metabólico, que es muy discutido por algunos autores, se ha relacionado con la predisposición a las enfermedades cardiovasculares.

Síndrome metabólico y esquizofrenia

Los pacientes con esquizofrenia presentan una mayor prevalencia del síndrome metabólico que el resto de la población. Además, este síndrome aparece antes en los pacientes con trastornos esquizofrénicos que en la población general. Aunque el efecto de la clozapina, y de otros antipsicóticos, sobre los lípidos y la glucosa produce un incremento en la prevalencia del síndrome metabólico en estos pacientes, se ha visto que pacientes libres de medicación también presentan una menor sensibilidad a la insulina. Estos datos han llevado a considerar la necesidad de que estos pacientes deberían ser monitorizados, especialmente en los niveles de triglicéridos, ya que este dato aporta aspectos relevantes con respecto al riesgo metabólico.

3.8. Otros tejidos con actividad endocrina

3.8.1. Glándula pineal

La **glándula pineal** es una pequeña estructura localizada casi en el centro del cerebro en los mamíferos, en contacto con los ventrículos. La glándula pineal es una estructura fundamental en la regulación de la ritmicidad circadiana y el principal lugar de síntesis de la **melatonina**. Esta hormona deriva del aminoácido triptófano; de hecho, se produce a partir del neurotransmisor serotonina. La síntesis de esta hormona se inicia cuando se expresa la enzima N-acetiltransferasa, que transformará la serotonina en melatonina. La expresión de esta enzima depende de la conexión del hipotálamo con la glándula pineal. El hipotálamo, y concretamente el núcleo supraquiasmático, recibe información lumínica de la retina. Esta información activará las vías que permitirán que se exprese la enzima N-acetiltransferasa y que se sintetice melatonina. La secreción de melatonina se incrementa con el período de oscuridad y disminuye con el período de luz.

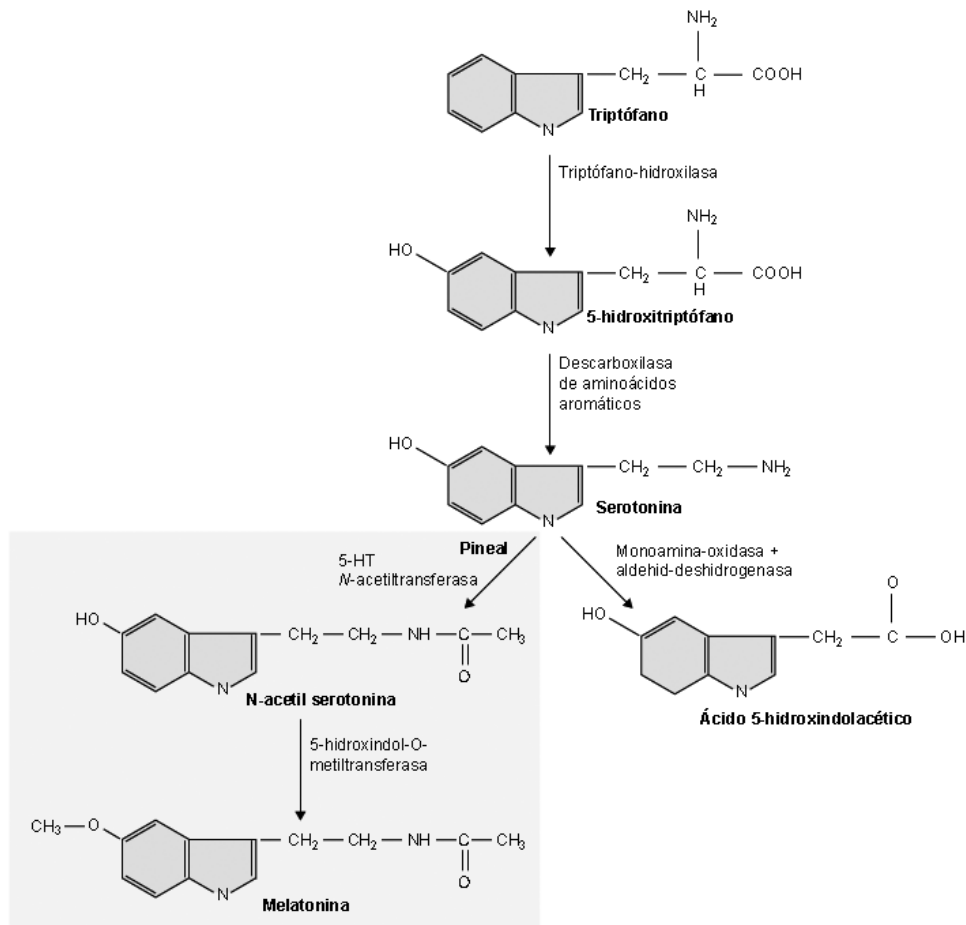


Figura 27. Síntesis de la melatonina. Fuente: Siegel, 2006.

La melatonina actúa, entre otros lugares, en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo ajustando la ritmicidad de este núcleo y la ritmicidad circadiana. La melatonina induce el sueño y disminuye la temperatura corporal. Este hecho ha sido utilizado para tratar a personas que sufren desincronización circadiana, como en el *jet-lag*, o personas que trabajan en turnos.

En especies animales, la secreción de melatonina varía en función de la época del año, especialmente cuando más nos separamos del ecuador. Así, la secreción de melatonina será máxima en torno al solsticio de invierno y mínima en torno al solsticio de verano. Dado que la melatonina inhibe la actividad gonadal, intervendrá en los patrones de regulación estacionales.

Con la edad, se produce un decremento en los niveles de melatonina. Se ha sugerido que la degeneración del complejo supraquiasmático podría ser el sustrato neural del deterioro de la ritmicidad circadiana que aparece en las personas mayores.

3.8.2. Hormonas gastrointestinales

El tubo digestivo presenta una gran cantidad de células con actividad endocrina. Las células madre asociadas con el epitelio intestinal pueden derivar hacia diferentes tipos celulares. Uno de estos tipos son las **células enteroendocrinas**. Estas células representan un porcentaje menor al 1% del total de células intestinales, pero constituyen el conjunto de células endocrinas mayor de nuestro organismo.

La lista de hormonas producidas por el tejido gastrointestinal es muy grande. Muchas de estas hormonas se pueden liberar en otros tejidos, especialmente el sistema nervioso. En la tabla siguiente incluimos un listado de algunas de estas hormonas

Tabla III. Hormonas secretadas en el tracto gastrointestinal

Hormona	Acciones	Estímulo secreción
Amilina	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe el vaciado gástrico. • Inhibe la secreción de insulina. • Factor de saciedad. 	<ul style="list-style-type: none"> • Co-secretado con insulina en respuesta a la ingesta de alimentos.
CGRP	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe la secreción ácida del estómago y la secreción pancreática exocrina. • Produce relajación de la musculatura lisa intestinal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Glucosa y secreción ácida del estómago.
CCK	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe la motilidad gástrica y aumenta las contracciones antrales y del píloro. • Regula la secreción enzimática pancreática y la contracción de la vejiga biliar. • En el cerebro, tiene efectos sobre la memoria, el sueño, la conducta sexual y la ansiedad. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ingesta de nutrientes. • Hormonas de los intestinos (GRP y bombesina). • Activación de receptores β-adrenérgicos.
Galanina	<ul style="list-style-type: none"> • En el cerebro, regulación de la ingesta, memoria y cognición y antinocicepción. • Inhibe la secreción pancreática exocrina y el transporte intestinal iónico. • Retrasa el vaciado gástrico y prolonga el tráfico intestinal. • Inhibe la secreción de insulina, PYY, gastrina, somatostatina, enteroglucagón, neurotensina y PP. 	<ul style="list-style-type: none"> • Distensión abdominal. • Estimulación química de la mucosa intestinal. • Estimulación eléctrica de la inervación periarterial.

Hormona	Acciones	Estímulo secreción
GIP	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe la secreción ácida gástrica y la motilidad gastrointestinal. • Aumenta la liberación de insulina y regula el metabolismo de la glucosa y los lípidos. • Tiene acciones anabólicas en el tejido óseo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ingesta de nutrientes, especialmente ácidos grasos de cadena larga.
Gastrina	<ul style="list-style-type: none"> • Induce la secreción ácida gástrica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de alimentos en el aparato digestivo, especialmente aminoácidos aromáticos, pequeños péptidos, calcio, café y alcohol. • Estímulos humorales y nerviosos (neumogástrico, neuronas β-adrenérgicas y GABAérgicas y GRP).
GRP y péptidos relacionados	<ul style="list-style-type: none"> • Estimulan la contracción de la musculatura lisa en el estómago, los intestinos y la vejiga biliar. • Estimula la liberación de CCK, gastrina, GIP, glucagón, GLP-1, GLP-2, motilina, PP, PYY y somatostatina. • Estimula la secreción ácida gástrica. • En el cerebro, regula el hambre, la memoria, la termogénesis y la función cardíaca. • Estimula el crecimiento pancreático. • En los pulmones, son factores de crecimiento normales y neoplásicos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Estimulación colinérgica.
Grelina	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula la liberación de GH. • Estimula la actividad cinética gástrica. • Actividad orexigénica. • Estimula la producción de energía y actúa sobre los núcleos hipotalámicos que controlan la homeostasis energética. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ayuno.
Glucagón	<ul style="list-style-type: none"> • Incrementa la glucosa en sangre. • Relajación de la musculatura lisa gastrointestinal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Factores humorales y nerviosos en respuesta a la hipoglucemia.

Hormona	Acciones	Estímulo secreción
GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> • Aumenta la disponibilidad de glucosa después de la ingesta. • Estimula la proliferación y neogénesis de islotes pancreáticos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ingesta de nutrientes, especialmente carbohidratos y comidas ricas en grasas. • Pneumogástrico, GRP, GIP, acetilcolina, neuromedina C. • Somatostatina inhibe la secreción.
GLP-2	<ul style="list-style-type: none"> • Induce el crecimiento de la mucosa intestinal. • Inhibe la motilidad del antro y la secreción ácida gástrica inducida por la comida. • Aumenta la función de barrera del epitelio intestinal. • Estimula el transporte de hexosa intestinal. • Inhibe a corto plazo la ingesta de alimentos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ingesta de nutrientes, especialmente carbohidratos y comidas ricas en grasas. • Pneumogástrico, GRP, GIP, acetilcolina, neuromedina C. • Somatostatina inhibe la secreción.
Motilina	<ul style="list-style-type: none"> • Induce contracciones en el estómago. • Estimula la secreción gástrica y pancreática. • Induce la contracción de la vejiga biliar, el esfínter de Oddi y el esfínter esofágico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Alcalización del duodeno, distensión gástrica, agonistas opiáceos.
NPY	<ul style="list-style-type: none"> • Potente estimulador de la ingesta de alimentos. • Inhibe la secreción de insulina inducida por glucosa. • Reduce la secreción gastrointestinal de fluidos y electrolitos. • Inhibe la motilidad gástrica e intestinal. • Induce vasoconstricción en la circulación esplácnica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ingesta de nutrientes. • Activación del sistema nervioso simpático.
NT	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula el crecimiento del epitelio del colon. • Inhibe la secreción ácida gástrica posprandial. • Estimula la motilidad del colon, pero inhibe la gástrica y la de los intestinos delgados. • Facilita la captación de ácidos grasos e induce la liberación de histamina por los mastocitos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nutrientes en la luz intestinal, especialmente lípidos. • GRP y bombesina. • Somatostatina inhibe su secreción.

Hormona	Acciones	Estímulo secreción
PP	<ul style="list-style-type: none"> • Reduce la secreción ácida inducida por CCK. • Aumenta el tiempo del tráfico intestinal. • Inhibe la secreción posprandial del páncreas exocrino. 	<ul style="list-style-type: none"> • Estimulado por nutrientes, hormonas, neurotransmisores, distensión gástrica, hipoglucemia inducida por insulina y estimulación pneumogástrica. • Hiperglucemia, bombesina y somatostatina inhiben la secreción.
PYY	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe la secreción ácida gástrica y la motilidad gástrica. • Reduce la motilidad intestinal. • Inhibe la secreción pancreática exocrina. • Vasoconstricción periférica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ingesta de nutrientes. • Ácidos biliares y ácidos grasos.
PACAP	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula la liberación de histamina por el estómago. • Aumenta la secreción de fluido pancreático, proteínas y bicarbonato. • Regula la secreción ácida gástrica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Activación del sistema nervioso central.
Secretina	<ul style="list-style-type: none"> • Principal hormona estimulante de la secreción de bicarbonato biliar y pancreático y de agua. • Regula la secreción enzimática pancreática. • Estimula la secreción gástrica de pepsinógeno. • Inhibe el esfínter esofágico, el vaciado gástrico posprandial, la liberación de gastrina y la secreción de ácido gástrico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ácido gástrico, sales biliares y nutrientes a la luz intestinal, especialmente ácidos grasos, péptidos y alcohol. • Somatostatina inhibe su secreción.
Somatostatina	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe la secreción de las hormonas pancreáticas, incluyendo insulina, glucagón y PP. • Inhibe la secreción de los péptidos del sistema digestivo, incluyendo gastrina, secretina, VIP, CCK, GLP-1, GLP-2. • Inhibe la secreción pancreática exocrina. • Actúa paracrinamente sobre las células G, las células similares a las enterocromafinas y las parietales para inhibir la secreción ácida gástrica. • Reduce la circulación esplácnica, la motilidad intestinal y la absorción de carbohidratos. • Incrementa la absorción de agua y electrolitos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Alimentos a la luz intestinal. • Gastrina, CCK, bombesina, GLP-1 y GIP. • PACAP, VIP y agonistas β-adrenérgicos. • Acetilcolina inhibe su secreción.

Hormona	Acciones	Estímulo secreción
Taquicinina	<ul style="list-style-type: none"> • Regulan la actividad vasomotriz y la contractibilidad de la musculatura gastrointestinal. • Quimiotaxis y activación de células inmunitarias. • Acción en inflamación, hiperreflexia e hiperalgesia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Activación directa y/o indirecta de neuronas.
TRH	<ul style="list-style-type: none"> • Suprime secreción gástrica estimulada por pentagastrina. • La administración crónica produce hiperplasia pancreática e inhibición de la liberación de amilasa. • Atenúa la contracción de la vejiga biliar inducida por CCK. • Inhibe la síntesis de colesterol en la mucosa intestinal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Histamina y serotonina estimulan su secreción en el estómago. • Opiáceos endógenos inhiben su secreción.
VIP	<ul style="list-style-type: none"> • Induce relajación de la musculatura lisa. • Interviene en la relajación de los esfínteres esofágico, de Oddi y anal. • Regula la relajación asociada a la contracción intestinal y puede estar implicado en el reflejo de vasodilatación del intestino delgado. • Inhibe la secreción ácida gástrica. • Estimula la secreción biliar de agua y bicarbonato, enzimas pancreáticas y secreción clorhídrica intestinal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Estimulación mecánica. • Activación del sistema nervioso central y periférico.

CCK: colecistocinina; CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina GABA (ácido -aminobutírico); GH: hormona del crecimiento; GIP: polipéptido inhibitorio gástrico; GLP: péptido similar al glucagón; GRP: péptido liberador de gastrina; NPY: neuropéptido Y; NT: neurotensina; PACAP: péptido hipofisario activador del adenilciclasa; PHI: péptido histidina isoleucina; PHM: péptido histidina metionina; PP: polipéptido pancreático; PYY: péptido YY; TRH: hormona liberadora de tirotropina; VIP: péptido intestinal vasoactivo.

Fuente: modificado de Kronenberg y Williams, 2008.

3.8.3. Hormonas renales

Los riñones son el tejido diana de múltiples hormonas, como la hormona antidiurética, la aldosterona, la angiotensina II o la parathormona, entre otras. Además, también se comporta como un tejido endocrino que segrega diferentes sustancias:

- **Renina:** es un péptido con actividad enzimática que actuará catalizando la conversión del angiotensinógeno en angiotensina I. La secreción de la renina se realiza en el aparato yuxttaglomerular del riñón en respuesta a una disminución de la perfusión renal.
- **EPO:** la eritropoyetina es una hormona glicoproteica que se produce por los fibroblastos del intersticio renal. Se sintetiza en respuesta a bajas concentraciones de oxígeno en la sangre arterial y estimula la formación de glóbulos rojos para incrementar la capacidad de transportar oxígeno. Esta sustancia ha sido utilizada como dopante, ya que incrementa el número de glóbulos rojos, con lo que aumenta la capacidad de transporte de oxígeno y los atletas obtienen un mejor rendimiento. Entre las medidas para detectar su administración está la determinación del hematocrito, que es la proporción de células presentes en el plasma.
- **Activación de la vitamina D:** la vitamina D es una hormona esteroidea que se forma a partir de precursores provenientes de la alimentación o por la acción de los rayos ultravioleta sobre la piel. La forma activa se transforma en el riñón bajo la acción de la parathormona. Su acción principal es incrementar los niveles de calcio mediante un incremento de la absorción intestinal y un decremento de la eliminación renal.

3.8.4. Hormonas del tejido adiposo

El tejido adiposo no sólo es un tejido especializado en el depósito de grasas, como se pensaba hasta hace pocos años, sino que también tiene un papel importante en la actividad hormonal. Ya en los años setenta, se descubrió que el tejido adiposo es uno de los principales lugares de metabolización de los esteroides sexuales. El descubrimiento de la leptina en el año 1994 confirmó el papel del tejido adiposo en la actividad endocrina. Desde entonces, se han descrito otros péptidos con actividad biológica liberados por el tejido adiposo, como adiponectina, angiotensina, citocinas, etc. Estas sustancias pueden actuar por medio de mecanismos autocrinos o paracrinos, pero también sobre todo el organismo para intervenir en la regulación del balance energético, la función inmunitaria, neuroendocrina o cardiovascular.

La sustancia más estudiada del tejido adiposo es la leptina. Esta sustancia se segrega en proporción a la cantidad de grasa que tiene el organismo. Así, cuanto más grasa, más secreción de leptina. Déficits congénitos de leptina o de sus receptores comportan hiperfagia, obesidad mórbida, resistencia a la insulina, inmunodeficiencia y otras alteraciones endocrinas como hipogonadismo, hipotiroidismo y déficit de la hormona del crecimiento de origen hipotalámico.

La acción de la leptina se realiza fundamentalmente en el hipotálamo, concretamente en el núcleo arqueado, donde incrementa la expresión de los péptidos anorexigénicos, como POMC y CART, e inhibe la expresión de los péptidos orexigénicos, como el neuropéptido Y y el péptido relacionado con la proteína Agouti.

3.8.5. Corazón

Además de la relevante función en la circulación sanguínea, el corazón también sintetiza una hormona que es el péptido natriurético auricular (*atrial natriuretic peptide*; ANP). Este péptido es sintetizado en células del atrio del corazón en respuesta a una elevación de la presión sanguínea. La acción principal consiste en aumentar la eliminación de sodio a través de la orina. El sodio arrastrará grandes cantidades de agua disminuyendo la presión sanguínea. El péptido natriurético auricular también inhibirá la liberación de hormona antidiurética, renina y aldosterona.

Relacionado con el péptido natriurético auricular, está el péptido natriurético cerebral (*brain natriuretic peptide*; BNP). Este péptido recibió su nombre por el primer lugar donde fue localizado. Posteriormente, se ha visto que también se libera en los ventrículos cardíacos. Parece ser que la acción del péptido natriurético cerebral sería similar a la del péptido auricular pero más potente y de mayor duración.

4. Disrupción endocrina

A lo largo de los apartados anteriores, hemos efectuado una revisión de las principales glándulas de nuestro organismo y las hormonas que segregan, así como las funciones hormonales y las patologías causadas por las alteraciones hormonales. En este último apartado, hablaremos de los disruptores endocrinos.

Los **disruptores endocrinos** son moléculas que se unen a los receptores hormonales e imitan o bloquean las acciones de los ligandos endógenos en estos receptores. Entre estas moléculas se incluye un ancho abanico de sustancias como fármacos, pesticidas, productos industriales, comidas y productos de uso diario, plásticos, pinturas, etc. Estas sustancias presentan diferentes características. Así, en primer lugar, se dice que son persistentes por la dificultad para ser degradadas. También suelen ser sustancias lipofílicas, hecho éste que favorece su depósito en grasas y, por lo tanto, su bioacumulación.

Los disruptores han sido vinculados a diferentes trastornos. Uno de estos trastornos es la obesidad. Así, la administración neonatal de dietilestilbestrol, isoflavonas o bisfenol A produce incrementos significativos del peso corporal y del contenido de grasas, influyen en la diferenciación de los adipocitos o afectan a la homeostasis de la glucosa.

Uno de los ámbitos que ha recibido más atención en la acción de los disruptores endocrinos es la interacción con las acciones de las hormonas gonadales. Los primeros estudios se centraron en las alteraciones sexuales que se observaban en diferentes especies expuestas a estos disruptores, pero actualmente se están viendo implicaciones importantes para los humanos. Un dato reciente interesante es que la exposición fetal a disruptores endocrinos presenta efectos transgeneracionales, que afecta a la espermatogénesis de

diferentes generaciones después de la exposición inicial. Este dato ofrece una posible interpretación de los descensos en la fertilidad observados en las últimas décadas en Europa. Se ha descrito también ambigüedad genital en tres niños nacidos en áreas agrícolas que ha sido atribuida a la exposición fetal a disruptores endocrinos. También los disruptores endocrinos han sido señalados como posibles inductores de pubertad avanzada como consecuencia de la aceleración de la maduración hipotalámica. Así, por ejemplo, el DDT acelera la secreción pulsátil de GnRH y causa precocidad sexual en ratas.

Además de los efectos disruptores sobre el eje gonadal, cada vez hay un mayor número de datos que nos permite pensar en importantes efectos disruptores en otros sistemas hormonales, especialmente en los ejes tiroideo y adrenal. Todos estos aspectos de disrupción endocrina pueden ser especialmente graves en determinados períodos de la vida en los que existe una mayor susceptibilidad, como puede ser la etapa perinatal o la pubertad.

La importancia de los efectos de los disruptores endocrinos en la salud ha obligado a las autoridades a regular este ámbito. La Comunidad Europea aprobó un reglamento relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y los preparados químicos (REACH; Reglamento núm. 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo).

Webs recomendadas

Se puede encontrar información en la página web de la Comisión Europea y también en el portal de información REACH en España. Asimismo, Estados Unidos, por medio de la Agencia de Protección Medioambiental, tiene un programa de escaneo de los disruptores endocrinos (Endocrine Disruptor Screening Program) para un mayor control de estas sustancias.