

## Endocrinología y reproducción

74. Introducción a la endocrinología
75. Hormonas hipofisarias y su control por el hipotálamo
76. Hormonas metabólicas tiroideas
77. Hormonas corticosuprarrenales
78. Insulina, glucagón y diabetes mellitus
79. Hormona paratiroidea, calcitonina, metabolismo del calcio y el fosfato, vitamina D, huesos y dientes
80. Funciones reproductoras y hormonales masculinas (y función de la glándula pineal)
81. Fisiología femenina antes del embarazo y hormonas femeninas
82. Embarazo y lactancia
83. Fisiología fetal y neonatal

# Introducción a la endocrinología



## Coordinación de las funciones corporales por mensajeros químicos

Las múltiples actividades de las células, los tejidos y los órganos del cuerpo están coordinadas mediante la interacción de diversos tipos de mensajeros químicos:

1. *Neurotransmisores*, liberados por los axones terminales de las neuronas en las uniones sinápticas y que actúan localmente controlando las funciones nerviosas.
2. *Hormonas endocrinas*, producidas por glándulas o por células especializadas que las secretan a la sangre circulante y que influyen en la función de células diana situadas en otros lugares del organismo.
3. *Hormonas neuroendocrinas*, secretadas por las neuronas hacia la sangre y que influyen en las funciones de células diana de otras partes del cuerpo.
4. *Hormonas paracrinas*, secretadas por células hacia el líquido extracelular para que actúen sobre células diana vecinas de un tipo distinto.
5. *Hormonas autocrinas*, producidas por células y que pasan al líquido extracelular desde el que actúan sobre las mismas células que las fabrican.
6. *Citocinas*, péptidos secretados por las células hacia el líquido extracelular y que pueden funcionar como hormonas autocrinas, paracrinas o endocrinas. Entre ellas se encuentran las *interleucinas* y otras *linfocinas* secretadas por los linfocitos colaboradores que actúan sobre otras células del sistema inmunitario (v. capítulo 34). Las hormonas citocinas (p. ej., *leptina*) producidas por los adipocitos se conocen a veces como *adipocinas*.

En los capítulos siguientes estudiaremos sobre todo los sistemas hormonales endocrino y neuroendocrino, teniendo en cuenta que muchos de los sistemas regulados por los mensajeros químicos del organismo interactúan entre sí para mantener la homeostasis. Por ejemplo, la médula suprarrenal y la glándula hipófisaria secretan sus hormonas principalmente en respuesta a los estímulos nerviosos. Las células neuroendocrinas, situadas en el hipotálamo, poseen axones que terminan en la neurohipófisis y en la eminencia medial y que secretan diversas neurohormonas, como la *hormona antidiurética* (ADH),

la *oxitocina* y las *hormonas hipofisótropas*, encargadas de controlar la secreción de las hormonas de la adenohipófisis.

Las *hormonas endocrinas* viajan por el aparato circulatorio hasta llegar a las células de todo el cuerpo, incluidas las del sistema nervioso en algunos casos, donde se unen a los receptores e inician numerosas reacciones. Algunas hormonas endocrinas afectan a muchos tipos distintos de células del organismo; así, la *hormona del crecimiento* (de la adenohipófisis) es la responsable del crecimiento de la mayoría de los tejidos y la *tiroxina* (de la glándula tiroides) incrementa la velocidad de muchas reacciones químicas en casi todas las células corporales.

Otras hormonas actúan principalmente en determinados *tejidos efectores*, ya que sólo estos tejidos poseen receptores abundantes para esa molécula. Por ejemplo, la *corticotropina* (ACTH) de la adenohipófisis estimula específicamente la corteza suprarrenal, haciendo que secrete hormonas corticosteroides; a su vez, las *hormonas de los ovarios* ejercen sus efectos principales sobre los órganos sexuales femeninos y las características sexuales secundarias del cuerpo de la mujer.

En la figura 74-1 se muestra la localización anatómica de las principales glándulas y tejidos endocrinos del cuerpo, excepto la placenta, una fuente adicional de hormonas sexuales. En la tabla 74-1 se resumen los aspectos generales de los distintos sistemas hormonales y sus acciones más importantes.

Los múltiples sistemas hormonales del cuerpo intervienen en la regulación de casi todas las funciones del mismo, incluidos el metabolismo, el crecimiento y el desarrollo, el equilibrio hidroelectrolítico, la reproducción y el comportamiento. Por ejemplo, las personas que carecen de hormona de crecimiento sufren enanismo. Si la glándula tiroides deja de secretar tiroxina y triyodotironina, casi todas las reacciones químicas del organismo se harán más lentas y la persona se volverá «torpona». Sin insulina pancreática, las células corporales apenas pueden utilizar los hidratos de carbono alimentarios como fuente energética. Por último, sin las hormonas sexuales, el desarrollo y las funciones sexuales no tienen lugar.

## Estructura química y síntesis de las hormonas

Existen tres clases generales de hormonas:

1. *Proteínas y polipéptidos*, como las hormonas secretadas por la adenohipófisis, la neurohipófisis, el páncreas (insulina y glucagón) y las glándulas paratiroides (hormona paratiroidea) además de otras muchas (v. tabla 74-1).



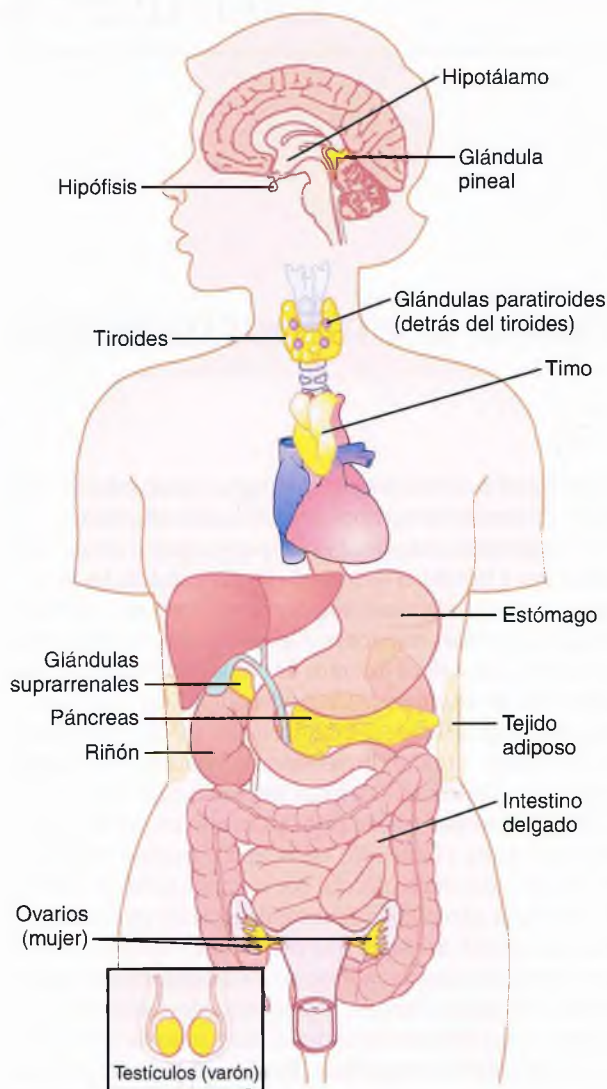


Figura 74-1 Localizaciones anatómicas de las principales glándulas y tejidos endocrinos del organismo.

2. *Esteroides*, secretados por la corteza suprarrenal (cortisol y aldosterona), los ovarios (estrógenos y progesterona), los testículos (testosterona) y la placenta (estrógenos y progesterona).
3. *Derivados del aminoácido tirosina*, secretados por la glándula tiroides (tiroxina y triyodotironina) y la médula suprarrenal (adrenalina y noradrenalina). No se conoce ninguna hormona que sea un polisacárido o un ácido nucleico.

**Las hormonas polipeptídicas y proteicas se almacenan en vesículas secretoras hasta que se necesitan.** Casi todas las hormonas del organismo son polipéptidos y proteínas. Su tamaño oscila desde el de un pequeño polipéptido formado tan sólo por tres aminoácidos (hormona liberadora de tirotropina) hasta el de proteínas de 200 aminoácidos (hormona de crecimiento y prolactina). En general, los polipéptidos con 100 o más aminoácidos se denominan *proteínas*, mientras que

aquellos que cuentan con menos de 100 reciben el nombre de *peptidos*.

Las hormonas proteicas y peptídicas se sintetizan en el componente rugoso del retículo endoplásmico de las distintas células endocrinas, de la misma forma que las demás proteínas (fig. 74-2). Por lo general, al principio se sintetizan como proteínas de gran tamaño sin actividad biológica (*pre-prohormonas*) y se escinden en el retículo endoplásmico para formar *prohormonas*, de menor tamaño. Estas prohormonas se transfieren a continuación al aparato de Golgi, donde se encapsulan en vesículas secretoras. En este proceso, las enzimas de las vesículas dividen las prohormonas y producen hormonas más pequeñas, con actividad biológica y fragmentos inactivos. Las vesículas se almacenan en el citoplasma y muchas de ellas se unen a la membrana celular hasta que se necesita su secreción. Las hormonas (y los fragmentos inactivos) se secretan cuando las vesículas secretoras se funden con la membrana celular y el contenido del gránulo entra en el líquido intersticial o directamente en el torrente sanguíneo mediante *exocitosis*.

En muchos casos, el estímulo de la exocitosis es el incremento de la concentración de calcio del citosol, provocado por la despolarización de la membrana plasmática. En otros, la estimulación de un receptor de la superficie de las células endocrinas eleva la concentración de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y a continuación, activa a las proteína cinasas, que desencadenan la secreción de la hormona. Las hormonas peptídicas son hidrosolubles, cualidad que les permite entrar con facilidad en la circulación para su transporte a los tejidos en los que actúan.

**Las hormonas esteroideas suelen sintetizarse a partir del colesterol y no se almacenan.** La estructura química de las hormonas esteroideas se asemeja a la del colesterol y, en la mayoría de los casos, las hormonas se sintetizan a partir de este. Son liposolubles y están formadas por tres anillos de ciclohexilo y un anillo de ciclopentilo, combinados en una estructura única (fig. 74-3).

Aunque las células endocrinas secretoras de esteroides apenas almacenan hormona, tras un estímulo adecuado pueden movilizar con rapidez los grandes depósitos de ésteres de colesterol de las vacuolas del citoplasma para la síntesis de esteroides. Gran parte del colesterol de las células productoras de esteroides procede del plasma, aunque también hay una síntesis *de novo* de colesterol. Dado que los esteroides son muy liposolubles, una vez sintetizados difunden a través de la membrana celular y penetran en el líquido intersticial y, a continuación, en la sangre.

**Las hormonas amínicas derivan de la tirosina.** Los dos grupos de hormonas derivadas de la tirosina, las sintetizadas en la glándula tiroidea y en la médula suprarrenal, se forman gracias a la acción de las enzimas situadas en el citoplasma de las células glandulares. Las hormonas tiroideas se sintetizan y almacenan en la glándula tiroides y se incorporan a las macromoléculas de la proteína *tiroglobulina*, que, a su vez, se deposita en los grandes folículos de esta glándula. La secreción hormonal comienza cuando se escinden las aminas de la tiroglobulina y las hormonas no unidas se liberan hacia

Tabla 74-1 Glándulas endocrinas, hormonas y sus estructuras y funciones

Glándula/tejido	Hormonas	Funciones principales	Estructura química
Hipotálamo (capítulo 75)	Hormona liberadora de tirotrópina (TRH)	Estimula la secreción de TSH y prolactina	Péptido
	Hormona liberadora de corticotropina (CRH)	Induce la liberación de ACTH	Péptido
	Hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH)	Induce la liberación de la hormona del crecimiento	Péptido
	Hormona inhibidora de la hormona del crecimiento (GHIH) (somatostatina)	Inhibe la liberación de la hormona del crecimiento	Péptido
	Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)	Induce la liberación de LH y FSH	
	Factor inhibidor de dopamina o prolactina (PIF)	Inhibe la liberación de prolactina	Amina
Adenohipófisis (capítulo 75)	Hormona del crecimiento	Estimula la síntesis de proteínas y el crecimiento general de casi todas las células y tejidos	Péptido
	Hormona estimulante del tiroides (TSH)	Estimula la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas (tiroxina y triyodotironina)	Péptido
	Corticotropina (ACTH)	Estimula la síntesis y secreción de hormonas corticosuprarrenales (cortisol, andrógenos y aldosterona)	Péptido
	Prolactina	Favorece el desarrollo de la mama femenina y la secreción de leche	Péptido
	Hormona estimulante del folículo (FSH)	Induce el crecimiento de los folículos en el ovario y la maduración de los espermatozoides en las células de Sertoli de los testículos	Péptido
	Hormona luteinizante (LH)	Estimula la síntesis de testosterona por las células de Leydig del testículo; estimula la ovulación, la formación del cuerpo lúteo y la síntesis de estrógenos y progesterona en los ovarios	Péptido
Neurohipófisis (capítulo 75)	Hormona antidiurética (ADH) (también llamada <i>vasopresina</i> )	Incrementa la reabsorción de agua por los riñones e induce vasoconstricción y aumento de la presión arterial	Péptido
	Oxitocina	Estimula la eyección de la leche de las mamas y las contracciones uterinas	Péptido
Tiroides (capítulo 76)	Tiroxina ( $T_4$ ) y triyodotironina ( $T_3$ )	Incrementa la velocidad de las reacciones químicas de casi todas las células y, por tanto, el índice metabólico del cuerpo	Amina
	Calcitonina	Favorece el depósito de calcio en los huesos y reduce la concentración de iones calcio en el líquido extracelular	Péptido
Corteza suprarrenal (capítulo 77)	Cortisol	Tiene múltiples funciones metabólicas en el control del metabolismo de las proteínas, los carbohidratos y las grasas y también posee efectos antiinflamatorios	Esteroide
	Aldosterona	Incrementa la reabsorción de sodio a nivel renal y la secreción de potasio y de iones hidrógeno	Esteroide
Médula suprarrenal (capítulo 60)	Noradrenalina, adrenalina	Los mismos efectos que la estimulación simpática	Amina
Páncreas (capítulo 78)	Insulina (células $\beta$ )	Favorece el paso de la glucosa al interior de muchas células y de esta forma controla el metabolismo de los hidratos de carbono	Péptido
	Glucagón (células $\alpha$ )	Incrementa la síntesis y liberación de glucosa desde el hígado a los líquidos corporales	Péptido
Paratiroides (capítulo 79)	Hormona paratiroidea (PTH)	Controla la concentración de iones calcio en el suero por aumento de su absorción intestinal y renal y liberación del calcio de los huesos	Péptido



Tabla 74-1 Glándulas endocrinas, hormonas y sus estructuras y funciones (Cont.)

Glándula/tejido	Hormonas	Funciones principales	Estructura química
Testículos (capítulo 80)	Testosterona	Favorece el desarrollo del aparato reproductor masculino y de los caracteres sexuales secundarios del varón	Esteroide
Ovarios (capítulo 81)	Estrógenos	Estimula el crecimiento y desarrollo del aparato reproductor femenino, de la mama femenina y de los caracteres sexuales secundarios de la mujer	Esteroide
	Progesterona	Estimula la secreción de «leche uterina» por las glándulas endometriales del útero y favorece el desarrollo del aparato secretor de la mama	Esteroide
Placenta (capítulo 82)	Gonadotropina coriónica humana (HCG)	Favorece el crecimiento del cuerpo lúteo y la secreción por este de estrógenos y de progesterona	Péptido
	Somatomamotropina humana	Probablemente ayuda a favorecer el desarrollo de algunos tejidos fetales y de las mamas de la gestante	Péptido
	Estrógenos Progesterona	Véanse las acciones de los estrógenos ováricos Véanse las acciones de la progesterona ovárica	Esteroide Esteroide
Riñón (capítulo 26)	Renina	Cataliza la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I (actúa como enzima)	Péptido
	1,25-dihidroxicolecalciferol	Incrementa la absorción intestinal de calcio y la mineralización del hueso	Esteroide
	Eritropoyetina	Incrementa la producción de eritrocitos	Péptido
Corazón (capítulo 22)	Péptido natriurético auricular (PNA)	Incrementa la excreción de sodio por los riñones y reduce la presión arterial	Péptido
Estómago (capítulo 64)	Gastrina	Estimula la secreción de HCl por las células parietales	Péptido
Intestino delgado (capítulo 64)	Secretina	Estimula la liberación de bicarbonato y agua en las células acinares del páncreas	Péptido
	Colecistocinina (CCK)	Estimula la contracción de la vesícula biliar y la liberación de enzimas pancreáticas	Péptido
Adipocitos (capítulo 71)	Leptina	Inhibe el apetito, estimula la termogenia	Péptido

el torrente sanguíneo. Una vez en la sangre, la mayor parte de las hormonas tiroideas se combinan con proteínas plasmáticas, en especial con la *globulina ligadora de la tiroxina*, que libera con lentitud las hormonas en los tejidos efectores.

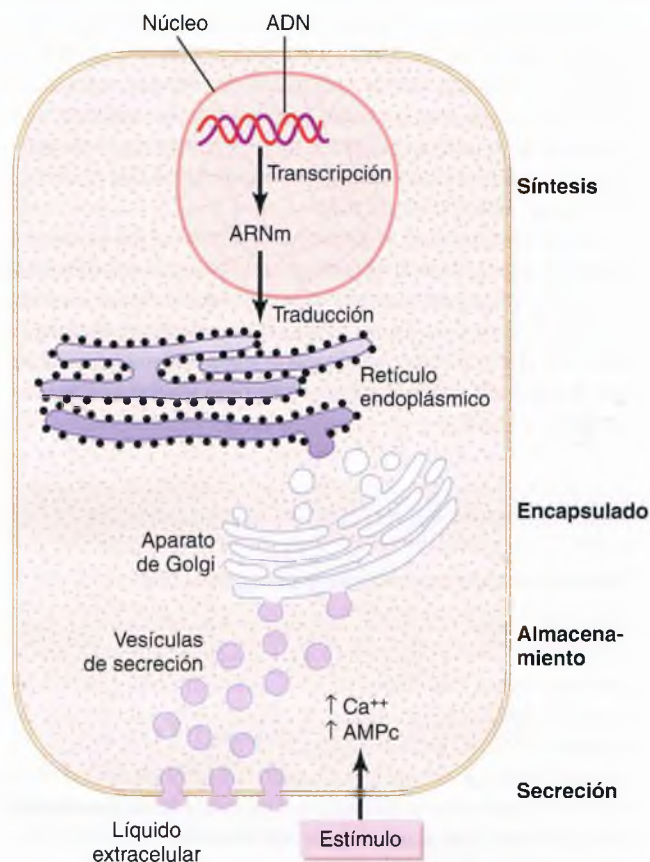
La adrenalina y la noradrenalina se forman en la médula suprarrenal, que normalmente secreta cuatro veces más adrenalina que noradrenalina. Las catecolaminas son captadas en vesículas preformadas, donde se almacenan hasta su secreción. Al igual que ocurre con las hormonas proteicas almacenadas en gránulos secretores, las catecolaminas de la médula suprarrenal también se liberan mediante exocitosis; cuando acceden a la circulación, permanecen en el plasma en forma libre o conjugadas con otras sustancias.

### Secreción, transporte y aclaramiento de las hormonas de la sangre

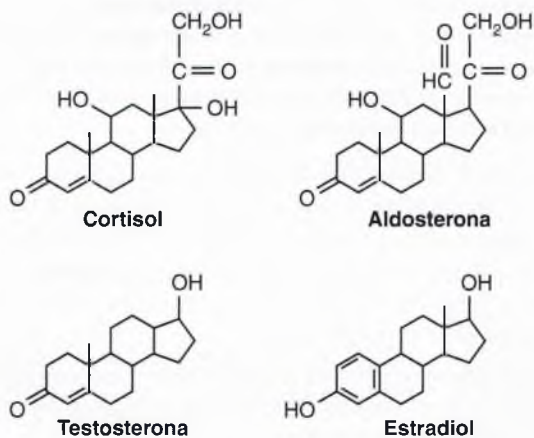
**Inicio de la secreción hormonal tras un estímulo y duración de la acción de las distintas hormonas.** Algunas hormonas, como la adrenalina y la noradrenalina, se secretan varios segundos después de la estimulación de

la glándula y tardan en desarrollar toda su acción escasos segundos o minutos; otras, como la tiroxina o la hormona de crecimiento, tardan varios meses en ejercer todo su efecto. Así pues, el inicio y la duración de la acción difieren en cada hormona y dependen de su función de control específica.

**Concentraciones hormonales en la sangre circulante y ritmos de secreción hormonal.** Las concentraciones de las hormonas necesarias para controlar casi todas las funciones metabólicas y endocrinas son increíblemente reducidas. Sus valores en la sangre oscilan desde tan sólo 1 pg (una milmillonésima parte de 1 mg) en cada mililitro de sangre hasta, como mucho, algunos microgramos (unas millonésimas de gramo) por mililitro de sangre. De igual modo, los ritmos de secreción de las distintas hormonas son muy pequeños y de ordinario se miden en microgramos o miligramos por día. A lo largo de este capítulo veremos que los tejidos efectores disponen de mecanismos muy especializados, gracias a los cuales estas minúsculas cantidades de hormonas ejercen un potente control de los sistemas fisiológicos.



**Figura 74-2** Síntesis y secreción de las hormonas peptídicas. El estímulo para la secreción hormonal consiste a menudo en un aumento del calcio intracelular o en una disminución del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) en la célula.



**Figura 74-3** Estructura química de diversas hormonas esteroideas.

### Control por retroalimentación de la secreción hormonal

La retroalimentación negativa evita la actividad excesiva de los sistemas hormonales. Aunque la concentración plasmática de muchas hormonas fluctúa en respuesta a los distintos estímulos que tienen lugar a lo largo del día, todas las hormonas estudiadas hasta el momento están, en principio, muy controladas. En la mayoría de los

casos, este control se ejerce a través de *mecanismos de retroalimentación negativa* que garantizan un nivel de actividad adecuado en el tejido efector. En general, cuando un estímulo induce la liberación de una hormona, los estados o los productos derivados de la acción de esta tienden a detener dicha liberación. En otras palabras, la hormona (o uno de sus productos) ejerce un efecto de retroalimentación negativa con el fin de impedir una secreción excesiva de la hormona o su hiperactividad en el tejido efector.

En ocasiones, la variable controlada no es la velocidad de secreción de la propia hormona, sino el grado de actividad en el tejido efector. Por consiguiente, las señales de retroalimentación enviadas a la glándula endocrina sólo serán lo bastante potentes para reducir la secreción adicional de la hormona cuando la actividad sobre el tejido efector alcance un nivel adecuado. La regulación hormonal por retroalimentación tiene lugar en todas las fases, incluidos los procesos de transcripción y traducción genética que intervienen en la síntesis de la hormona y las fases de elaboración o liberación hormonales.

La retroalimentación positiva puede dar lugar a un incremento de las concentraciones hormonales. En algunos casos, cuando la acción biológica de la hormona induce la secreción de cantidades adicionales, tiene lugar una *retroalimentación positiva*. Un ejemplo es el gran aumento de la síntesis de *hormona luteinizante* (LH) que se produce como consecuencia del efecto estimulador ejercido por los estrógenos sobre la adenohipófisis antes de la ovulación. La LH secretada actúa en los ovarios, donde estimula la síntesis de más estrógenos que, a su vez, favorecen la secreción de LH. Con el tiempo, la LH alcanza una concentración adecuada y se desarrolla el control mediante retroalimentación negativa de la secreción hormonal.

**Variaciones cíclicas de la liberación hormonal.** Además del control por retroalimentación negativa y positiva de la secreción hormonal, la liberación de hormonas está sometida a variaciones periódicas que dependen de los cambios de estación, de las distintas etapas del desarrollo y del envejecimiento, del ciclo diurno (circadiano) o del sueño. Por ejemplo, la secreción de hormona de crecimiento aumenta de forma notable durante el primer período del sueño, mientras que disminuye en las fases posteriores. En muchos casos, estas variaciones cíclicas de la secreción hormonal obedecen a los cambios de actividad de las vías nerviosas que intervienen en el control de la liberación.

### Transporte de las hormonas en la sangre

Las *hormonas hidrosolubles* (péptidos y catecolaminas) se disuelven en el plasma y se transportan desde su origen hasta los tejidos efectores, donde difunden desde los capilares para pasar al líquido intersticial y, en última instancia, a las células efectoras.

Por otra parte, las *hormonas esteroideas y tiroideas* circulan en la sangre unidas principalmente a las proteínas plasmáticas. De ordinario, menos del 10% de las hormonas esteroideas o tiroideas del plasma se encuentra en forma libre. Por ejemplo, más del 99% de la tiroxina de la sangre



está unida a las proteínas plasmáticas. No obstante, las hormonas unidas a las proteínas no difunden bien a través de los capilares y no pueden acceder a sus células efectoras, por lo que carecen de actividad biológica hasta que se disocian de las proteínas plasmáticas.

Las cantidades relativamente grandes de hormonas unidas a las proteínas actúan como depósito y reponen la concentración de hormona libre cuando se unen a sus receptores diana o desaparecen de la circulación. La unión de las hormonas a las proteínas plasmáticas retrasa considerablemente su eliminación del plasma.

### «Aclaramiento» de las hormonas de la sangre

Se conocen dos factores que pueden aumentar o disminuir la concentración de una hormona en la sangre. El primero de ellos consiste en el ritmo de secreción hormonal hacia la sangre y el segundo es la velocidad de aclaramiento hormonal de la sangre, que recibe el nombre de *tasa de aclaramiento metabólico*. De ordinario, se expresa como el número de mililitros de plasma que se limpian de la hormona por minuto. Para calcular esta tasa de aclaramiento se miden: 1) la velocidad de desaparición de la hormona del plasma (p. ej., nanogramos por minuto), y 2) la concentración en plasma de la hormona en cada mililitro de plasma. A continuación se aplica la siguiente fórmula:

**Tasa de aclaramiento metabólico = Velocidad de desaparición de la hormona del plasma/Concentración de la hormona en cada mililitro de plasma**

El procedimiento habitual para realizar esta medición es el siguiente: se marca con una sustancia radiactiva una solución purificada de la hormona que se va a analizar. A continuación se inyecta la hormona radiactiva en el torrente sanguíneo a una velocidad constante, hasta que la concentración radiactiva del plasma es también constante. En ese momento, la velocidad de desaparición de la hormona radiactiva en el plasma equivale a la velocidad de infusión, lo que corresponde a la tasa de aclaramiento. Al mismo tiempo, se mide la concentración plasmática de la hormona radiactiva utilizando un procedimiento normalizado de recuento de centelleo. Por último, se calcula la tasa de aclaramiento metabólico con la fórmula anterior.

Las hormonas se «eliminan» del plasma de diversas maneras, tales como: 1) destrucción metabólica por los tejidos; 2) unión a los tejidos; 3) excreción hepática por la bilis, y 4) excreción renal hacia la orina. En el caso de determinadas hormonas, un descenso de la tasa de aclaramiento metabólico provoca a menudo una concentración excesiva en los líquidos corporales circulantes. Esto es lo que sucede, por ejemplo, con las hormonas esteroideas cuando existe una hepatopatía, ya que estas hormonas se conjugan principalmente en el hígado y se «excretan» con la bilis.

En ocasiones, las hormonas se descomponen en las células efectoras por diversos procesos enzimáticos que provocan la endocitosis del complejo hormona-receptor de la membrana celular; la hormona se metaboliza entonces en la célula y los receptores se reciclan y pasan de nuevo a la membrana celular.

Casi todas las hormonas peptídicas y las catecolaminas son hidrosolubles y circulan en la sangre libremente. Por lo general, se degradan en la sangre y en los tejidos por acción enzimática y se excretan con rapidez por los riñones y el hígado, por lo que permanecen muy poco tiempo en la sangre. Por ejemplo, la semivida de la angiotensina II que circula en la sangre es inferior a 1 min.

Las hormonas que se encuentran unidas a las proteínas plasmáticas se eliminan de la sangre con una velocidad mucho menor y a veces permanecen en la circulación durante varias horas o incluso días. La semivida de los esteroides suprarrenales en la circulación oscila entre 20 y 100 min, mientras que la semivida de las hormonas tiroideas unidas a proteínas asciende a 1-6 días.

## Mecanismos de acción de las hormonas

### Receptores de hormonas y su activación

La acción de una hormona comienza con su unión a un *receptor* específico de la célula efectora. Las células que carecen de receptores para una hormona no responden a ella. Los receptores de algunas hormonas se localizan en la membrana de la célula efectora, mientras que los de otras se encuentran en el citoplasma o en el núcleo. Cuando la hormona se combina con su receptor, se desencadena una cascada de reacciones en la célula: la activación se potencia en cada etapa, de forma que hasta una pequeña concentración de hormona puede ejercer un gran efecto.

Los receptores hormonales son proteínas de gran tamaño y cada célula estimulada posee habitualmente entre 2.000 y 100.000 receptores. Además, cada receptor suele ser muy específico para una única hormona, lo que determina el tipo de hormona que actuará en un tejido concreto. Los tejidos que reaccionan en respuesta a una hormona determinada son los que contienen receptores específicos para ella.

Los distintos tipos de receptores hormonales se encuentran de ordinario en los siguientes lugares:

1. *En o sobre la superficie de la membrana celular.* Los receptores de membrana son específicos sobre todo de las hormonas proteicas y peptídicas y de las catecolaminas.
2. *En el citoplasma celular.* Los receptores principales de las distintas hormonas esteroideas se encuentran fundamentalmente en el citoplasma.
3. *En el núcleo celular.* Los receptores de las hormonas tiroideas se encuentran en el núcleo y se cree que están unidos a uno o varios cromosomas.

**El número y la sensibilidad de los receptores hormonales están regulados.** El número de receptores de las células efectoras no permanece constante, sino que varía de un día a otro o incluso de un minuto a otro. Con frecuencia, las propias proteínas de los receptores se inactivan o destruyen mientras ejercen su función; en otras circunstancias, se reactivan o la célula fabrica otras nuevas mediante su mecanismo de elaboración de proteínas. Por ejemplo, un aumento de la concentración hormonal o de su unión al receptor de la célula diana disminuye a menudo el número



de receptores activos. Esta *disminución de la expresión* de los receptores puede deberse a: 1) la inactivación de algunas moléculas receptoras; 2) la inactivación de algunas proteínas intracelulares que actúan como moléculas de señalización; 3) el secuestro temporal del receptor en el interior de la célula, lejos del lugar de acción de las hormonas que sólo interactúan con los receptores situados en la membrana celular; 4) la destrucción de los receptores por lisosomas después de haber penetrado en el interior de la célula, o 5) la menor producción de receptores. En todo caso, la disminución de la expresión de los receptores reduce la capacidad de respuesta de las células efectoras a la hormona.

Algunas hormonas provocan un *aumento de la expresión* de los receptores y de las proteínas de señalización intracelular. En estos casos, la hormona estimulante induce la formación de un número mayor de moléculas del receptor y de moléculas de señalización intracelular, sintetizados ambos por el mecanismo de elaboración de proteínas de la célula diana, o bien aumenta la disponibilidad de receptores para la interacción con la hormona. Cuando se produce este efecto, aumenta de forma progresiva la sensibilidad del tejido efector a las acciones estimulantes de la hormona.

### Señalización intracelular tras la activación del receptor hormonal

En casi todos los casos, la hormona ejerce su acción sobre el tejido efector formando en primer lugar un complejo hormona-receptor. Se altera así la función del propio receptor que, al activarse, inicia los efectos hormonales. Conviene dar algunos ejemplos de los distintos tipos de interacción para explicar este proceso.

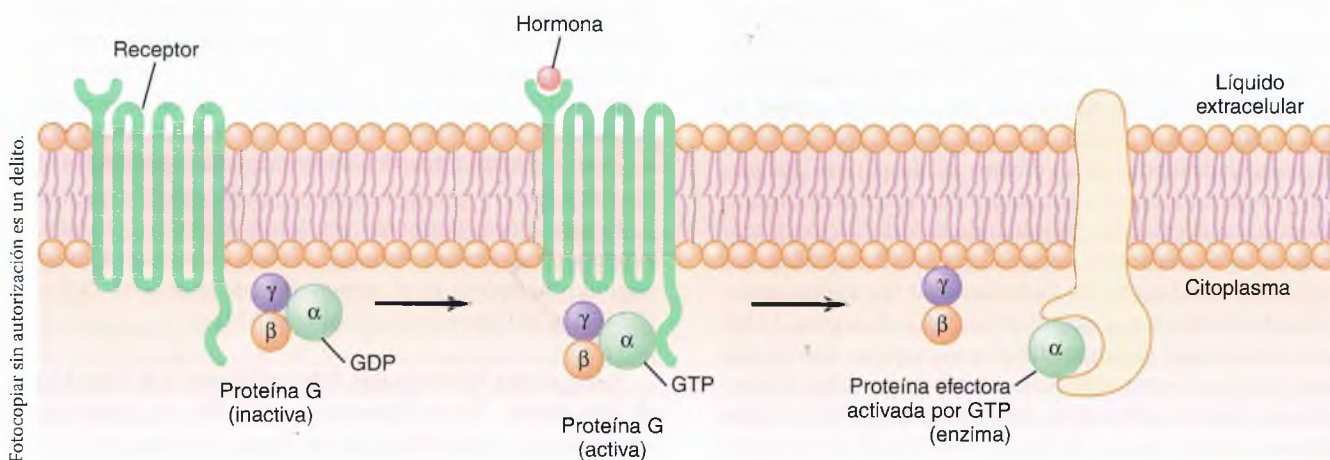
**Receptores unidos a canales iónicos.** Prácticamente todos los neurotransmisores, como la acetilcolina y la norepinefrina, se combinan con los receptores de la membrana postsináptica. Se produce así un cambio de la estructura del receptor, que suele consistir en la apertura o cierre de un canal para uno o varios iones. Algunos de estos *receptores unidos a canales iónicos* abren (o cierran) los canales del ion

sodio, otros los del ion potasio, otros aún los del ion calcio, etc. Los movimientos de estos iones a través de los canales son los que producen los efectos subsiguientes en las células postsinápticas. Algunas hormonas circulantes pueden ejercer ciertas acciones mediante la activación de los receptores de tipo canal iónico, pero, como se expondrá más adelante, la mayor parte de las que abren y cierran estos canales lo hacen de forma indirecta, uniéndose a receptores que están unidos, a su vez, a la proteína G o a una enzima.

### Receptores hormonales unidos a la proteína G.

Muchas hormonas activan receptores que regulan de manera indirecta la actividad de proteínas efectoras (p. ej., enzimas o canales iónicos) mediante su acoplamiento a grupos de proteínas de la membrana celular llamadas *proteínas heterodiméricas de fijación a GTP (proteínas G)* (fig. 74-4). Se conocen más de 1.000 receptores acoplados a la proteína G, todos los cuales poseen siete segmentos transmembranosos que forman un asa dentro y fuera de la membrana celular. Algunas partes del receptor sobresalen hacia el citoplasma celular (sobre todo, la cola citoplásmica del receptor) y se acoplan a las proteínas G que constan de tres partes (es decir, son triméricas), las subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ . Cuando un ligando (una hormona) se une a la parte extracelular del receptor, provoca en este un cambio de conformación que activa a las proteínas G e induce señales intracelulares que: 1) abren o cierran los canales iónicos de la membrana celular, o 2) modifican la actividad de una enzima del citoplasma de la célula.

Las proteínas G triméricas deben su nombre a su capacidad para unirse a *nucleótidos guanosa*. En su forma inactiva, las subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  de las proteínas G forman un complejo que se fija al *difosfato de guanosa (GDP)* en la subunidad  $\alpha$ . Cuando el receptor se activa, sufre un cambio de conformación por el que la proteína G trimérica unida a GDP puede asociarse a la porción citoplásmica del receptor e intercambia GDP por *trifosfato de guanosa (GTP)*. El desplazamiento de GDP por GTP hace que la subunidad  $\alpha$  se disocie del complejo trimérico y se una a otras proteínas de señalización intracelular; a su vez, estas proteínas alteran la



**Figura 74-4** Mecanismo de activación de un receptor unido a una proteína G. Cuando la hormona se une al receptor, el complejo inactivo  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  de la proteína G se asocia al receptor y se activa, cambiando el difosfato de guanosa (GDP) por trifosfato de guanosa (GTP). De esta forma, la subunidad  $\alpha$  (a la que se une el GTP) se disocia de las subunidades  $\beta$  y  $\gamma$  de la proteína G e interactúa con las proteínas efectoras de la membrana (enzimas), que inician la señalización intracelular.



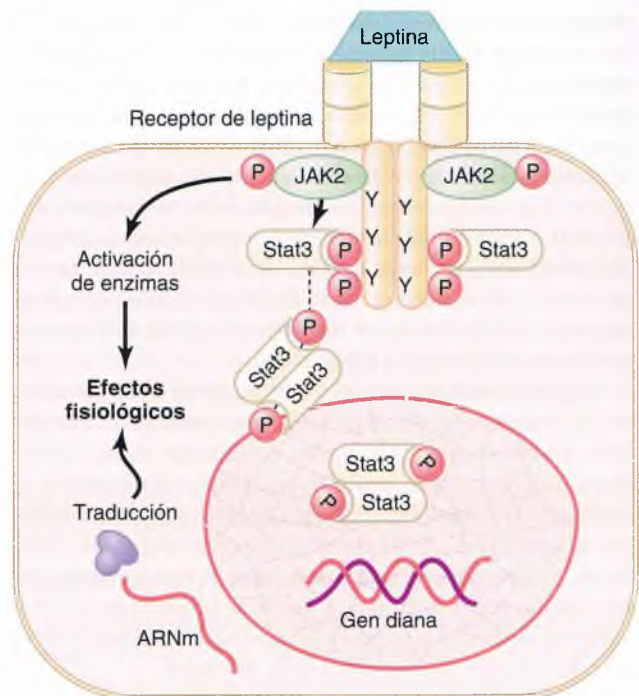
actividad de los canales iónicos o de enzimas intracelulares tales como la *adenilato ciclasa* o la *fosfolipasa C*, que modifican la función celular.

Los acontecimientos de señalización se interrumpen rápidamente cuando se elimina la hormona y la subunidad  $\alpha$  se inactiva a sí misma convirtiendo su enlace con GTP en otro con GDP; a continuación la subunidad  $\alpha$  vuelve a combinarse de nuevo con las subunidades  $\beta$  y  $\gamma$  para formar una proteína trimérica G inactiva unida a la membrana.

Algunas hormonas se unen a *proteínas G inhibitoras* (llamadas proteínas  $G_i$ ), mientras que otras lo hacen a *proteínas G estimuladoras* (proteínas  $G_s$ ). Dependiendo de que el receptor hormonal se una a una proteína G inhibitora o estimuladora, la hormona reducirá o incrementará la actividad de las enzimas intracelulares. Este complejo sistema de proteínas G de la membrana celular proporciona una amplia gama de posibles respuestas celulares a las distintas hormonas en los diversos tejidos efectores del organismo.

**Receptores hormonales unidos a enzimas.** Cuando se activan, algunos receptores pasan a funcionar ellos mismos como enzimas o se asocian a las enzimas a las que activan. Estos *receptores unidos a enzimas* son proteínas que sólo atraviesan la membrana celular una vez, al contrario de lo que sucede con los receptores unidos a las siete proteínas G transmembranas. Los receptores unidos a enzimas tienen su lugar de fijación a la hormona en la parte exterior de la membrana celular y su porción catalítica o de unión a la enzima en el interior de la misma. Cuando la hormona se une a la porción extracelular del receptor, se activa (o a veces se inactiva) una enzima situada en el interior de la membrana celular. Aunque muchos receptores unidos a enzimas poseen una actividad enzimática intrínseca, otros dependen de enzimas a las que se asocian de forma estrecha para producir las modificaciones correspondientes de la función celular.

Un ejemplo de receptor unido a una enzima es el *receptor de leptina* (fig. 74-5). La leptina es una hormona secretada por los adipocitos que ejerce muchos efectos fisiológicos, pero que adquiere una gran importancia en la regulación del apetito y del equilibrio energético, tal como se explicó en el capítulo 71. El receptor de leptina es un miembro de la gran familia de *receptores de citocinas* que no poseen actividad enzimática por sí mismos pero que envían señales a través de las enzimas a las que se asocian. En el caso del receptor de leptina, una de las vías de señalización tiene lugar a través de una *tirosina cinasa* de la familia *cinasa janus* (JAK), la JAK2. El receptor de leptina es un dímero (es decir, tiene dos partes) y se une a la leptina por su porción extracelular, lo que altera su conformación, permitiendo la fosforilación y activación de las moléculas intracelulares JAK2 asociadas. Las moléculas JAK2 activadas fosforilan a su vez a otras moléculas de tirosina en el complejo receptor de leptina-JAK2, interviniendo así en la señalización intracelular. Las señales intracelulares consisten en fosforilación de proteínas *traductoras de señales y activadoras de la transcripción* (STAT), que activan la transcripción de los genes efectores de la leptina para que inicien la síntesis de la proteína. La fosforilación de JAK2 induce asimismo la activación de otras vías enzimáticas intracelulares tales como las *proteína cinasas activadas por mitógenos* (MAPK) y la *fosfatidilinositol 3-cinasa* (PI3K).



**Figura 74-5** Receptor unido a una enzima: el receptor de leptina. El receptor se encuentra en forma de homodímero (dos partes idénticas) y la leptina se une a su porción extracelular, provocando así la fosforilación y activación de la cinasa *janus 2* (JAK2) intracelular asociada al mismo. Ello conlleva la fosforilación de las proteínas traductoras de señales y activadoras de la transcripción (STAT), que a su vez activan la transcripción de los genes sobre los que actúan y, por tanto, la síntesis de proteínas. La fosforilación de JAK2 también activa otros sistemas enzimáticos que intervienen en algunos de los efectos más rápidos de la leptina.

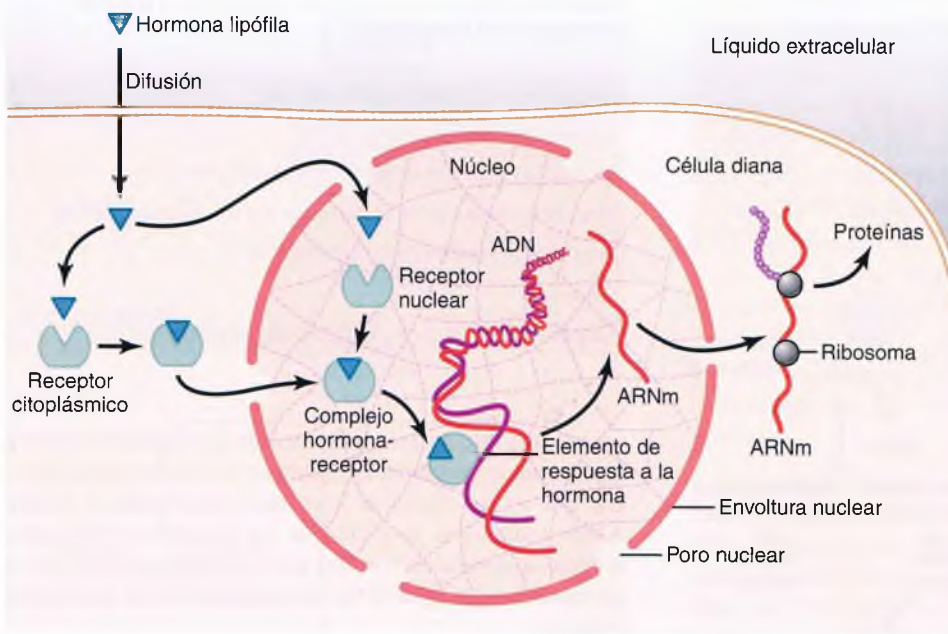
Algunos de los efectos de la leptina son rápidos, gracias a la activación de estas enzimas intracelulares, mientras que otros son más lentos porque dependen de la síntesis de nuevas proteínas.

Otro ejemplo, muy utilizado en el control hormonal de las funciones celulares, es el de las hormonas que se unen a un receptor transmembrana especial, que se convierte en la enzima *adenilato ciclasa* activada en el extremo que sobresale hacia el interior de la célula. Esta ciclasa cataliza la formación de AMPc, el cual desarrolla múltiples efectos dentro de la célula para controlar su actividad, como se verá más adelante. El AMPc recibe el nombre de *segundo mensajero* porque no es la propia hormona la que causa directamente las modificaciones intracelulares, sino que es el AMPc el que, actuando como segundo mensajero, produce dichos efectos.

En unas pocas hormonas peptídicas como, por ejemplo, el péptido natriurético auricular (PNA), el que actúa como segundo mensajero es el *monofosfato de guanosina cíclico* (GMPc), sólo ligeramente distinto del AMPc.

**Receptores hormonales intracelulares y activación de los genes.** Varias hormonas, entre ellas los esteroides suprarrenales y gonadales, las hormonas tiroideas, los retinoides y la vitamina D, se unen a receptores proteicos del interior de la célula en lugar de hacerlo a receptores de la membrana. Como estas hormonas son liposolubles, atraviesan con facilidad la membrana celular e interactúan con





**Figura 74-6** Mecanismos de interacción de las hormonas lipófilas, como los esteroides, con los receptores intracelulares de las células efectoras. Cuando la hormona se une al receptor en el citoplasma o en el núcleo, el complejo hormona-receptor se fija al elemento de respuesta a la hormona (promotor) en el ADN. De esta forma se activan o inhiben la transcripción de los genes, la formación de ARN mensajero (ARNm) y la síntesis de proteínas.

receptores situados en el citoplasma o incluso en el núcleo. El complejo hormona-receptor activado se fija después a una secuencia reguladora específica de ADN (promotor), llamada *elemento de respuesta a la hormona*, que activa o reprime la transcripción de genes específicos y la formación de ARN mensajero (ARNm) (fig. 74-6). Por tanto, minutos, horas o incluso días después de que la hormona haya entrado en la célula, aparecen en esta proteínas recién formadas que se convierten en controladores de funciones celulares nuevas o modificadas.

Muchos tejidos distintos disponen de receptores hormonales intracelulares idénticos, pero los genes regulados por estos receptores son diferentes. Un receptor intracelular sólo podrá activar una respuesta genética si se produce la combinación adecuada de proteínas reguladoras del gen y muchas de estas proteínas son específicas de cada tejido. Por tanto, la respuesta de los diversos tejidos a una misma hormona depende no sólo de la especificidad de los receptores, sino también de la expresión de los genes regulados por dichos receptores.

**Mecanismos de segundo mensajero que median las funciones hormonales intracelulares**

Ya se mencionó que una de las formas en las que la hormona ejerce sus acciones intracelulares consiste en estimular la formación del segundo mensajero AMPc en la membrana celular. A su vez, el AMPc induce los efectos intracelulares posteriores de la hormona. Así pues, la única acción directa de la hormona sobre la célula consiste en la activación de un solo tipo de receptor de membrana; el segundo mensajero hace el resto.

El AMPc no es el único segundo mensajero empleado por las distintas hormonas. Existen otros dos, ambos de enorme importancia: 1) los iones calcio y la *calmodulina* asociada a ellos, y 2) los productos de la degradación de los fosfolípidos de la membrana.

**Tabla 74-2** Algunas hormonas que utilizan el sistema del segundo mensajero adenilato ciclasa-AMPc

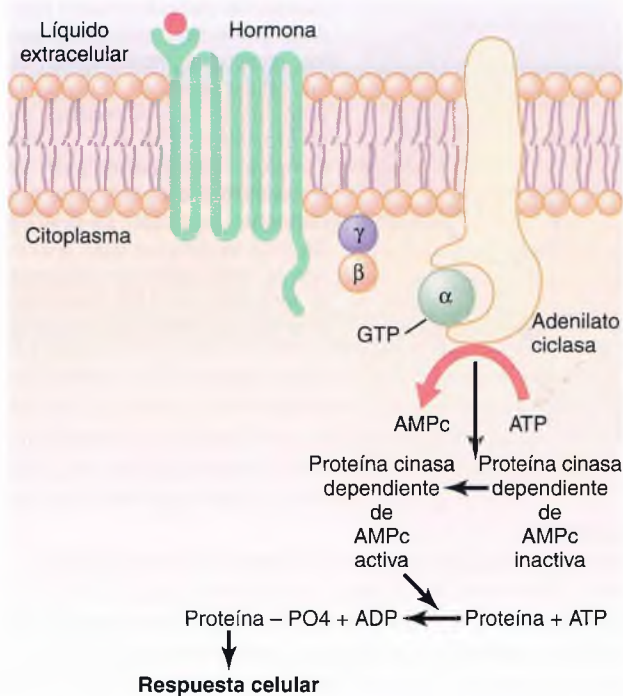
Angiotensina II (células epiteliales)
Calcitonina
Catecolaminas (receptores β)
Corticotropina (ACTH)
Gonadotropina coriónica humana (HCG)
Glucagón
Hormona estimulante del foliculo (FSH)
Hormona estimulante del tiroides (TSH)
Hormona liberadora de corticotropina (CRH)
Hormona luteinizante (LH)
Hormona paratiroidea (PTH)
Secretina
Somatostatina
Vasopresina (receptor V <sub>2</sub> , células epiteliales)

**El sistema de segundo mensajero adenilato ciclasa-AMPc**

En la tabla 74-2 se enumeran algunas de las muchas hormonas que emplean el mecanismo adenilato ciclasa-AMPc para estimular los tejidos efectoras. En la figura 74-7 se representa el sistema del segundo mensajero adenilato ciclasa-AMPc. La unión de las hormonas al receptor hace que este se acople a una *proteína G*, que cuando estimula el sistema adenilato ciclasa-AMPc recibe el nombre de *proteína G<sub>s</sub>* (del inglés *stimulatory*, estimuladora). La estimulación de la adenilato ciclasa, una enzima unida a la membrana, por la acción de la proteína G<sub>s</sub>, cataliza la conversión de una pequeña cantidad de *trifosfato de adenosina* (ATP) del citoplasma en AMPc dentro de la célula. Ello hace que se active la *proteína cinasa dependiente del AMPc*, que fosforila proteínas específicas de la célula, desencadenando reacciones bioquímicas que, en última instancia, producen la respuesta celular a la hormona.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.





**Figura 74-7** Mecanismos del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) por el que muchas hormonas ejercen su control de la función celular. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina.

Una vez formado el AMPc en la célula, suele activar una *casca de enzimas*, es decir, activa a una primera enzima que, a su vez, activa a una segunda, que activa a una tercera y así sucesivamente. La importancia de este mecanismo reside en que tan sólo unas pocas moléculas de adenilato ciclasa activada dentro de la membrana celular bastan para activar muchas más moléculas de la siguiente enzima, que también provocan la activación de un número mayor de moléculas de la tercera enzima, etc. De esta forma, aun la más mínima cantidad de hormona que actúe sobre la superficie celular podrá iniciar una potente acción que desencadene la cascada de enzimas en toda la célula.

Si el complejo hormona-receptor se une a una proteína G inhibidora (denominada proteína  $G_i$ ), la adenilato ciclasa resultará inhibida, por lo que la formación de AMPc disminuirá y la acción hormonal en la célula será inhibitoria. Así pues, una hormona puede aumentar o disminuir la concentración de AMPc y la fosforilación de proteínas celulares clave, dependiendo de si el receptor hormonal se une a una proteína G inhibidora o estimuladora.

La acción específica que se produce en respuesta al aumento o a la disminución del AMPc en cada tipo de célula efectora depende de la naturaleza del mecanismo intracelular: algunas células poseen unas enzimas y otras, tipos distintos. Por consiguiente, en las diversas células efectoras se desencadenan diferentes funciones, tales como la iniciación de la síntesis de sustancias químicas intracelulares específicas, la contracción o relajación muscular, el comienzo de la secreción por las células y la alteración de la permeabilidad de la membrana.

**Tabla 74-3** Hormonas que utilizan el sistema del segundo mensajero de la fosfolipasa C

Angiotensina II (músculo liso vascular)
Catecolaminas (receptores $\alpha$ )
Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)
Hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH)
Hormona liberadora de tirotrópina (TRH)
Oxitocina
Vasopresina (receptor $V_1$ , músculo liso vascular)

Así, una célula tiroidea estimulada por el AMPc formará las hormonas metabólicas tiroxina y triyodotironina, mientras que en las células de la corteza suprarrenal, el mismo AMPc inducirá la secreción de las hormonas esteroideas corticosuprarrenales. Por otra parte, el AMPc incrementa la permeabilidad al agua de las células epiteliales de los túbulos renales.

### El sistema de segundos mensajeros de los fosfolípidos de la membrana celular

Algunas hormonas actúan sobre los receptores transmembrana que inactivan la enzima *fosfolipasa C* unida a las porciones internas de los receptores proyectadas hacia el interior (tabla 74-3). Esta enzima cataliza la degradación de algunos fosfolípidos de la membrana celular, en especial el *bifosfato de fosfatidilinositol* ( $PIP_2$ ), formando dos segundos mensajeros distintos: *trifosfato de inositol* ( $IP_3$ ) y *diacilglicerol* (DAG). El  $IP_3$  moviliza los iones calcio de las mitocondrias y del retículo endoplásmico; los propios iones calcio también poseen efectos de segundo mensajero e intervienen, por ejemplo, en la contracción del músculo liso y en la modificación de la secreción celular.

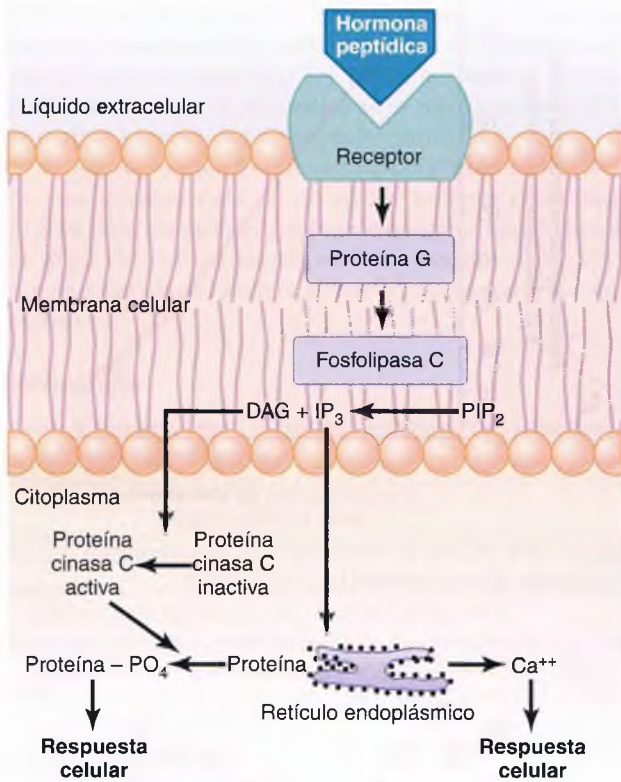
El otro segundo mensajero lipídico, el DAG, activa a la enzima *proteína cinasa C* (PKC), que fosforila un gran número de proteínas encargadas de producir la respuesta de la célula (fig. 74-8). La porción lipídica del DAG es el *ácido araquidónico*; este precursor de las *prostaglandinas* y de otras hormonas locales tiene múltiples efectos sobre los tejidos de todo el organismo que se suman a los ejercidos por el propio DAG.

### El sistema de segundo mensajero calcio-calmodulina

Existe otro sistema de segundo mensajero que opera en respuesta a la entrada de calcio en las células. La entrada de calcio puede iniciarse: 1) por cambios del potencial de membrana, que abre los canales de calcio de esta, o 2) por la interacción de una hormona con los receptores de membrana que abren los canales de calcio.

Cuando entran en la célula, los iones calcio se unen a la proteína *calmodulina*. Esta proteína posee cuatro lugares de unión con el calcio y cuando tres o cuatro de ellos se hallan unidos al ion, la calmodulina cambia de forma e inicia múltiples efectos en la célula, tales como la activación o la inhibición de las proteínas cinasas. La activación de las proteínas cinasas dependientes de la calmodulina activa o inhibe





**Figura 74-8** Sistema de segundos mensajeros de los fosfolípidos de la membrana celular por el que algunas hormonas ejercen su control de la función celular. DAG, diacilglicerol; IP<sub>3</sub>, trifosfato de inositol; PIP<sub>2</sub>, bifosfato de fosfatidilinositol.

mediante fosforilación las proteínas que participan en la respuesta celular a la hormona. Por ejemplo, una función específica de la calmodulina consiste en activar a la *miosina cinasa de cadena ligera*, que actúa directamente sobre la miosina del músculo liso para hacer que este se contraiga.

La concentración normal del ion calcio en casi todas las células del organismo es de  $10^{-8}$ - $10^{-7}$  mol/l, cantidad insuficiente para activar el sistema de la calmodulina. Sin embargo, cuando la concentración aumenta hasta  $10^{-6}$ - $10^{-5}$  mol/l, el grado de unión es suficiente para provocar todas las acciones intracelulares de la calmodulina. La magnitud de este cambio de concentración coincide prácticamente con el que necesita el músculo esquelético para activar la troponina C que, a su vez, causa su contracción, como se explicó en el capítulo 7. Cabe destacar que la troponina C y la calmodulina se asemejan en su función y su estructura proteica.

### Hormonas que actúan principalmente sobre la maquinaria genética de la célula

#### Las hormonas esteroideas incrementan la síntesis proteica

Otro mecanismo de acción de las hormonas, en especial de las hormonas esteroideas secretadas por la corteza suprarrenal, los ovarios y los testículos, consiste en provocar la síntesis de proteínas en las células efectoras; estas proteínas actúan como enzimas, proteínas transportadoras o proteínas estructurales que, a su vez, ejercen otras funciones celulares.

La secuencia de acontecimientos de la función de las hormonas esteroideas es, básicamente, la siguiente:

1. La hormona esteroidea difunde a través de la membrana y entra en el citoplasma celular, donde se une a una *proteína receptora* específica.
2. El complejo proteína receptora-hormona difunde o es transportado al núcleo.
3. El complejo se une a regiones específicas de las cadenas de ADN de los cromosomas, activando el proceso de transcripción de determinados genes para la formación de ARNm.
4. El ARNm difunde al citoplasma, donde activa el proceso de traducción en los ribosomas para formar nuevas proteínas.

Por ejemplo, la *aldosterona*, una de las hormonas secretadas por la corteza suprarrenal, entra en el citoplasma celular de los túbulos renales, que contienen una proteína receptora específica denominada a menudo *receptor mineralocorticoide*. Así pues, en estas células tiene lugar la secuencia de acontecimientos citada. Unos 45 min más tarde comienzan a aparecer proteínas en las células de los túbulos renales que favorecen la reabsorción de sodio de los túbulos y la secreción de potasio hacia la luz. Así pues, la acción de la hormona esteroidea se retrasa de forma característica al menos 45 min y a veces tarda en completarse hasta varias horas o incluso días. Este retraso contrasta notablemente con la acción casi instantánea de algunas hormonas peptídicas y derivadas de aminoácidos, como la vasopresina y la noradrenalina.

### Las hormonas tiroideas aumentan la transcripción de genes en el núcleo celular

Las hormonas tiroideas *tiroxina* y *triyodotironina* aumentan la transcripción de genes específicos en el núcleo. Para ello, estas hormonas se unen en primer lugar de forma directa a las proteínas receptoras del núcleo; estos receptores son *factores de transcripción activados* localizados en el complejo cromosómico y responsables del control de los promotores u operadores genéticos, como se explicó en el capítulo 3.

Dos de las principales características de la función de las hormonas tiroideas en el núcleo son:

1. Activan los mecanismos genéticos para la formación de numerosos tipos de proteínas intracelulares, probablemente 100 o incluso más. Muchas de ellas son enzimas que potencian la actividad metabólica intracelular en casi todas las células del organismo.
2. Una vez unidas a los receptores intranucleares, las hormonas tiroideas siguen ejerciendo sus funciones de control durante días o incluso semanas.

### Determinación de las concentraciones hormonales en la sangre

Casi todas las hormonas se encuentran en la sangre en cantidades minúsculas y a veces se detectan cifras de tan sólo una milmillonésima parte de miligramo (1 pg) por mililitro.



Por consiguiente, resulta muy complicado determinar estas concentraciones con los medios químicos tradicionales. No obstante, hace ahora unos 45 años se desarrolló un método sumamente sensible que revolucionó la determinación de las hormonas, de sus precursores y de los productos finales de su metabolismo. Se trata del *radioinmunoanálisis*.

### Radioinmunoanálisis

El radioinmunoanálisis se basa en el principio siguiente: en primer lugar, se produce un anticuerpo con gran especificidad por la hormona que se desea medir.

En segundo lugar, se toma una pequeña cantidad de este anticuerpo, que: 1) se mezcla con cierta cantidad de líquido extraído del animal y en el que existe la hormona objeto de la medición, y 2) se mezcla de forma simultánea con una cantidad adecuada de la hormona patrón purificada que se ha marcado con un isótopo radiactivo. No obstante, es preciso que se cumpla un requisito específico: la cantidad de anticuerpo debe ser lo bastante reducida como para que se produzca su unión completa a la hormona marcada y a la hormona contenida en el líquido que se va a analizar. Por consiguiente, la hormona natural del líquido analizado y la hormona patrón radiactiva *compiten por los lugares de unión* del anticuerpo. Durante esta competencia, la cantidad de las dos hormonas (natural y radiactiva) que se une al anticuerpo será proporcional a su concentración en el líquido evaluado.

En tercer lugar, cuando la unión ha alcanzado el equilibrio, se separa el complejo anticuerpo-hormona del resto de la solución y la cantidad de hormona marcada que se ha unido al complejo se mide con técnicas de recuento radiactivo. Si la cantidad de hormona radiactiva ligada al anticuerpo es elevada, no cabrá duda de que sólo existía una pequeña porción de la hormona natural para competir con la radiactiva y, por tanto, la concentración de la hormona natural en el líquido estudiado era escasa. Por el contrario, si sólo se une una pequeña cantidad de hormona radiactiva, la cantidad de hormona natural que competía por los lugares de unión era elevada.

En cuarto lugar, para que la valoración sea muy cuantitativa, el procedimiento de radioinmunoanálisis se realiza también con soluciones «patrón» de distintas concentraciones de la hormona sin marcar. Después, se traza una «curva patrón» como la que se muestra en la figura 74-9. Si se comparan las cuentas de radiactividad de las muestras «desconocidas» con la curva patrón, será posible determinar con un error variable del 10 al 15% la concentración de la hormona en el líquido problema. De esta forma pueden analizarse cantidades tan ínfimas como milmillonésimas o incluso billonésimas de un gramo de hormona.

### Análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas

El análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) puede usarse para medir casi todas las proteínas, y entre ellas las hormonas. En este análisis se combina la especificidad de los anticuerpos con la sensibilidad de los análisis enzimáticos sencillos. La figura 74-10 muestra los componentes básicos del método, que suele hacerse en placas de plástico, cada una de las cuales tiene 96 pocillos. Cada pocillo está revestido por un anticuerpo (AB<sub>1</sub>) específico de la hormona que se va

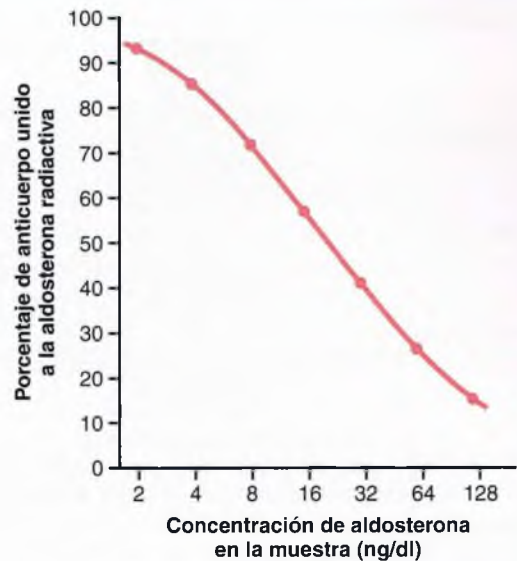


Figura 74-9 «Curva de referencia» del radioinmunoanálisis de aldosterona. (Por cortesía del Dr. Manis Smith.)

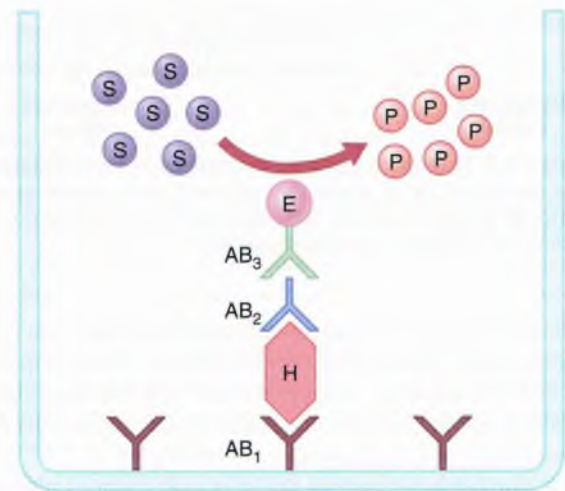


Figura 74-10 Principios básicos del análisis de inmunoadsorción enzimática (ELISA) para la determinación de la concentración de una hormona (H). AB<sub>1</sub> y AB<sub>2</sub> son anticuerpos que reconocen la hormona en distintos lugares de unión, y AB<sub>3</sub> es un anticuerpo que reconoce a AB<sub>2</sub>. E es una enzima unida a AB<sub>3</sub> que cataliza la formación de un producto fluorescente coloreado (P) que se forma a partir de un sustrato (S). La cantidad de producto se mide con métodos ópticos y es proporcional a la cantidad de hormona existente en el pocillo, siempre que en este se haya puesto un exceso de anticuerpos.

a estudiar. En cada pocillo se colocan muestras o referencias, tras lo que se añade un segundo anticuerpo (AB<sub>2</sub>), también específico de la hormona pero que se une a un lugar distinto de su molécula. A continuación se añade un tercer anticuerpo (AB<sub>3</sub>) que reconoce a AB<sub>2</sub> y es capaz de fijarse a una enzima que convierte un sustrato adecuado en un producto fácil de detectar con métodos ópticos colorimétricos o de fluorescencia.

Como cada molécula de enzima cataliza la formación de muchos miles de moléculas del producto, este método permite detectar cantidades muy pequeñas de moléculas de la hormona en cuestión. Al contrario que los métodos

competitivos de radioinmunoanálisis, en los métodos de ELISA se utiliza un exceso de anticuerpo, de forma que todas las moléculas de hormona formen complejos con aquel y queden atrapadas. Por tanto, la cantidad de hormona existente en la muestra o en la referencia será proporcional a la cantidad de producto formado.

El uso del método ELISA se ha generalizado en los laboratorios clínicos, pues: 1) no utiliza isótopos radiactivos; 2) gran parte del análisis puede automatizarse usando placas de 96 pocillos, y 3) su relación coste-efectividad y su exactitud son muy buenas en la valoración de las concentraciones hormonales.

## Bibliografía

- Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: *Molecular Biology of the Cell*, ed 5, New York, 2008, Garland Science.
- Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, et al: Neuroendocrine control of body fluid metabolism, *Physiol Rev* 84:169, 2004.
- Aranda A, Pascual A: Nuclear hormone receptors and gene expression. *Physiol Rev* 81:1269, 2001.
- Bezradica JS, Medzhitov R: Integration of cytokine and heterologous receptor signaling pathways, *Nat Immunol* 10:333, 2009.
- Dayan CM, Panicker V: Novel insights into thyroid hormones from the study of common genetic variation, *Nat Rev Endocrinol* 5:211, 2009.
- Funder JW: Reconsidering the roles of the mineralocorticoid receptor, *Hypertension* 53:286, 2009.
- Gao Q, Horvath TL: Cross-talk between estrogen and leptin signaling in the hypothalamus, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294:E817, 2008.
- Heldring N, Pike A, Andersson S, et al: Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets? *Physiol Rev* 87:905, 2007.
- Kuhn M: Structure, regulation, and function of mammalian membrane guanylyl cyclase receptors, with a focus on guanylyl cyclase-A, *Circ Res* 93:700, 2003.
- Mogi M, Iwai M, Horiuchi M: Emerging concepts of regulation of angiotensin II receptors: new players and targets for traditional receptors, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:2532, 2007.
- Morris AJ, Malbon CC: Physiological regulation of G protein-linked signaling, *Physiol Rev* 79:1373, 1999.
- Pires-daSilva A, Sommer RJ: The evolution of signaling pathways in animal development, *Nat Rev Genet* 4:39, 2003.
- Psarra AM, Sekeris CE: Glucocorticoid receptors and other nuclear transcription factors in mitochondria and possible functions, *Biochim Biophys Acta* 1787:431, 2009.
- Spat A, Hunyady L: Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways, *Physiol Rev* 84:489, 2004.
- Tasken K, Aandahl EM: Localized effects of cAMP mediated by distinct routes of protein kinase A, *Physiol Rev* 84:137, 2004.
- Wettschureck N, Offermanns S: Mammalian G proteins and their cell type specific functions, *Physiol Rev* 85:1159, 2005.
- Yang J, Young MJ: The mineralocorticoid receptor and its coregulators, *J Mol Endocrinol* 43:53, 2009.
- Yen PM: Physiological and molecular basis of thyroid hormone action, *Physiol Rev* 81:1097, 2001.



# Hormonas hipofisarias y su control por el hipotálamo



## La hipófisis y su relación con el hipotálamo

### La hipófisis tiene dos partes bien definidas: adenohipófisis y neurohipófisis.

La *hipófisis* (fig. 75-1), denominada también *glándula pituitaria*, es una pequeña glándula de alrededor de 1 cm de diámetro y 0,5-1 g de peso, situada en la *silla turca* (una cavidad ósea de la base del cráneo) y unida al hipotálamo mediante el tallo *hipofisario*. Desde una perspectiva fisiológica, la hipófisis se divide en dos partes bien diferenciadas: el *lóbulo anterior* o *adenohipófisis* y el *lóbulo posterior* o *neurohipófisis*. Entre ambos existe una pequeña zona poco vascularizada y denominada *parte intermedia*, mucho menos desarrollada en la especie humana y mucho más grande y funcional en algunos animales inferiores.

Desde el punto de vista embriológico, las dos porciones de la hipófisis tienen procedencias diferentes: la adenohipófisis deriva de la *bolsa de Rathke*, una invaginación embrionaria del epitelio faríngeo, y la neurohipófisis lo hace de una evaginación de tejido nervioso del hipotálamo. El origen de la adenohipófisis en el epitelio faríngeo explica la naturaleza epitelial de sus células, mientras que el origen de la neurohipófisis en el tejido nervioso justifica la presencia de abundantes células de tipo glial en esta glándula.

La *adenohipófisis* secreta seis hormonas peptídicas necesarias y otras de menor importancia, mientras que la *neurohipófisis* sintetiza dos hormonas peptídicas importantes. Las hormonas de la adenohipófisis intervienen en el control de las funciones metabólicas de todo el organismo, según se demuestra en la figura 75-2.

- La *hormona del crecimiento* estimula el crecimiento de todo el cuerpo mediante su acción sobre la formación de proteínas y sobre la multiplicación y diferenciación celulares.

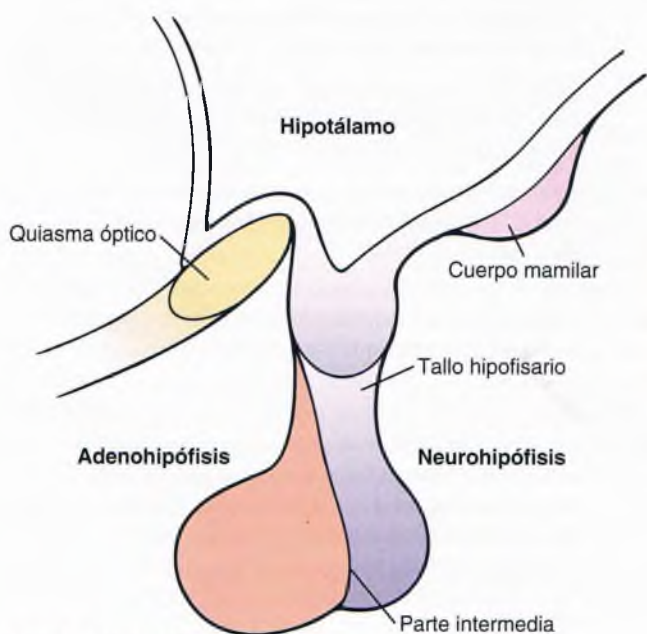


Figura 75-1 Hipófisis.

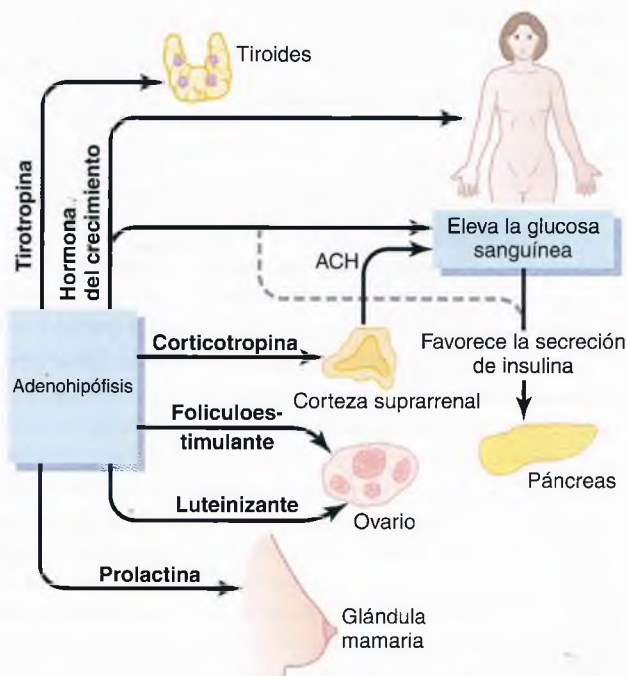


Figura 75-2 Funciones metabólicas de las hormonas adenohipofisarias. ACH, hormonas corticopararrenales.

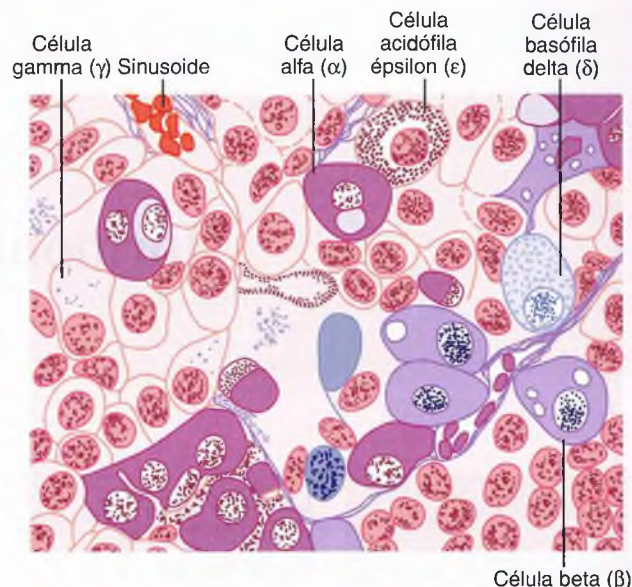
- La *corticotropina* controla la secreción de algunas hormonas corticosuprarrenales, que, a su vez, afectan al metabolismo de la glucosa, las proteínas y los lípidos.
- La *tirotropina* (*hormona estimulante del tiroides*) controla la secreción de tiroxina y triyodotironina por la glándula tiroides; a su vez, estas hormonas regulan casi todas las reacciones químicas intracelulares que tienen lugar en el organismo.
- La *prolactina* estimula el desarrollo de las glándulas mamarias y la producción de leche.
- Por último, dos hormonas gonadotrópicas distintas, la *hormona estimulante de los folículos* y la *hormona luteinizante*, controlan el crecimiento de los ovarios y los testículos, así como su actividad hormonal y reproductora.

Las dos hormonas secretadas por la neurohipófisis desempeñan otras funciones.

- La *hormona antidiurética* (denominada también *vasopresina*) controla la excreción de agua en la orina, con lo que ayuda a regular la concentración hídrica en los líquidos corporales.
- La *oxitocina* contribuye a la secreción de leche desde las glándulas mamarias hasta los pezones durante la lactancia; posiblemente, interviene también en el parto, al final de la gestación.

**La adenohipófisis contiene diversos tipos celulares que sintetizan y secretan hormonas.**

De ordinario, existe un tipo celular por cada hormona principal formada en la adenohipófisis. Mediante el uso de tinciones especiales a los anticuerpos de gran afinidad que se unen a cada una de las



**Figura 75-3** Estructura celular de la adenohipófisis. (Reproducido a partir de Guyton AC: *Physiology of the Human Body*. 6th ed. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1984.)

hormonas, resulta posible diferenciar al menos cinco tipos de células (fig. 75-3). En la tabla 75-1 se resumen estos tipos celulares, junto con las hormonas que producen y sus funciones fisiológicas. Los cinco tipos de células son:

1. *Somatótropas*: hormona del crecimiento humana (GH).
2. *Corticótropas*: corticotropina (ACTH).
3. *Tirotropas*: tirotropina (TSH).

**Tabla 75-1** Células y hormonas de la adenohipófisis y sus funciones fisiológicas

Célula	Hormona	Química	Acciones fisiológicas
Somatótropas	Hormona del crecimiento (GH; somatotropina)	Cadena sencilla de 191 aminoácidos	Estimula el crecimiento corporal; estimula la secreción de IGF-1; estimula la lipólisis; inhibe las acciones de la insulina en el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos
Corticótropas	Hormona adrenocorticotropa (ACTH; corticotropina)	Cadena sencilla de 39 aminoácidos	Estimula la generación de glucocorticoides y andrógenos por la corteza suprarrenal; mantiene el tamaño de las zonas fasciculada y reticulada de la corteza
Tirotropas	Hormona estimulante del tiroides (TSH; tirotropina)	Glucoproteína formada por dos subunidades, α (89 aminoácidos) y β (112 aminoácidos)	Estimula la producción de hormonas tiroideas por las células foliculares del tiroides; mantiene el tamaño de las células foliculares
Gonadótropas	Hormona estimulante del folículo (FSH)	Glucoproteína formada por dos subunidades, α (89 aminoácidos) y β (112 aminoácidos)	Estimula el desarrollo de los folículos ováricos; regula la espermatogénesis testicular
	Hormona luteinizante (LH)	Glucoproteína formada por dos subunidades, α (89 aminoácidos) y β (115 aminoácidos)	Induce la ovulación y la formación del cuerpo amarillo en el ovario; estimula la producción de estrógenos y progesterona por el ovario; estimula la producción testicular de testosterona
Lactótropas Mamótropas	Prolactina (PRL)	Cadena única de 198 aminoácidos	Estimula la secreción y producción de leche

IGF, factor de crecimiento pseudoinsulínico.



4. **Gonadótropas:** hormonas gonadotrópicas, es decir, la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH).
5. **Lactótropas:** prolactina (PRL).

Entre el 30 y el 40% de las células adenohipofisarias son somatotropas y secretan hormona del crecimiento y alrededor del 20% son corticotropas que secretan ACTH. Cada uno de los demás tipos representa tan sólo del 3 al 5% del total; no obstante, secretan hormonas potentes para el control de la función tiroidea, de las funciones sexuales y de la secreción de leche a nivel de las mamas.

Las células somatotropas se tiñen intensamente con colorantes ácidos, por lo que se las denomina *acidófilas*. Así pues, los tumores hipofisarios que secretan grandes cantidades de hormona del crecimiento humana reciben el nombre de *tumores acidófilos*.

**Las hormonas neurohipofisarias se sintetizan en cuerpos celulares situados en el hipotálamo**

Los cuerpos de las células que secretan las hormonas *neurohipofisarias* no se encuentran en la propia neurohipofisis, sino que corresponden a grandes neuronas denominadas *neuronas magnocelulares*, ubicadas en los *núcleos supraóptico* y *paraventricular* del hipotálamo; el axoplasma de las fibras nerviosas neuronales transporta las hormonas desde el hipotálamo a la neurohipofisis. Este aspecto se comentará a lo largo del capítulo.

**El hipotálamo controla la secreción hipofisaria**

Casi toda la secreción de la hipófisis está controlada por señales hormonales o nerviosas procedentes del hipotálamo. De hecho, cuando se extirpa la hipófisis de su posición normal bajo el hipotálamo y se trasplanta a otra región del organismo, la tasa de secreción de las distintas hormonas (excepto prolactina) disminuye hasta niveles muy bajos.

La secreción de la neurohipofisis está controlada por las señales nerviosas que se originan en el hipotálamo y terminan en la neurohipofisis. Por el contrario, la secreción de la adenohipofisis está controlada por hormonas llamadas *hormonas (o factores) de liberación y de inhibición hipotalámicas*; estas se sintetizan en el propio hipotálamo y pasan a la adenohipofisis (como se muestra en la figura 75-4) a través de minúsculos vasos sanguíneos denominados *vasos porta hipotalámico-hipofisarios*. Estas hormonas liberadoras e inhibidoras actúan sobre las células glandulares de la adenohipofisis y rigen su secreción. Este sistema de control se estudiará en la sección siguiente del capítulo.

El hipotálamo, a su vez, recibe señales procedentes de numerosas regiones del sistema nervioso. Así, cuando una persona sufre un dolor, una parte de la señal dolorosa se transmite al hipotálamo. De igual modo, cuando se experimenta un pensamiento muy deprimente o emocionante, una parte de la señal se transmite al hipotálamo. Los estímulos olfatorios que denotan olores agradables o desagradables envían fuertes señales al hipotálamo, tanto de forma directa como a través de los núcleos amigdalinos. Incluso la concentración sanguínea de nutrientes, electrolitos, agua y diversas hormonas excita o

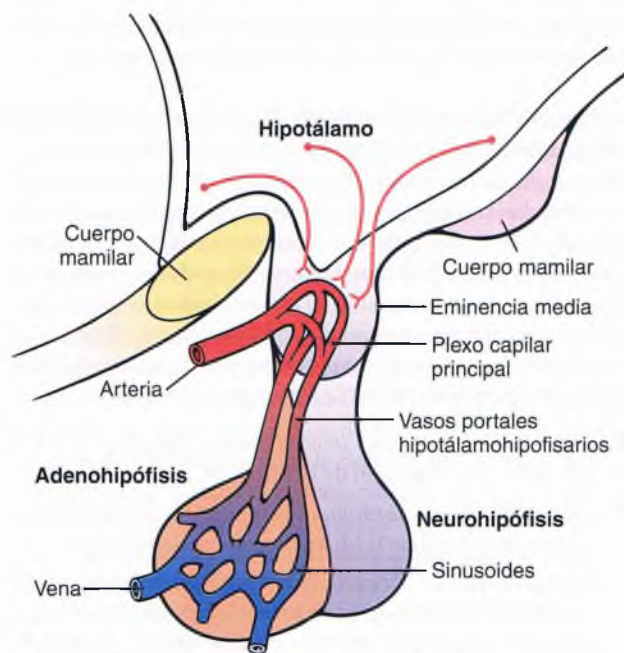


Figura 75-4 Sistema porta hipotalámico-hipofisario.

inhibe a las distintas partes del hipotálamo. Así pues, el hipotálamo es una «centralita» que recoge la información relativa al bienestar interno del organismo y, a su vez, utiliza gran parte de esta información para controlar la secreción de numerosas hormonas hipofisarias de gran importancia general.

**Sistema porta hipotalámico-hipofisario de la adenohipofisis**

La adenohipofisis es una glándula muy vascularizada que dispone de amplios senos capilares entre las células glandulares. Casi toda la sangre que penetra en estos senos atraviesa en primer lugar otro lecho capilar del hipotálamo inferior. A continuación, la sangre fluye a través de unos diminutos *vasos porta hipotalámico-hipofisarios* y accede a los senos adenohipofisarios. En la figura 75-4 se muestra la porción más inferior del hipotálamo, denominada *eminencia media*, unida por su parte inferior al tallo hipofisario. Unas pequeñas arterias penetran en la eminencia media y otros vasos de pequeño calibre regresan a su superficie, donde se unen formando el sistema porta hipotalámico-hipofisario. Estos vasos descienden a lo largo del tallo hipofisario y riegan los senos adenohipofisarios.

**Las hormonas liberadoras e inhibidoras hipotalámicas se secretan a la eminencia media.** El hipotálamo dispone de neuronas especiales que sintetizan y secretan las *hormonas liberadoras e inhibidoras hipotalámicas* encargadas de controlar la secreción de las hormonas adenohipofisarias. Estas neuronas se originan en diversas partes del hipotálamo y envían sus fibras nerviosas a la eminencia media y al *tuber cinereum*, una prolongación de tejido hipotalámico en el tallo hipofisario.

Las terminaciones de estas fibras difieren de casi todas las demás encontradas en el sistema nervioso central, ya que su función no consiste en transmitir señales de una neurona a otra, sino en secretar las hormonas liberadoras e inhibidoras hipotalámicas hacia los líquidos tisulares. Estas hormonas pasan de



inmediato al sistema porta hipotalámico-hipofisario y viajan directamente a los senos de la glándula adenohipofisaria.

**Las hormonas liberadoras e inhibidoras hipotalámicas controlan la secreción de la adenohipófisis.** La función de las hormonas liberadoras e inhibidoras consiste en controlar la secreción hormonal de la adenohipófisis. En el control de la mayoría de las hormonas adenohipofisarias intervienen sobre todo los factores liberadores, pero en lo que concierne a la prolactina, el mayor control se ejerce probablemente por una hormona hipotalámica inhibitoria. Las principales hormonas liberadoras e inhibidoras hipotalámicas se resumen en la tabla 75-2 y son las siguientes:

1. *Tiroliberina u hormona liberadora de tirotropina (TRH)*, que induce la liberación de tirotropina.
2. *Corticoliberina u hormona liberadora de corticotropina (CRH)*, que produce la liberación de corticotropina.
3. *Somatoliberina u hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH)*, que produce la liberación de hormona del crecimiento, y *hormona inhibidora de la hormona del crecimiento (GHIH)*, denominada también *somatostatina*, que inhibe la liberación de la hormona del crecimiento.
4. *Gonadoliberina u hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH)*, que produce la liberación de dos hormonas gonadotrópicas: las hormonas luteinizante y foliculoestimulante.
5. *Hormona inhibidora de la prolactina (PIH)*, que inhibe la secreción de prolactina.

Entre las hormonas hipotalámicas adicionales se incluye una que estimula la secreción de prolactina y quizás otras que inhiben la liberación de las hormonas adenohipofisarias. Las hormonas hipotalámicas más importantes se estudiarán con detalle en este y otros capítulos, junto con los sistemas hormonales específicos a los que controlan.

**El hipotálamo dispone de regiones específicas que controlan la secreción de hormonas liberadoras e inhibidoras concretas.** Todas o casi todas las hormonas hipotalámicas se secretan en las terminaciones nerviosas en la eminencia media y después se transportan a la hipófisis

anterior. La estimulación eléctrica de esta región excita a estas terminaciones nerviosas y, por tanto, induce la liberación de casi todas las hormonas hipotalámicas. No obstante, los cuerpos celulares neuronales de donde proceden estas terminaciones de la eminencia media se encuentran ubicados en otras zonas diferenciadas del hipotálamo o en regiones próximas a la base del encéfalo. Apenas se conoce la localización específica de los cuerpos celulares neuronales que fabrican las distintas hormonas liberadoras o inhibidoras hipotalámicas, por lo que este aspecto no se tratará aquí.

### Funciones fisiológicas de la hormona del crecimiento

Todas las hormonas adenohipofisarias más importantes, salvo la hormona del crecimiento, ejercen sus efectos principales mediante la estimulación de las glándulas efectoras, como la glándula tiroides, la corteza suprarrenal, los ovarios, los testículos y las glándulas mamarias. La función de cada una de estas hormonas hipofisarias guarda una estrecha correlación con la de las glándulas efectoras y, excepto en el caso de la hormona del crecimiento, se estudiará en los capítulos siguientes junto con dichas glándulas. La hormona del crecimiento, a diferencia de otras hormonas, no actúa a través de ninguna glándula efectora, sino que ejerce un efecto directo sobre todos o casi todos los tejidos del organismo.

### La hormona del crecimiento estimula el crecimiento de muchos tejidos corporales

La hormona del crecimiento, denominada también *hormona somatotropa* o *somatotropina*, es una molécula proteica pequeña que contiene 191 aminoácidos en una sola cadena, con un peso molecular de 22.005. Induce el crecimiento de casi todos los tejidos del organismo que conservan esa capacidad. Favorece el aumento de tamaño de las células y estimula la mitosis, dando lugar a un número creciente de células y a la diferenciación de determinados tipos celulares, como las células del crecimiento óseo y los miocitos precoces.

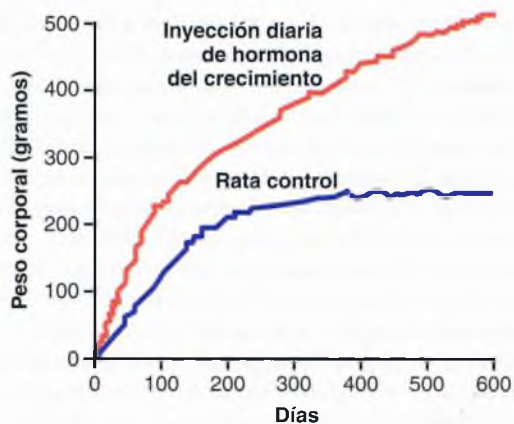
En la figura 75-5 se muestra la gráfica de peso de dos ratas de la misma camada en fase de crecimiento: una de ellas fue tratada con inyecciones diarias de hormona del crecimiento y la otra, no.

**Tabla 75-2** Hormonas hipotalámicas liberadoras e inhibidoras que controlan la secreción de la adenohipófisis

Hormona	Estructura	Acción principal en la adenohipófisis
Hormona liberadora de tirotropina (TRH)	Péptido de 3 aminoácidos	Estimula la secreción de TSH por las células tirotropas
Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)	Cadena sencilla de 10 aminoácidos	Estimula la secreción de FSH y LH por las células gonadótropas
Hormona liberadora de corticotropina (CRH)	Cadena sencilla de 41 aminoácidos	Estimula la secreción de ACTH por las células corticótropas
Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH)	Cadena sencilla de 44 aminoácidos	Estimula la secreción de hormona del crecimiento por las células somatotropas
Hormona inhibidora de la hormona del crecimiento (somatostatina)	Cadena sencilla de 14 aminoácidos	Inhibe la secreción de hormona del crecimiento por las células somatotropas
Hormona inhibidora de la prolactina (PIH)	Dopamina (una catecolamina)	Inhibe la secreción de prolactina por las células lactótropas

ACTH, hormona adrenocorticotropa; FSH, hormona estimulante del folículo; LH, hormona luteinizante; TSH, hormona estimulante del tiroides.





**Figura 75-5** Comparación entre el aumento ponderal de una rata a la que se inyectó diariamente hormona del crecimiento y una rata normal.

En el animal tratado con la hormona se aprecia un aumento considerable del crecimiento en los primeros días de vida e incluso después de haber alcanzado la edad adulta. En las primeras fases del desarrollo, el tamaño de todos los órganos de la rata tratada aumentó de forma proporcionada, pero cuando llegó a la edad adulta casi todos los huesos dejaron de crecer, a diferencia de muchos tejidos blandos. Este hecho se explica porque la fusión de las epífisis y las diáfisis de los huesos largos impiden que los huesos sigan creciendo, mientras que los demás tejidos del organismo pueden seguir haciéndolo durante toda la vida.

### La hormona del crecimiento ejerce varios efectos metabólicos

Además de afectar al crecimiento general, la hormona del crecimiento ejerce múltiples efectos metabólicos específicos: 1) aumenta la síntesis proteica en casi todas las células del organismo; 2) favorece la movilización de los ácidos grasos del tejido adiposo, incrementa la cantidad de ácidos grasos libres en la sangre y potencia el uso de los ácidos grasos como fuente de energía, y 3) disminuye la cantidad de glucosa utilizada en todo el organismo. Así pues, la hormona del crecimiento estimula la formación de proteínas, la utilización de los depósitos de lípidos y la conservación de los hidratos de carbono.

### La hormona del crecimiento favorece el depósito de proteínas en los tejidos

Aunque se ignoran los mecanismos exactos mediante los cuales la hormona del crecimiento potencia el depósito de proteínas, se conocen distintos efectos que podrían favorecerlo.

**Facilitación del transporte de aminoácidos a través de las membranas celulares.** La hormona del crecimiento intensifica el transporte de la mayoría de los aminoácidos a través de las membranas celulares, hacia el interior de la célula. Se eleva así la concentración celular de aminoácidos, lo que parece explicar, al menos en parte, el incremento de la síntesis de proteínas. Este control del transporte de aminoácidos es similar al efecto que ejerce la insulina para controlar el transporte de glucosa a través de la membrana, como se expone en los capítulos 67 y 78.

**Aumento de la traducción de ARN para facilitar la síntesis proteica en los ribosomas.** Aunque la concentración de aminoácidos en las células no aumente, la hormona

del crecimiento incrementa la traducción del ARN, haciendo que los ribosomas del citoplasma sintetizen un mayor número de proteínas.

**Aumento de la transcripción nuclear del ADN para formar ARN.** En períodos prolongados (de 24 a 48 h), la hormona del crecimiento estimula también la transcripción de ADN en el núcleo, haciendo que aumente la cantidad de ARN formado. A su vez, este proceso intensificará la síntesis de proteínas y el crecimiento, siempre que se disponga de una cantidad suficiente de energía, aminoácidos, vitaminas y otras sustancias necesarias. A largo plazo, esta es quizás la función más importante de la hormona del crecimiento.

**Descenso del catabolismo de las proteínas y los aminoácidos.** Junto al incremento de la síntesis de proteínas, se produce una disminución de la degradación de las proteínas celulares. Este hecho se explica, probablemente, porque la hormona del crecimiento también moviliza grandes cantidades de ácidos grasos libres del tejido adiposo, que se emplean para abastecer de energía a las células del cuerpo, actuando de esta forma como un potente «ahorrador de proteínas».

**Resumen.** La hormona del crecimiento mejora casi todos los aspectos de la captación de aminoácidos y de la síntesis proteica por las células y, al mismo tiempo, reduce la degradación de las proteínas.

### La hormona del crecimiento favorece la utilización de la grasa como fuente de energía

La hormona del crecimiento induce la liberación de los ácidos grasos del tejido adiposo y, por consiguiente, aumenta su concentración en los líquidos corporales. Asimismo, intensifica la conversión de ácidos grasos en acetil coenzima A (acetil CoA) y su utilización subsiguiente como fuente de energía en todos los tejidos del organismo. En consecuencia, bajo los efectos de la hormona del crecimiento, los lípidos se usan como fuente de energía, en detrimento de los hidratos de carbono y las proteínas.

El efecto de la hormona del crecimiento favorecedor de la utilización de las grasas, junto con sus efectos anabólicos proteicos, produce un incremento de la masa corporal magra. No obstante, la hormona del crecimiento tarda varias horas en movilizar las grasas, mientras que la intensificación de la síntesis de proteínas requiere sólo unos minutos.

**Efecto «cetógeno» de un exceso de hormona del crecimiento.** Bajo la influencia de una cantidad excesiva de hormona del crecimiento, la movilización de las grasas del tejido adiposo resulta a veces tan elevada, que el hígado forma grandes cantidades de ácido acetoacético y lo libera hacia los líquidos corporales, causando así *cetosis*. Esta movilización excesiva de grasa del tejido adiposo provoca con frecuencia esteatosis hepática.

### La hormona del crecimiento reduce la utilización de los hidratos de carbono

La hormona del crecimiento ejerce múltiples efectos que repercuten en el metabolismo de los hidratos de carbono: 1) disminuye la captación de glucosa en los tejidos como el músculo esquelético y el tejido adiposo; 2) aumenta la producción hepática de glucosa, y 3) incrementa la secreción de insulina.



Cada uno de estos cambios obedece a la «resistencia a la insulina» inducida por la hormona del crecimiento, que atenúa la acción de la hormona encargada de estimular la captación y la utilización de glucosa por el músculo esquelético y el tejido adiposo y de inhibir la producción hepática de glucosa; todo ello conlleva un incremento de la glucemia y un incremento compensador de la secreción insulínica. Por estas razones, los efectos de la hormona del crecimiento se denominan *diabetógenos* y su secreción excesiva puede provocar alteraciones metabólicas muy similares a las observadas en los pacientes con diabetes de tipo II (diabetes no insulino dependiente), que también son muy resistentes a los efectos metabólicos de la insulina.

Aún se ignora el mecanismo exacto mediante el cual la hormona del crecimiento produce resistencia a la insulina y reduce la utilización de glucosa por las células. No obstante, el incremento de la concentración sanguínea de ácidos grasos inducido por la hormona del crecimiento contribuye probablemente al deterioro de la acción de la insulina sobre la utilización de la glucosa tisular. Los estudios experimentales indican que la elevación de las concentraciones sanguíneas de los ácidos grasos por encima del valor normal reduce con rapidez la sensibilidad del hígado y del músculo esquelético a los efectos de la insulina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono.

**Necesidad de insulina y de hidratos de carbono para la estimulación del crecimiento por la hormona del crecimiento.** La hormona del crecimiento no ejerce su acción en los animales que carecen de páncreas; tampoco lo hace cuando se eliminan de la alimentación los hidratos de carbono. Esto demuestra que la eficacia de la hormona requiere una actividad adecuada de la insulina y unos depósitos suficientes de hidratos de carbono. En parte, estas necesidades de hidratos de carbono y de insulina se destinan a aportar la energía necesaria para el metabolismo del crecimiento, pero parece haber también otros efectos; de especial importancia es el efecto específico de la insulina, que potencia el transporte de algunos aminoácidos hacia las células, al igual que potencia el transporte de glucosa.

### La hormona del crecimiento estimula el crecimiento del cartílago y el hueso

Aunque la hormona del crecimiento estimula el depósito de proteínas y el crecimiento de casi todos los tejidos del organismo, su efecto más evidente consiste en el aumento del crecimiento del esqueleto. Este ocurre como consecuencia de los múltiples efectos que ejerce la hormona del crecimiento sobre el hueso, entre los que destacan: 1) aumento del depósito de proteínas por acción de las células condrocíticas y osteogénicas inductoras del crecimiento óseo; 2) la mayor velocidad de reproducción de estas células, y 3) un efecto específico consistente en la conversión de los condrocitos en células osteogénicas, con lo que se produce el depósito específico de hueso nuevo.

Existen dos mecanismos fundamentales que explican el crecimiento óseo: por lo que se refiere al primero, en respuesta a la estimulación de la hormona del crecimiento, la longitud de los huesos largos aumenta en los cartílagos epifisarios, donde las epífisis de los extremos del hueso están separadas de las diáfisis. Este crecimiento produce en primer lugar el depósito de

cartílago nuevo, seguido de su conversión en hueso nuevo; en consecuencia, las diáfisis se alargan, separándose cada vez más de las epífisis. Al mismo tiempo, el cartílago epifisario va desapareciendo, de modo que al final de la adolescencia ya no queda cartílago epifisario adicional que permita seguir creciendo a los huesos largos. En esas circunstancias tiene lugar la fusión ósea entre la diáfisis y la epífisis en cada uno de los extremos y el crecimiento en longitud de los huesos largos se detiene.

En el segundo mecanismo del crecimiento óseo, los *osteoblastos* del periostio óseo y de algunas cavidades óseas depositan hueso nuevo en la superficie del viejo. Al mismo tiempo, los *osteoclastos* (estudiados con detalle en el capítulo 79) eliminan el hueso viejo. Cuando el ritmo de aposición supera al de resorción, el grosor del hueso aumenta. *La hormona del crecimiento tiene un potente efecto estimulante de los osteoblastos.* En consecuencia, el grosor de los huesos puede seguir aumentando durante toda la vida bajo los efectos de la hormona del crecimiento; este es el caso, sobre todo, de los huesos membranosos. Por ejemplo, a veces, estimula el crecimiento de los huesos de la mandíbula incluso después de la adolescencia, con la consiguiente prominencia de la barbilla y los dientes inferiores. De igual modo, los huesos del cráneo aumentan de grosor y originan una protuberancia ósea por encima de los ojos.

### La hormona del crecimiento ejerce muchos de sus efectos a través de sustancias intermedias denominadas «somatomedinas» (también denominadas «factores de crecimiento seudoinsulínicos»)

Cuando se aplica directamente hormona de crecimiento a los condrocitos cultivados fuera del organismo, rara vez proliferan o aumentan de tamaño. No obstante, cuando se inyecta al animal intacto, sí induce la proliferación y el crecimiento de esas mismas células.

En pocas palabras, se ha constatado que la hormona del crecimiento actúa sobre el hígado (y en menor medida sobre otros tejidos) para formar pequeñas proteínas denominadas *somatomedinas* que, a su vez, ejercen un potente efecto estimulador de todos los aspectos del crecimiento óseo. Muchos de estos efectos de las somatomedinas sobre el crecimiento se asemejan a los de la insulina. Por consiguiente, las somatomedinas reciben también el nombre de factores del crecimiento seudoinsulínicos (IGF, del inglés *insulin-like growth factors*).

Se han aislado al menos cuatro somatomedinas, pero la más importante de ellas es la *somatomedina C* (denominada también factor de crecimiento parecido a la insulina I o IGF-I). El peso molecular de la somatomedina C oscila en torno a 7.500 y su concentración plasmática guarda una estrecha correlación con la velocidad de secreción de la hormona del crecimiento.

Los pigmeos africanos sufren un defecto congénito que les impide sintetizar cantidades elevadas de somatomedina C. Por consiguiente, aunque presentan una concentración plasmática de hormona del crecimiento normal o elevada, en el plasma se detectan cifras bajas de somatomedina C; parece que este hecho explica la escasa estatura de este pueblo. Algunos otros enanos (el enano de Lévi-Lorain) también presentan este problema.

Se ha propuesto que la mayoría o casi todos los efectos de la hormona del crecimiento se deberían a la somatomedina C y a otras somatomedinas y no a la acción directa de



la hormona sobre los huesos y otros tejidos periféricos. Aun así, se ha demostrado de forma experimental que la inyección directa de hormona del crecimiento en los cartílagos epifisarios óseos de animales vivos induce el crecimiento específico de las regiones inyectadas y que basta con una cantidad minúscula. Por consiguiente, aún se cuestionan algunos aspectos de la hipótesis de las somatomedinas. Una posibilidad es que la hormona del crecimiento induzca asimismo la formación local de una cantidad de somatomedina C suficiente en el tejido para producir su crecimiento local. También cabe la posibilidad de que sea la propia hormona del crecimiento la responsable directa del aumento del crecimiento de algunos tejidos y de que el mecanismo de la somatomedina constituya un medio alternativo, pero no imprescindible, de favorecer el crecimiento.

**Acción breve de la hormona del crecimiento y acción prolongada de la somatomedina C.** La hormona del crecimiento se une de forma muy laxa a las proteínas plasmáticas de la sangre y, por tanto, se libera con rapidez desde la sangre a los tejidos; su semivida en la sangre es inferior a 20 min. Por el contrario, la somatomedina C se une con fuerza a una proteína transportadora sanguínea que, al igual que la somatomedina C, se genera en respuesta a la hormona del crecimiento. El resultado es que el paso de la somatomedina C de la sangre a los tejidos es lento y su semivida es de unas 20 h. Estos factores prolongan en gran medida los efectos estimulantes del crecimiento ejercidos por los picos de secreción de la hormona del crecimiento que se muestran en la figura 75-6.

**Regulación de la secreción de hormona del crecimiento**

Durante muchos años se pensó que la hormona de crecimiento se secretaba sobre todo durante el período de crecimiento y que luego desaparecía de la sangre, después de la adolescencia. Se ha demostrado que esto no es verdad. Después de la adolescencia, la secreción disminuye lentamente con la edad y, en última instancia, alcanza el 25% del nivel de la adolescencia a una edad muy avanzada.

La secreción de hormona del crecimiento sigue un patrón pulsátil, con ascensos y descensos. No se conocen los mecanismos exactos que controlan su secreción, pero existen diversos factores relacionados con la nutrición o el estrés que la estimulan:

- 1) la inanición, en especial cuando existe un déficit grave de proteínas;
- 2) la hipoglucemia o una baja concentración sanguínea de ácidos grasos;
- 3) el ejercicio;
- 4) la excitación;
- 5) los traumatismos, y
- 6) grelina, una hormona secretada por el estómago antes de las comidas. Ascende de forma característica durante las dos primeras horas de sueño profundo, como muestra la figura 75-6. En la tabla 75-3 se resumen algunos de los factores que influyen sobre la secreción de hormona de crecimiento.

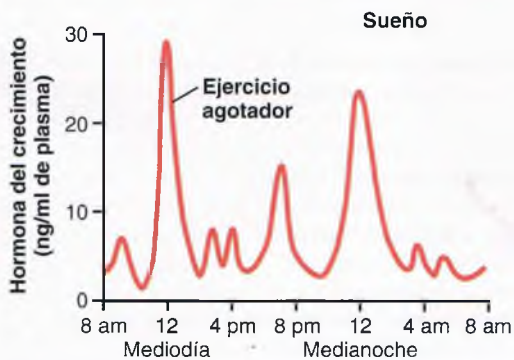
La concentración normal de hormona del crecimiento en el plasma adulto oscila entre 1,6 y 3 ng/ml, mientras que en los niños o adolescentes se aproxima a 6 ng/ml. Estos valores suelen aumentar hasta 50 ng/ml cuando se agotan las reservas de proteínas o de hidratos de carbono durante la inanición prolongada.

Durante los procesos agudos, la hipoglucemia estimula la secreción de hormona del crecimiento en mayor medida que el descenso agudo del aporte de proteínas. Por el contrario, en las enfermedades crónicas, parece que la secreción de hormona de crecimiento guarda una mayor correlación con el grado de agotamiento celular de proteínas que con la magnitud de la insuficiencia de glucosa. Por ejemplo, las cifras sumamente elevadas de hormona del crecimiento que se detectan durante la inanición se relacionan sobre todo con la magnitud del grado de agotamiento proteico.

En la figura 75-7 se muestran los efectos de la deficiencia proteica sobre la concentración plasmática de la hormona del crecimiento, así como el efecto de la adición de proteínas a la dieta. En la primera columna se representa la muy elevada concentración de hormona del crecimiento en niños con un déficit proteico extremo durante la enfermedad por malnutrición proteica denominada *kwashiorkor*; en la segunda columna aparecen las cifras medidas en esos mismos niños tras un tratamiento de 3 días con una cantidad de hidratos de carbono en su alimentación superior a la suficiente, con lo que se pone de manifiesto que los hidratos de carbono no reducen la concentración plasmática de hormona del crecimiento; por último, en la tercera y la cuarta columnas se ofrece la concentración hormonal luego del tratamiento con un suplemento proteico añadido a la dieta durante 3 y 25 días, respectivamente, y un descenso concomitante de la hormona.

**Tabla 75-3** Factores que estimulan o inhiben la secreción de la hormona del crecimiento

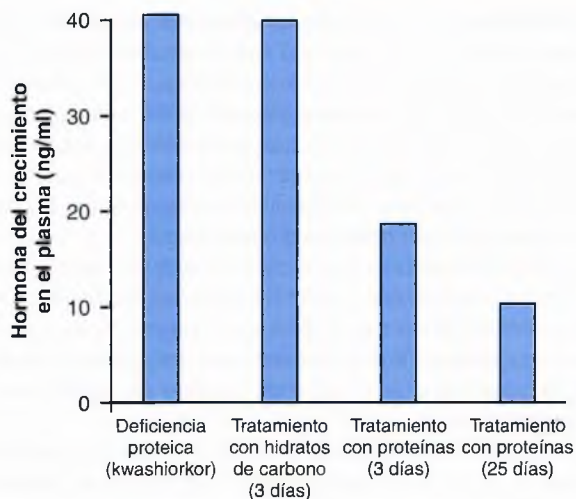
Estimulan la secreción de hormona del crecimiento	Inhiben la secreción de hormona del crecimiento
Descenso de la glucemia	Incremento de la glucemia
Descenso de los ácidos grasos libres en la sangre	Incremento de los ácidos grasos libres en la sangre
Aumento de los aminoácidos en sangre (arginina)	Envejecimiento
Inanición o ayuno, deficiencias proteicas	Obesidad
Traumatismos, estrés, excitación	Hormona inhibidora de la hormona del crecimiento (somatostatina)
Ejercicio	Hormona del crecimiento (exógena)
Testosterona, estrógenos	Somatomedinas (factor de crecimiento similar a la insulina)
Sueño profundo (estadios II y IV)	
Hormona liberadora de la hormona del crecimiento	
Grelina	



**Figura 75-6** Variaciones típicas de la secreción de hormona del crecimiento a lo largo del día, donde se demuestran el efecto especialmente potente del ejercicio intenso sobre la secreción y la elevada secreción de hormona del crecimiento durante las primeras horas de sueño profundo.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.





**Figura 75-7** Efecto de una deficiencia extrema de proteínas sobre la concentración plasmática de hormona del crecimiento en el kwashiorkor. También se muestran la ineficacia del tratamiento con hidratos de carbono y la eficacia del tratamiento con proteínas en cuanto a la reducción de la concentración de hormona del crecimiento. (Reproducido a partir de datos de Pimstone BL, Barbezat G, Hansen JD et al: Studies on growth hormone secretion in protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr* 21:482, 1968.)

Estos resultados indican que cuando existe una malnutrición proteica grave, la mera administración de calorías no basta para corregir la producción excesiva de hormona del crecimiento. Para que la concentración se normalice, es preciso subsanar, además, el déficit proteico.

### Función del hipotálamo, de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento y de la somatostatina en el control de la secreción de hormona del crecimiento

Teniendo en cuenta la descripción anterior de los múltiples factores que afectan a la secreción de hormona del crecimiento, resulta sencillo comprender la perplejidad de los fisiólogos a la hora de desentrañar los misterios de la regulación de la secreción de hormona del crecimiento. Se sabe que está controlada por dos factores secretados en el hipotálamo y luego transportados a la adenohipófisis por los vasos porta hipotalámico-hipofisarios. Se trata de la *hormona liberadora de la hormona del crecimiento* (GHRH) y de la *hormona inhibidora de la hormona del crecimiento* (denominada también *somatostatina*). Ambas son polipéptidos; la GHRH está formada por 44 aminoácidos y la somatostatina, por 14.

El núcleo hipotalámico que induce la secreción de GHRH es el núcleo ventromedial, es decir, la misma región del hipotálamo sensible a la concentración sanguínea de glucosa que provoca la sensación de saciedad en la hiperglucemia y de hambre en la hipoglucemia. La secreción de somatostatina está controlada por otras regiones adyacentes del hipotálamo. Por consiguiente, parece razonable pensar que las mismas señales que modifican el instinto por el que una persona se alimenta también afectan a la tasa de secreción de la hormona del crecimiento.

De igual modo, las señales hipotalámicas derivadas de las emociones, el estrés y los traumatismos afectan al control hipotalámico de la secreción de la hormona de crecimiento.

De hecho, se ha demostrado de forma experimental que las catecolaminas, la dopamina y la serotonina, cada una liberada por un sistema neuronal hipotalámico distinto, incrementan la secreción de la hormona del crecimiento.

Es probable que casi todo el control de la secreción de GH dependa de la GHRH y no de la somatostatina, una hormona inhibidora. La GHRH estimula la secreción de la hormona del crecimiento mediante unión a receptores de membrana específicos en la superficie externa de las células de la GH que se encuentran en la adenohipófisis. A su vez, estos receptores activan al sistema de adenilato ciclasa de la membrana celular, haciendo que la concentración intracelular de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) ascienda. A su vez, este ejerce efectos a corto y largo plazo. El efecto a corto plazo consiste en un incremento del transporte del ion calcio a la célula, que en varios minutos provoca la fusión de las vesículas secretoras de hormona del crecimiento con la membrana celular y la liberación de la hormona hacia la sangre. El efecto a largo plazo es un incremento de la transcripción de genes en el núcleo, con aumento de la síntesis de nueva hormona del crecimiento.

Cuando se inyecta directamente la hormona del crecimiento en la sangre de un animal durante varias horas, la tasa de secreción endógena de la hormona disminuye. Se demuestra así que la secreción de GH, al igual que la de otras hormonas, depende de un control de retroalimentación negativa típico. No obstante, aún se ignora la naturaleza de este mecanismo de retroalimentación y si está mediado por la inhibición de la GHRH o por la estimulación de la somatostatina, que, a su vez, inhibe la secreción de la hormona del crecimiento.

En resumen, los conocimientos sobre la regulación de la secreción de GH no son suficientes para explicar este proceso con detalle. Aun así, basándose en la secreción extrema de hormona del crecimiento durante la inanición y en su indudable efecto a largo plazo que favorece la síntesis de proteínas y el crecimiento de los tejidos, puede proponerse la hipótesis siguiente: el principal control a largo plazo de la secreción de GH es el estado de nutrición de los propios tejidos, en especial de nutrición proteica. Es decir, una deficiencia nutricional o una necesidad excesiva de proteínas celulares por los tejidos (p. ej., después de un esfuerzo intenso que agote los depósitos de nutrientes de los músculos) aumentarán de alguna manera la secreción de GH. A su vez, la hormona del crecimiento estimulará la síntesis de nuevas proteínas y, al mismo tiempo, conservará las ya existentes en las células.

### Anomalías de la secreción de hormona del crecimiento

**Insuficiencia panhipofisaria (panhipopituitarismo).** Este término hace referencia a una secreción reducida de todas las hormonas adenohipofisarias. Puede ser congénita (presente desde el nacimiento) o aparecer de forma repentina o progresiva en cualquier momento de la vida de una persona, casi siempre por un tumor hipofisario que destruye esta glándula.

**Enanismo.** Casi todos los casos de enanismo se deben a una deficiencia generalizada de la secreción de la adenohipófisis (panhipopituitarismo) durante la infancia. En general, todas las partes del organismo se desarrollan de forma proporcionada, pero la velocidad de desarrollo es mucho menor. Los niños de 10 años presentan el desarrollo corporal de uno de 4 o 5 y cuando llegan a los 20 años tienen el desarrollo corporal de un niño de 7 a 10 años.

Las personas con enanismo panhipofisario no alcanzan la pubertad y nunca llegan a secretar una cantidad de hormonas



gonadotrópicas suficiente para desarrollar las funciones sexuales de la edad adulta. No obstante, en la tercera parte de los casos sólo existe una deficiencia aislada de la hormona del crecimiento; estas personas maduran sexualmente y en ocasiones se reproducen. Existe un tipo de enanismo (el pigmeo africano y el enano de Lévi-Lorain) en el que la secreción de hormona del crecimiento es normal o elevada, pero se asocia a una incapacidad hereditaria para formar somatomedina C, factor crítico para la estimulación del crecimiento por parte de la GH.

**Tratamiento con hormona del crecimiento humana.** Las hormonas del crecimiento varían mucho de una especie animal a otra, por lo que cada una estimula el crecimiento tan sólo de una especie o, en todo caso, de especies muy parecidas. Por esta razón, la hormona del crecimiento extraída de animales inferiores (excepto quizá de los primates) no resulta eficaz para los seres humanos. Por consiguiente, la hormona del crecimiento extraída de los seres humanos recibe el nombre de *hormona del crecimiento humana* para distinguirla de las demás.

En el pasado, resultaba muy complicado obtener cantidades suficientes de hormona del crecimiento humana para tratar a los pacientes con déficit de GH, excepto en condiciones experimentales, pues era necesario extraerla de la glándula hipofisaria humana. No obstante, en la actualidad es posible sintetizarla a partir de la bacteria *Escherichia coli* gracias a la aplicación exitosa de la tecnología del ADN recombinante. Por consiguiente, ya se dispone de cantidades suficientes de esta hormona para utilizarla con fines terapéuticos. Los enanos con déficit puro de GH podrán recuperarse por completo si reciben tratamiento en las primeras etapas de la vida. Asimismo, la hormona del crecimiento humana quizá resulte beneficiosa para otros trastornos metabólicos, gracias a sus diversas funciones metabólicas.

**Insuficiencia panhipofisaria del adulto.** La insuficiencia hipofisaria que aparece por primera vez en la edad adulta se debe con frecuencia a una de estas tres anomalías comunes. Dos enfermedades tumorales, un craneofaringioma o un tumor cromóforo que comprime la hipófisis hasta producir una destrucción prácticamente total de las células adenohipofisarias funcionantes, o una trombosis de los vasos sanguíneos de la hipófisis. En concreto, esta última anomalía ocurre en ocasiones cuando una puerpera sufre un shock circulatorio tras el parto.

Los efectos de la insuficiencia panhipofisaria del adulto consisten en: 1) hipotiroidismo; 2) menor producción de glucocorticoides por las glándulas suprarrenales, y 3) desaparición de la secreción de hormonas gonadotrópicas, con la consiguiente ausencia de función sexual. Así pues, el cuadro es el de una persona letárgica (debido a la ausencia de hormonas tiroideas) que engorda (porque las hormonas tiroideas, corticoadrenales, adenocorticotropas y del crecimiento no movilizan los lípidos) y que ha perdido todas las funciones sexuales. La enfermedad puede tratarse de forma satisfactoria, excepto las anomalías de la función sexual, administrando hormonas corticoadrenales y tiroideas.

**Gigantismo.** En ocasiones, las células acidófilas de la glándula adenohipofisaria productoras de hormona del crecimiento se tornan hiperactivas y a veces llegan a originarse tumores acidófilos en la glándula. Como resultado, se sintetizan grandes cantidades de hormona del crecimiento. Todos los tejidos del organismo crecen con rapidez, incluidos los huesos. Si la enfermedad aparece antes de la adolescencia, es decir, antes de que las epífisis de los huesos largos se fusionen a las diáfisis, la persona crecerá hasta convertirse en un gigante de 2,5 m.

De ordinario, los gigantes sufren *hiperglucemia* y las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans del páncreas tienden a degenerar, pues experimentan un proceso de hiperactividad secundario a la hiperglucemia. Por consiguiente, el 10% de los gigantes desarrolla en algún momento una *diabetes mellitus* plenamente establecida.

Con el tiempo y en ausencia de tratamiento, casi todos los pacientes evolucionan hacia el panhipopituitarismo, pues el gigantismo se debe a menudo a un tumor de la hipófisis que crece hasta destruir la glándula. Este déficit general de hormonas hipofisarias suele causar la muerte al principio de la edad adulta. No obstante, una vez diagnosticado el proceso, muchas veces es posible bloquear sus efectos extirpando el tumor mediante microcirugía o con radiación de la glándula hipófisis.

**Acromegalia.** Cuando el tumor acidófilo aparece después de la adolescencia, es decir, cuando las epífisis de los huesos largos se han soldado ya con las diáfisis y todo crecimiento posterior es imposible, los huesos aumentarán de grosor, al igual que los tejidos blandos. Esta enfermedad, ilustrada en la figura 75-8, se



Figura 75-8 Paciente con acromegalia.



denomina *acromegalia*. El aumento de tamaño es especialmente notable en los huesos de las manos y los pies y en los *huesos membranosos*, como los del cráneo, la nariz, las protuberancias frontales, los bordes supraorbitarios, el maxilar inferior y porciones de las vértebras, ya que su crecimiento no se interrumpe en la adolescencia. Por tanto, el maxilar inferior se proyecta hacia delante (a veces más de 1 cm) y la frente también se adelanta, por el desarrollo excesivo de los bordes supraorbitarios, el tamaño de la nariz llega a duplicarse, se precisan unos zapatos del número 48 o incluso superior y el grosor de los dedos aumenta en extremo, de forma que las manos alcanzan un tamaño dos veces superior al normal. Además de estos efectos, las lesiones vertebrales provocan la aparición de una joroba, denominada en la clínica *cifosis*. Por último, muchos tejidos blandos, como la lengua, el hígado y en especial los riñones, aumentan mucho de tamaño.

**Posible efecto de la menor secreción de la hormona del crecimiento en el envejecimiento**

El proceso del envejecimiento se acelera en las personas que pierden la capacidad de secretar hormona del crecimiento. Por ejemplo, una persona de 50 años que lleve varios años sin producir hormona del crecimiento probablemente tendrá el aspecto de una de 65. El envejecimiento parece ser el resultado sobre todo de un menor depósito de proteínas en casi todos los tejidos del organismo y de un mayor almacenamiento de grasa en su lugar. Los efectos físicos y fisiológicos consisten en una piel muy arrugada, deterioro del funcionamiento de algunos órganos y pérdida de masa y de fuerza muscular.

Con el envejecimiento, la concentración plasmática media de hormona del crecimiento en las personas sanas sigue este curso:

	ng/ml
5-20 años	6
20-40 años	3
40-70 años	1,6

Así pues, resulta muy posible que algunos de los efectos del envejecimiento normal se deban al descenso de la secreción de hormona del crecimiento. De hecho, en algunos estudios de tratamiento con esta hormona en personas de edad madura se han observado tres efectos beneficiosos: 1) mayor depósito de proteínas en el organismo, en especial en los músculos; 2) disminución de los depósitos de grasa, y 3) sensación de mayor energía. Sin embargo, otros estudios han demostrado que el tratamiento de pacientes de edad avanzada con hormona del crecimiento recombinante puede producir varios efectos secundarios no deseados como resistencia a la insulina y diabetes, edema, síndrome del túnel del carpo y artralgias (dolor articular). Por tanto, en general no se recomienda el tratamiento con hormona del crecimiento recombinante en pacientes sanos de edad avanzada con función endocrina normal.

**La neurohipófisis y su relación con el hipotálamo**

La *neurohipófisis*, conocida también como *hipófisis posterior* o *lóbulo posterior de la hipófisis*, se compone sobre todo de células similares a las gliales, denominadas *pituiticos*. Estas células no secretan hormonas, sino que constituyen meras estructuras de sostén para un gran número de *fibras*

*nerviosas terminales* y de *terminaciones nerviosas* de las vías procedentes de los *núcleos supraóptico* y *paraventricular* del hipotálamo, como se muestra en la figura 75-9. Estas vías acceden a la neurohipófisis a través del *tallo hipofisario*. Las terminaciones nerviosas son nódulos bulbosos provistos de numerosos gránulos secretores. Estas terminaciones reposan sobre la superficie de los capilares, hacia los que secretan dos hormonas neurohipofisarias: 1) *hormona antidiurética* (ADH), llamada también *vasopresina*, y 2) *oxitocina*.

Si se secciona el tallo hipofisario por encima de la hipófisis pero se mantiene intacto todo el hipotálamo, la secreción de hormonas neurohipofisarias disminuirá de forma transitoria y unos días después recuperará la normalidad; las hormonas se secretan entonces por las terminaciones seccionadas de las fibras del hipotálamo y no por las que se encuentran en la neurohipófisis. Este efecto obedece a que las hormonas se sintetizan inicialmente en los cuerpos celulares de los núcleos supraóptico y paraventricular y después se transportan en combinación con proteínas «transportadoras», denominadas *neurofisinas*, a las terminaciones nerviosas de la neurohipófisis, a las que tardan varios días en llegar.

La *ADH* se forma principalmente en el *núcleo supraóptico*, mientras que la *oxitocina* se forma sobre todo en el *paraventricular*. Cada uno de estos núcleos puede sintetizar, además de su hormona correspondiente, hasta una sexta parte de la otra.

Cuando se transmiten los impulsos nerviosos a lo largo de las fibras desde los núcleos supraóptico o paraventricular, los gránulos secretores de las terminaciones nerviosas liberan de inmediato la hormona, mediante un proceso de secreción habitual conocido como *exocitosis*, y aquella penetra en los capilares adyacentes. La neurofisina y la hormona del crecimiento se secretan a la vez, pero dado que su unión es laxa, la hormona se separa con gran rapidez. Tras abandonar las terminaciones nerviosas, la neurofisina no ejerce función conocida alguna.

**Estructuras químicas de la hormona antidiurética y la oxitocina.** La oxitocina y la ADH (vasopresina) son polipéptidos de nueve aminoácidos cada uno, con las secuencias siguientes:  
**Vasopresina:** Cis-Tir-Fen-Gln-Asn-Cis-Pro-Arg-GliNH<sub>2</sub>  
**Oxitocina:** Cis-Tir-Ile-Gln-Asn-Cis-Pro-Leu-GliNH<sub>2</sub>

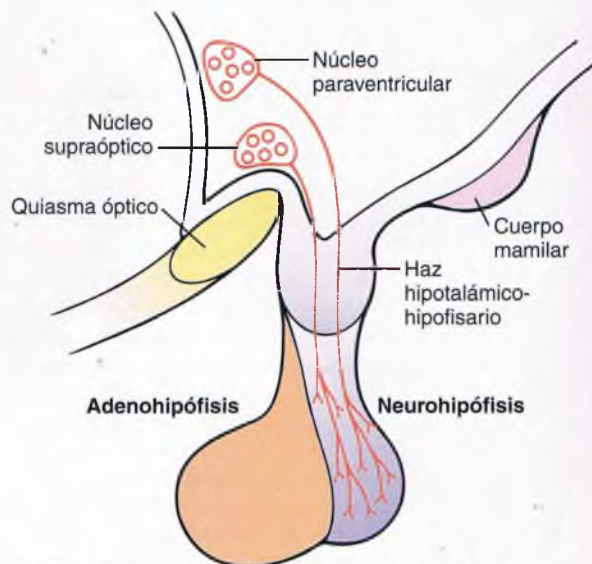


Figura 75-9 Control hipotalámico de la adenohipófisis.



Obsérvese que estas dos hormonas son prácticamente idénticas, salvo porque la vasopresina contiene fenilalanina y arginina, en lugar de isoleucina y leucina. La similitud de ambas moléculas explica la semejanza de sus funciones.

### Funciones fisiológicas de la hormona antidiurética

La inyección de cantidades minúsculas de ADH (de tan sólo 2 ng) reduce la excreción renal de agua (antidiuresis). Este efecto antidiurético se estudió con detalle en el capítulo 28. En pocas palabras, si no existe ADH, los túbulos y conductos colectores serán prácticamente impermeables al agua, lo que evitará su reabsorción e inducirá una pérdida extrema de líquido en la orina, que estará muy diluida. Por el contrario, en presencia de ADH, aumenta en gran medida la permeabilidad de los conductos y túbulos colectores, por lo que casi toda el agua se reabsorbe a medida que el líquido tubular atraviesa estos conductos, haciendo que el organismo conserve el agua y produzca una orina muy concentrada.

No se conoce por completo el mecanismo exacto por el que la ADH incrementa la permeabilidad de los túbulos colectores. Sin la hormona, las membranas luminales de las células epiteliales de los túbulos son prácticamente impermeables al agua. No obstante, en el interior de la membrana celular existe un gran número de vesículas especiales que contienen poros muy permeables al agua denominados *acuaporinas*. Cuando la ADH actúa en la célula, se combina primero con los receptores de membrana que activan a la adenilato ciclasa e inducen la formación de AMPc en el citoplasma de las células tubulares. Esto, a su vez, provoca la fosforilación de los elementos contenidos en las vesículas especiales, lo que determina la inserción de dichas vesículas en las membranas celulares apicales y proporciona así numerosas zonas muy permeables al agua. Todo este proceso dura entre 5 y 10 min. Después, en ausencia de ADH, todo el proceso se invierte en otros 5 a 10 min. Así pues, con este proceso se consiguen de forma temporal muchos poros nuevos que permiten la difusión libre del agua del líquido tubular al líquido intestinal tras atravesar las células epiteliales tubulares. El agua se absorbe entonces de los túbulos y los conductos colectores mediante ósmosis, como se explicó en el capítulo 28, en el que se abordó el mecanismo renal de la concentración urinaria.

### Regulación de la producción de hormona antidiurética

**El aumento de la osmolalidad del líquido extracelular estimula la secreción de hormona antidiurética.** Cuando se inyecta una solución concentrada de electrolitos en la arteria que riega el hipotálamo, las neuronas ADH de los núcleos supraóptico y paraventricular transmiten de inmediato impulsos a la neurohipófisis para que libere gran cantidad de ADH a la sangre circulante; de esta forma, la secreción de la hormona aumenta, a veces incluso hasta 20 veces por encima de los valores normales. Por el contrario, la inyección de una solución diluida en esta arteria interrumpe los impulsos y, por consiguiente, la secreción de ADH. Así pues, la concentración de ADH en los líquidos corporales puede pasar de ser escasa a elevada (o viceversa) en tan sólo unos minutos.

En el hipotálamo o en sus proximidades existen receptores hormonales modificados denominados *osmorreceptores*. Cuando el líquido extracelular se concentra en exceso, sale

de la célula osmorreceptora mediante ósmosis, el tamaño celular disminuye y se desencadenan las señales nerviosas adecuadas en el hipotálamo para secretar más ADH. Por el contrario, cuando el líquido extracelular se diluye en exceso, el agua se mueve mediante ósmosis en la dirección opuesta, hacia el interior de las células, y amortigua la señal para la secreción de ADH. Aunque algunos investigadores opinan que estos osmorreceptores se localizan en el propio hipotálamo (posiblemente en el núcleo supraóptico), otros creen que se hallan en el *órgano vasculoso*, una estructura muy vascularizada de la pared anteroventral del tercer ventrículo.

Cualquiera que sea el mecanismo, los líquidos corporales concentrados estimulan la actividad del núcleo supraóptico, mientras que los diluidos la inhiben. Por tanto, se dispone de un sistema de control por retroalimentación para regular la presión osmótica total de los líquidos del cuerpo.

En el capítulo 28 se estudió con más detalle el control de la secreción de ADH y la acción de la ADH en el control de la función renal y la osmolalidad de los líquidos corporales.

### Un volumen sanguíneo y una presión arterial bajos estimulan la secreción de ADH: efectos vasoconstrictores de la ADH

Cuando las concentraciones sanguíneas de ADH caen, la conservación renal de agua aumenta, mientras que cuando son elevadas, ejercen un potente efecto y contraen todas las arteriolas del organismo, con el consiguiente ascenso de la presión arterial. Por esta razón, la ADH recibe también el nombre de *vasopresina*.

Uno de los estímulos que intensifican la secreción de ADH consiste en la disminución del volumen sanguíneo; este efecto resulta especialmente llamativo cuando el volumen sanguíneo desciende en un 15 a un 25% o más; en estas condiciones, la secreción de la hormona llega a aumentar hasta 50 veces por encima de su valor normal. La causa de este proceso se explicará a continuación.

Las aurículas poseen receptores de distensión que se excitan cuando el llenado es excesivo. Una vez excitados, estos receptores envían señales al encéfalo para inhibir la secreción de ADH. Por el contrario, si no se excitan porque el llenado es escaso, se producirá el efecto contrario: la secreción de ADH se incrementará enormemente. La disminución de la distensión de los barorreceptores de las regiones carotídea, aórtica y pulmonar también favorece la secreción de ADH. Véanse en el capítulo 28 otros detalles sobre este mecanismo de retroalimentación volumen sanguíneo-presión.

### Oxitocina

**La oxitocina produce la contracción del útero gestante.** Como indica su nombre, la hormona *oxitocina* estimula con fuerza la contracción del útero en el embarazo, en especial al final de la gestación. Por consiguiente, muchos tocólogos piensan que esta hormona es la responsable, al menos en parte, de la inducción del parto. Esta opinión está respaldada por los siguientes hechos: 1) cuando se secciona la hipófisis de la hembra preñada, la duración del período de dilatación aumenta mucho, lo que indica un posible efecto de la oxitocina durante el parto; 2) la concentración plasmática de oxitocina asciende durante el parto, en especial en la

última fase; 3) la estimulación del cuello uterino de la hembra preñada desencadena señales nerviosas que pasan al hipotálamo e incrementan la secreción de oxitocina. Estos efectos y este posible mecanismo que facilita el nacimiento se estudian con más detalle en el capítulo 82.

**La oxitocina estimula la expulsión de leche por las mamas.** La oxitocina también desempeña una función esencial en la lactancia; se conocen más detalles acerca de esta función que de la relacionada con el nacimiento. Durante la lactancia, induce la expresión de leche desde los alvéolos hasta los conductos mamarios, de forma que el hijo pueda extraerla mamando.

El mecanismo es el siguiente: el estímulo de succión en el pezón mamario desencadena la transmisión de señales a través de nervios sensitivos a las neuronas secretoras de oxitocina de los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo, haciendo que la neurohipófisis libere la hormona. A continuación, la oxitocina llega por la sangre hasta las mamas, donde induce la contracción de las *células mioepiteliales* que rodean y forman un entramado alrededor de los alvéolos de las glándulas mamarias. Menos de 1 min después de comenzar la succión, comienza a fluir la leche. Este mecanismo se denomina *chorro de leche* o *expulsión de leche* y se comentará con más detalle en el capítulo 82, en relación con la fisiología de la lactancia.

## Bibliografía

Antunes-Rodríguez J, de Castro M, Elias LL et al: Neuroendocrine control of body fluid metabolism, *Physiol Rev* 84:169, 2004.  
 Boone M, Deen PM: Physiology and pathophysiology of the vasopressin-regulated renal water reabsorption, *Pflügers Arch* 456:1005, 2008.  
 Burbach JP, Luckman SM, Murphy D et al: Gene regulation in the magnocellular hypothalamo-neurohypophysial system, *Physiol Rev* 81:1197, 2001.

Chiamolera MI, Wondisford FE: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism, *Endocrinology* 150:1091, 2009.  
 Dattani M, Preece M: Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment, *Lancet* 363:1977, 2004.  
 Donaldson ZR, Young LJ: Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality, *Science* 322:900, 2008.  
 Dunger DB: Determinants of short stature and the response to growth hormone therapy, *Horm Res* 71(Suppl 2):2, 2009.  
 Eugster EA, Pescovitz OH: Gigantism, *J Clin Endocrinol Metab* 84:4379, 1999.  
 Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A et al: Prolactin: structure, function, and regulation of secretion, *Physiol Rev* 80:1523, 2000.  
 Gimpl G, Fahrenholz F: The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation, *Physiol Rev* 81:629, 2001.  
 Lohmeier TE: Neurohypophysial hormones. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 285:R715, 2003.  
 McEwen BS: Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain, *Physiol Rev* 87:873, 2007.  
 Melmed S: Acromegaly pathogenesis and treatment, *J Clin Invest* 119:3189, 2009.  
 Møller N, Jørgensen JO: Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects, *Endocr Rev* 30:152, 2009.  
 Nielsen S, Frokiaer J, Marples D et al: Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine, *Physiol Rev* 82:205, 2002.  
 Ohlsson C, Mohan S, Sjögren K et al: The role of liver-derived insulin-like growth factor-I, *Endocr Rev* 30:494, 2009.  
 Rosenfeld RG: The future of research into growth hormone responsiveness, *Horm Res* 71(Suppl 2):71, 2009.  
 Rosenfeld RG, Hwa V: The growth hormone cascade and its role in mammalian growth, *Horm Res* 71(Suppl 2):36, 2009.  
 Schrier RW: Vasopressin and aquaporin 2 in clinical disorders of water homeostasis, *Semin Nephrol* 28:289, 2008.  
 Stricker EM, Sved AF: Controls of vasopressin secretion and thirst: similarities and dissimilarities in signals, *Physiol Behav* 77:731, 2002.  
 Zhu X, Gleiberman AS, Rosenfeld MG: Molecular physiology of pituitary development: signaling and transcriptional networks, *Physiol Rev* 87:933, 2007.



## Hormonas metabólicas tiroideas



La glándula tiroides, situada justo por debajo de la laringe y a ambos lados y por delante de la tráquea, es una de las glándulas endocrinas más grandes, con un peso que oscila entre 15 y 20 g en los adultos sanos. El

tiroides secreta dos hormonas importantes, la *tiroxina* y la *triyodotironina*, conocidas a menudo como  $T_4$  y  $T_3$ , respectivamente. Ambas inducen un notable aumento del metabolismo del organismo. La ausencia completa de secreción tiroidea provoca con frecuencia descensos metabólicos de hasta un 40-50% inferiores al valor normal, mientras que la secreción excesiva incrementa el metabolismo en hasta el 60-100% por encima de lo normal. La secreción tiroidea está controlada por la *tirotropina* (TSH), secretada por la adenohipófisis.

La glándula tiroides secreta, además, *calcitonina*, una hormona importante para el metabolismo del calcio que se estudiará con detalle en el capítulo 79.

En este capítulo se expondrán la formación y la secreción de las hormonas tiroideas, sus funciones en el esquema metabólico del organismo y la regulación de su secreción.

### Síntesis y secreción de las hormonas metabólicas tiroideas

Alrededor del 93% de las hormonas con actividad metabólica secretadas por la glándula tiroides corresponde a *tiroxina* y el 7% restante, a *triyodotironina*. No obstante, con el tiempo, casi toda la tiroxina se convierte en triyodotironina en los tejidos, por lo que ambas desempeñan funciones importantes. Estas funciones son cualitativamente similares, aunque difieren en la rapidez y la intensidad de la acción. La triyodotironina es unas cuatro veces más potente que la tiroxina, si bien se detecta una cantidad mucho menor en la sangre y su duración es más breve.

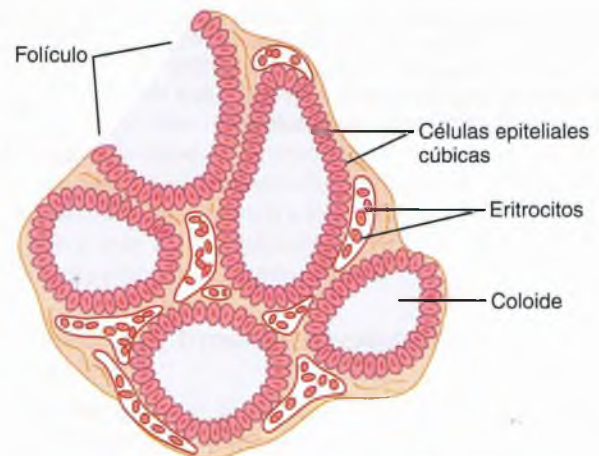
**Anatomía fisiológica de la glándula tiroides.** Como se muestra en la figura 76-1, la glándula tiroides se compone de un elevado número de *foliculos* cerrados (100 a 300  $\mu\text{m}$  de diámetro), repletos de una sustancia secretora denominada *coloide* y revestidos por *células epiteliales cúbicas* que

secretan a la luz de los foliculos. El componente principal del coloide es una gluco proteína de gran tamaño, la *tiroglobulina*, cuya molécula contiene las hormonas tiroideas. Cuando la secreción se encuentra en los foliculos, la sangre debe absorberla de nuevo a través del epitelio folicular para que pueda actuar en el organismo. El flujo sanguíneo por minuto de la glándula tiroides equivale a unas cinco veces su peso, lo que supone un aporte sanguíneo comparable al de cualquier otra región del organismo, con la posible excepción de la corteza suprarrenal.

### El yoduro es necesario para la formación de tiroxina

Para formar una cantidad normal de tiroxina se precisan *al año* unos 50 mg de yodo (ingerido en forma de yoduros) o el equivalente a *1 mg/semana*. Para impedir la deficiencia de yodo, se añade una parte de yoduro sódico por cada 100.000 partes de cloruro sódico a la sal de mesa común.

**Destino de los yoduros ingeridos.** Los yoduros ingeridos por vía oral se absorben desde el tubo digestivo hasta la sangre de la misma forma que los cloruros. En condiciones normales, la mayor parte se excreta con rapidez por vía renal, pero siempre después de que las células tiroideas hayan retirado selectivamente una quinta parte de la sangre circulante y la hayan empleado en la síntesis de las hormonas tiroideas.



**Figura 76-1** Aspecto microscópico de la glándula tiroides, que muestra la secreción de tiroglobulina hacia los foliculos.

### Bomba de yoduro: el simportador del yoduro de sodio (atrapamiento de yoduro)

La primera etapa de la formación de las hormonas tiroideas, ilustrada en la figura 76-2, consiste en el transporte de los yoduros desde la sangre hasta las células y los folículos de la glándula tiroidea. La membrana basal de estas células posee la capacidad específica de bombear de forma activa el yoduro al interior celular. Esto se consigue mediante la acción de un *simportador del yoduro de sodio* (NIS), que cotransporta el ion yoduro a lo largo de dos iones sodio a través de la membrana basolateral (plasma) a la célula. La energía para el transporte del yoduro en contra de un gradiente de concentración proviene de la bomba de sodio-potasio ATPasa, que bombea sodio al exterior de la célula, con lo que establece una baja concentración de sodio intracelular y un gradiente para facilitar la difusión de sodio en la célula.

El proceso de concentración de yoduro en la célula se denomina *atrapamiento de yoduro*. En una glándula normal, la bomba de yoduro concentra esta sustancia hasta que su concentración supera en 30 veces la de la sangre. Cuando la glándula tiroidea alcanza su máxima actividad, la relación entre ambas concentraciones puede elevarse hasta 250 veces. El atrapamiento de yoduro por la glándula tiroidea depende de diversos factores, el más importante de los cuales es la concentración de TSH; esta hormona estimula la actividad de la bomba de yoduro en las células tiroideas, mientras que la hipofisectomía la disminuye.

El yoduro es transportado fuera de las células tiroideas a través de la membrana apical hacia el folículo por una molécula de contratransporte de cloruro-yoduro denominada *pendrina*. Las células epiteliales tiroideas secretan también en el folículo tiroglobulina que contiene aminoácidos de tirosina a los que se unirán los iones yoduro, tal como se expone en el siguiente apartado.

### Tiroglobulina y química de la formación de tiroxina y triyodotironina

Formación y secreción de tiroglobulina por las células tiroideas. Las células tiroideas constituyen un ejemplo

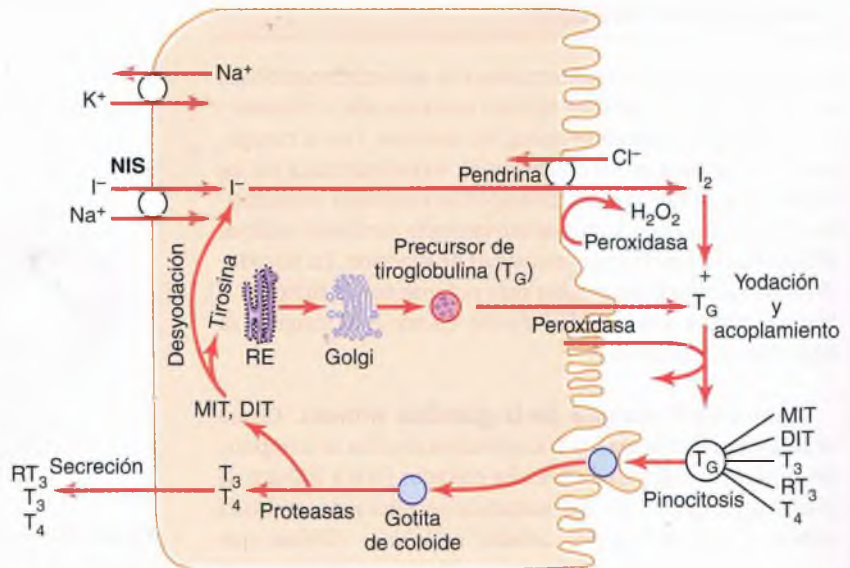
típico de células glandulares secretoras de proteínas, como demuestra la figura 76-2. El retículo endoplásmico y el aparato de Golgi sintetizan y secretan hacia los folículos una gran molécula glucoproteica denominada *tiroglobulina*, con un peso molecular aproximado de 335.000.

Cada molécula de tiroglobulina contiene unas 70 moléculas del aminoácido tirosina, que es el sustrato principal que se combina con el yodo para dar lugar a las hormonas tiroideas. Así pues, las hormonas tiroideas se forman *dentro* de la molécula de tiroglobulina. Es decir, la tiroxina y la triyodotironina formadas a partir de los aminoácidos tirosina constituyen una parte de la molécula de tiroglobulina durante la síntesis de las hormonas tiroideas y también después, cuando se almacenan en el coloide de los folículos.

**Oxidación del ion yoduro.** El primer paso crítico para la formación de las hormonas tiroideas consiste en la conversión de los iones yoduro en una *forma oxidada del yodo*, bien en yodo nascente ( $I^0$ ), bien en  $I_3^-$ , que luego puede combinarse directamente con el aminoácido tirosina. La oxidación del yodo depende de la enzima *peroxidasa* y su *peróxido de hidrógeno* acompañante, que constituyen un potente sistema capaz de oxidar los yoduros. La peroxidasa se encuentra en la membrana apical de la célula o unida a ella, proporcionando así el yodo oxidado justo en el lugar de la célula donde la molécula de tiroglobulina abandona el aparato de Golgi y atraviesa la membrana celular hasta el coloide almacenado en la glándula tiroidea. Cuando el sistema de la peroxidasa se bloquea o en los casos de ausencia congénita, la velocidad de formación de hormonas tiroideas disminuye hasta cero.

**Yodación de la tirosina y formación de las hormonas tiroideas: «organificación» de la tiroglobulina.** La unión del yodo a la molécula de tiroglobulina recibe el nombre de *organificación* de la tiroglobulina. El yodo oxidado (incluso en forma molecular) se une directamente, aunque con lentitud, al aminoácido tirosina. No obstante, en las células tiroideas el yodo oxidado se asocia a la enzima tiroidea peroxidasa (v. fig. 76-2), que hace que el proceso tenga lugar en segundos o minutos. Por consiguiente, a medida que la

**Figura 76-2** Mecanismos de las células tiroideas para el transporte de yodo, la formación de tiroxina y de triyodotironina y la liberación de estas hacia la sangre. DIT, diyodotirosina; MIT, monoyodotirosina; NIS, simportador de yoduro de sodio; RT<sub>3</sub>, triyodotironina inversa; T<sub>3</sub>, triyodotironina; T<sub>4</sub>, tiroxina; T<sub>G</sub>, tiroglobulina.





tiroglobulina se libera del aparato de Golgi o se secreta al folículo a través de la membrana apical de la célula, el yodo se fija a alrededor de la sexta parte de las tirosinas contenidas en la molécula de tiroglobulina.

En la figura 76-3 se muestran las etapas sucesivas de la yodación de la tirosina y la formación final de las dos hormonas tiroideas básicas: la tiroxina y la triyodotironina. La tirosina se yoda primero a *monoyodotirosina* y después a *diyodotirosina*. A continuación, en los siguientes minutos, horas o incluso días, números crecientes de residuos de yodotirosina se *acoplan* entre sí.

El principal producto hormonal de la reacción de acoplamiento es la molécula *tiroxina* ( $T_4$ ), que se forma cuando se unen dos moléculas de diyodotirosina; la tirosina forma parte aún de la molécula de tiroglobulina. En otras ocasiones, una molécula de monoyodotirosina se une con una de diyodotirosina para formar *triyodotironina* ( $T_3$ ), que representa alrededor de la quinceava parte del total final de hormonas. Se forman pequeñas cantidades de  $T_3$  *inversa* ( $RT_3$ ) mediante acoplamiento de diyodotirosina con monoyodotirosina, aunque la  $RT_3$  no parece tener importancia funcional en los seres humanos.

**Almacenamiento de la tiroglobulina.** La glándula tiroidea es la única glándula endocrina que posee la capaci-

dad de almacenar grandes cantidades de hormona. Una vez finalizada la síntesis de las hormonas tiroideas, cada molécula de tiroglobulina contiene hasta 30 moléculas de tiroxina y algunas de triyodotironina. De esta forma, los folículos pueden almacenar una cantidad de hormona tiroidea suficiente para cubrir las necesidades normales del organismo durante dos o tres meses. Por consiguiente, cuando cesa la síntesis de hormona tiroidea, los efectos fisiológicos de la deficiencia tardan varios meses en aparecer.

**Liberación de tiroxina y triyodotironina del tiroides**

La tiroglobulina no se libera a la sangre circulante en cantidades mensurables, sino que es preciso, en primer lugar, que la tiroxina y triyodotironina se escindan de la molécula de tiroglobulina; a continuación, ambas se secretan en forma libre. Este proceso tiene lugar por el siguiente mecanismo: la superficie apical de las células tiroideas emite extensiones en forma de pseudópodos que rodean a pequeñas porciones del coloide, constituyendo *vesículas de pinocitosis*, que alcanzan la punta de la célula tiroidea. A continuación, los *lisosomas* del citoplasma celular se funden de inmediato con estas vesículas y forman otras vesículas digestivas que contienen enzimas procedentes de los lisosomas mezcladas con el coloide. Varias enzimas *proteinasas* digieren las moléculas de tiroglobulina y liberan la tiroxina y la triyodotironina. Estas difunden entonces a través de la base de la célula tiroidea, hacia los capilares circundantes, y de este modo pasan a la sangre.

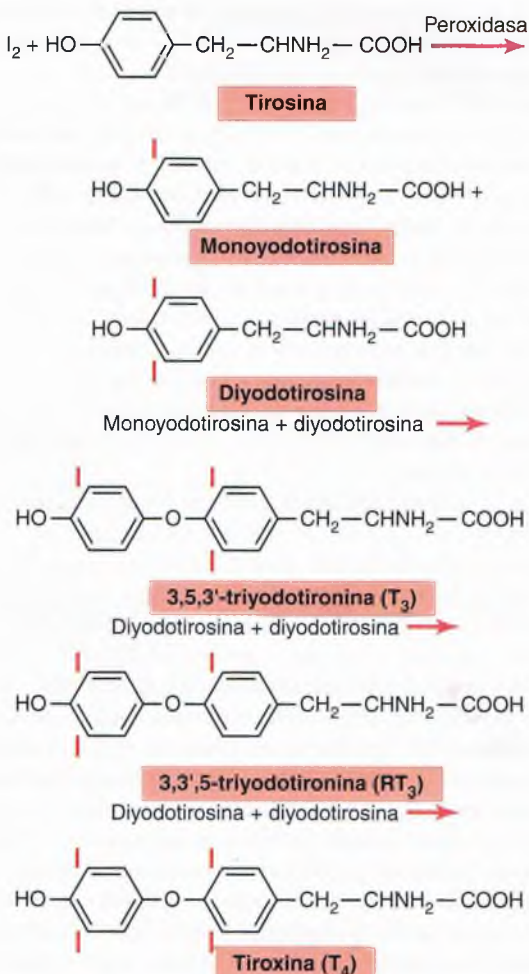
Alrededor de las tres cuartas partes de la tirosina yodada en la tiroglobulina nunca se convierten en hormona tiroidea, sino que permanecen como monoyodotirosina y diyodotirosina. Durante la digestión de la molécula de tiroglobulina que da lugar a la liberación de tiroxina y triyodotironina, estas tiroxinas yodadas también se liberan de las moléculas de tiroglobulina. Sin embargo, no se secretan hacia la sangre, sino que el yodo que contienen se separa por acción de una *enzima desyodasa*, que recupera todo este yodo para que la glándula lo recicle y forme nuevas hormonas tiroideas. En la ausencia congénita de esta enzima desyodasa, muchos de los afectados sufren un déficit de yodo que se debe al fracaso de este proceso de reciclaje.

**Secreción diaria de tiroxina y de triyodotironina.**

En condiciones normales, alrededor del 93% de la hormona tiroidea liberada por la glándula tiroidea corresponde a tiroxina y sólo el 7% es triyodotironina. No obstante, en los días siguientes, la mitad de la tiroxina se desyoda con lentitud y forma más triyodotironina. Por consiguiente, la hormona liberada en última instancia a los tejidos y empleada por ellos es sobre todo la triyodotironina y, en concreto, se generan unos 35 µg de triyodotironina diarios.

**Transporte de tiroxina y triyodotironina a los tejidos**

La tiroxina y la triyodotironina están unidas a *proteínas plasmáticas*. Cuando acceden a la sangre, más del 99% de la tiroxina y la triyodotironina se combina de inmediato con diversas proteínas plasmáticas,



© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Figura 76-3** Química de la formación de tiroxina y triyodotironina.

todas ellas sintetizadas por el hígado. Estas proteínas son, ante todo, la *globulina fijadora de la tiroxina* y, en menor medida, la *prealbúmina* y la *albúmina fijadora de la tiroxina*.

La tiroxina y la triyodotironina se liberan lentamente a las células de los tejidos. Debido a la gran afinidad de las proteínas de unión plasmáticas por las hormonas tiroideas, estas sustancias, en concreto la tiroxina, se liberan con lentitud a las células de los tejidos. La mitad de la tiroxina presente en la sangre se libera a las células de los tejidos cada 6 días aproximadamente, mientras que la mitad de la triyodotironina, dada su menor afinidad, tarda un día en llegar a las células.

Al entrar en las células, la tiroxina y la triyodotironina se unen de nuevo a las proteínas intracelulares, aunque la tiroxina lo hace con mayor fuerza que la triyodotironina. Por consiguiente, vuelven a almacenarse, aunque esta vez en las propias células diana, y se utilizan con lentitud a lo largo de períodos de días o semanas.

**Comienzo lento y acción prolongada de las hormonas tiroideas.** Cuando se inyecta una cantidad elevada de tiroxina a una persona, no se percibe ningún efecto sobre el metabolismo durante 2 o 3 días, lo que demuestra la existencia de un período *prolongado de latencia* que precede a la actividad de la tiroxina. Cuando esta actividad comienza, luego aumenta de forma progresiva y alcanza su máximo valor en 10-12 días, como se ilustra en la figura 76-4, para descender después, con una semivida de unos 15 días. Parte de la actividad persiste entre 6 semanas y 2 meses.

Las acciones de la triyodotironina tienen lugar con una rapidez hasta cuatro veces mayor que las de la tiroxina; el período de latencia se acorta hasta 6-12 h y la actividad celular máxima se alcanza en 2 o 3 días.

Es probable que gran parte de la latencia y el período prolongado de acción de estas hormonas obedezca a su unión con las proteínas del plasma y de las células de los tejidos y a su lenta liberación. No obstante, como se verá más adelante, parte de este período de latencia se debe asimismo al modo en que estas hormonas llevan a cabo sus funciones en las propias células.

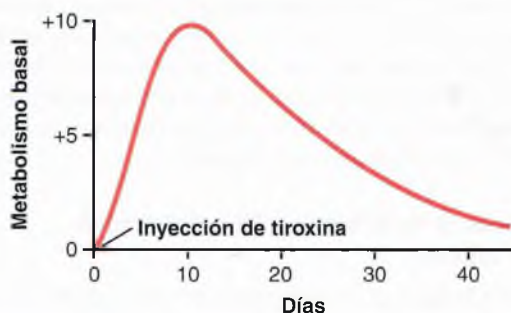


Figura 76-4 Efecto prolongado aproximado de una sola dosis alta de tiroxina sobre el metabolismo basal.

## Funciones fisiológicas de las hormonas tiroideas

### Las hormonas tiroideas aumentan la transcripción de una gran cantidad de genes

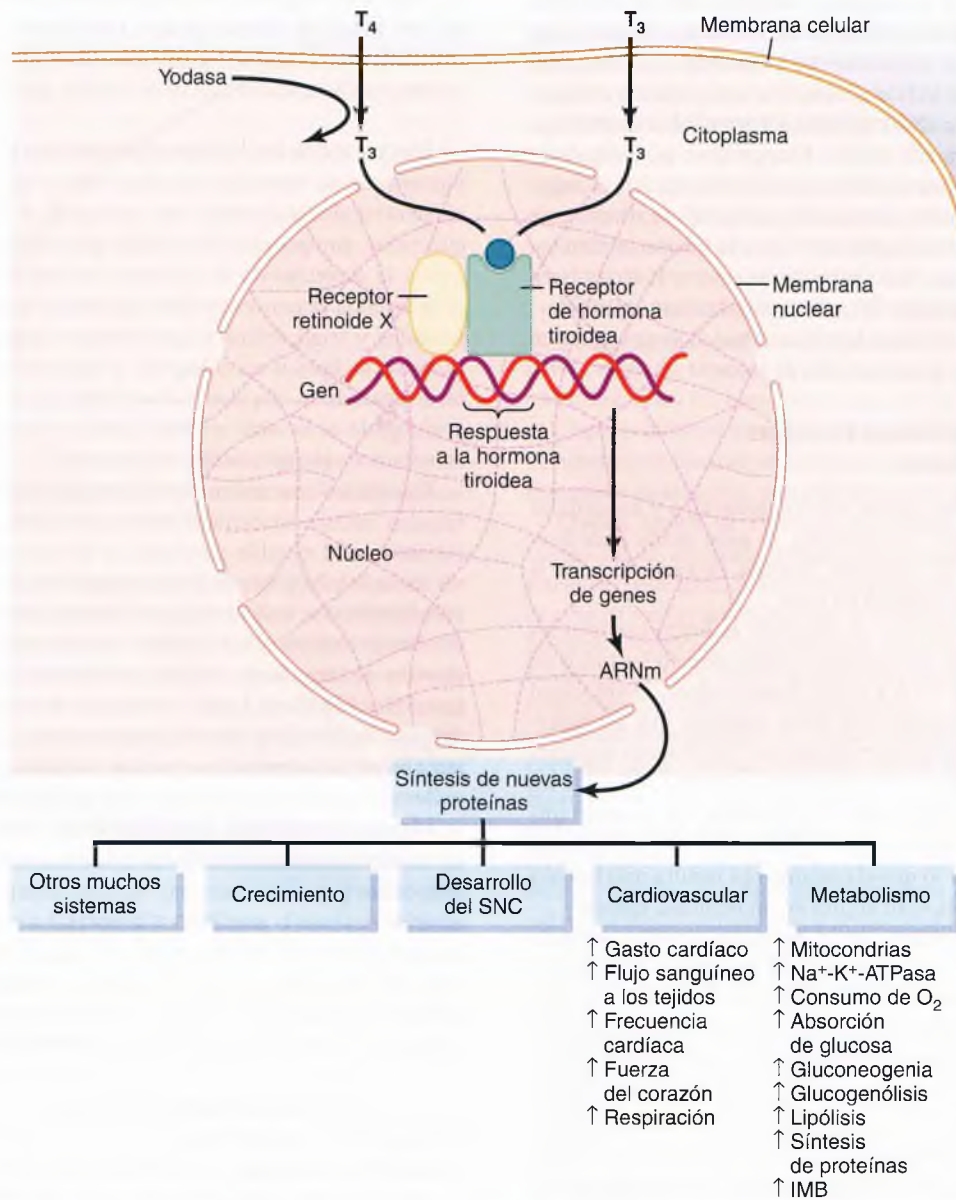
El efecto general de las hormonas tiroideas consiste en la activación de la transcripción nuclear de un gran número de genes (fig. 76-5). Por consiguiente, en casi todas las células del organismo se sintetiza una elevada proporción de enzimas proteicas, proteínas estructurales, proteínas transportadoras y otras sustancias. El resultado neto es un aumento generalizado de la actividad funcional de todo el organismo.

**Casi toda la tiroxina secretada por el tiroides se convierte en triyodotironina.** Antes de actuar sobre los genes e incrementar la transcripción genética, gran parte de la tiroxina liberada pierde un yoduro y se forma triyodotironina. Los receptores intracelulares de hormona tiroidea poseen una gran afinidad por la triyodotironina. Por consiguiente, alrededor del 90% de las moléculas de hormona tiroidea que se unen a los receptores es triyodotironina.

**Las hormonas tiroideas activan receptores nucleares.** Los receptores de hormona tiroidea se encuentran unidos a las cadenas genéticas de ADN o junto a ellas. El receptor suele formar un heterodímero con el *receptor retinoide X (RXR)* en los *elementos específicos de respuesta a la hormona tiroidea* del ADN. Al unirse a esta hormona, los receptores se activan e inician el proceso de transcripción. A continuación, se forma una cantidad elevada de ARN mensajero de distintos tipos, seguido en unos minutos u horas de la traducción del ARN en los ribosomas citoplásmicos, para formar cientos de proteínas intracelulares nuevas. No obstante, no todas las proteínas aumentan en un porcentaje similar; algunas lo hacen sólo en escasa medida y otras llegan a incrementarse hasta seis veces. Se cree que casi todas las acciones de la hormona tiroidea son consecuencia de las funciones enzimáticas y de otros tipos de acciones de estas nuevas proteínas.

Las hormonas tiroideas parecen tener también efectos celulares *no genómicos* que son independientes de sus efectos en la transcripción génica. Por ejemplo, algunos efectos de las hormonas tiroideas tienen lugar en cuestión de minutos, con demasiada rapidez para poder explicarse por los cambios en la síntesis proteica, y no se ven afectados por inhibidores de transcripción y traducción génica. Estas acciones se han descrito en varios tejidos, entre ellos el cardíaco y el hipofisario, así como en el tejido adiposo. Los sitios de acción de la hormona tiroidea no genómica parecen ser la membrana plasmática, el citoplasma y tal vez algunos orgánulos celulares como las mitocondrias. Algunas de las acciones no genómicas de la hormona tiroidea son la regulación de los canales iónicos y la fosforilación oxidativa y aparentemente implican la activación de mensajeros secundarios intracelulares como AMP cíclico o cascadas de señalización de proteína cinasa.





**Figura 76-5** Activación de las células efectoras por la hormona tiroidea. La tiroxina ( $T_4$ ) y la triyodotironina ( $T_3$ ) se difunden fácilmente a través de la membrana celular. Gran parte de la  $T_4$  pierde yodo y forma  $T_3$ , que actúa sobre el receptor de hormona tiroidea, uniéndose en forma de heterodímero a un receptor para el retinoide del elemento de respuesta a la hormona tiroidea del gen. Ello induce el aumento o la disminución de la transcripción de genes que rigen la formación de proteínas, que es la respuesta de la célula a la hormona tiroidea. Se muestran las acciones de la hormona tiroidea sobre las células de distintos sistemas. ARNm, ácido ribonucleico mensajero.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

### Las hormonas tiroideas aumentan la actividad metabólica celular

Las hormonas tiroideas incrementan las actividades metabólicas de casi todos los tejidos del organismo. El metabolismo basal se incrementa entre el 60 y el 100% por encima de su valor normal cuando las concentraciones hormonales son altas. La velocidad de utilización de los alimentos como fuente de energía se encuentra muy acelerada. Aunque la síntesis de proteínas aumenta, también lo hace el catabolismo proteico. La velocidad de crecimiento de las personas jóvenes experimenta una gran aceleración. Los procesos mentales se estimulan y las actividades de las demás glándulas endocrinas se potencian.

Las hormonas tiroideas incrementan el número y la actividad de las mitocondrias. Si se administra tiroxina o triyodotironina a un animal, las mitocondrias de casi todas las células de su organismo aumentarán de número y de tamaño. Es más, la superficie total de la membrana de las mitocondrias se incrementará de forma casi proporcional al aumento del metabolismo de todo el animal. Así pues, una de las funciones principales de la tiroxina podría consistir, simplemente, en multiplicar el número y la actividad de las mitocondrias, que a su vez inducirían la formación de trifosfato de adenosina (ATP), que estimula la función celular. Sin embargo, este incremento del número y de la actividad de las mitocondrias podría ser el resultado, además de la causa, de la mayor actividad de las células.

Las hormonas tiroideas facilitan el transporte activo de iones a través de la membrana celular. Una de las enzimas que aumentan en respuesta a la hormona tiroidea es la  $Na^+-K^+-ATPasa$ ; esta, a su vez, potencia el transporte de los iones sodio y potasio a través de la membrana celular de determinados tejidos. Este proceso requiere energía e incrementa la cantidad de calor producida por el organismo, por lo que se ha propuesto que quizá constituya uno de los mecanismos mediante los cuales la hormona tiroidea eleva el metabolismo. De hecho, la hormona tiroidea hace asimismo que las membranas de casi todas las células pierdan iones sodio, con lo que se activa el bombeo de sodio y se acrecienta aún más la producción de calor.

### Efecto de las hormonas tiroideas sobre el crecimiento

La hormona tiroidea ejerce efectos generales y específicos sobre el crecimiento. Por ejemplo, se sabe desde hace bastante tiempo que la hormona tiroidea es esencial para la metamorfosis del renacuajo en rana.

En la especie humana, el efecto de la hormona tiroidea sobre el crecimiento se manifiesta sobre todo en los niños en edad de desarrollo. En los niños hipotiroideos, la velocidad de crecimiento es mucho más lenta, mientras que los hipertiroideos a menudo experimentan un crecimiento esquelético excesivo, por lo que son bastante más altos de lo que les correspondería según su edad. No obstante, los huesos también maduran con mayor rapidez y las epífisis se cierran a una edad temprana, por lo que el crecimiento resulta más breve y la estatura final en la edad adulta es, en realidad, menor.

Un efecto importante de la hormona tiroidea consiste en el estímulo del crecimiento y del desarrollo del cerebro durante la vida fetal y en los primeros años de vida posnatal. Si el feto no posee cantidades suficientes de hormona tiroidea, el crecimiento y la maduración del cerebro antes y después del nacimiento se retrasarán y su tamaño será más pequeño de lo normal. Si no se aplica un tratamiento tiroideo específico en los primeros días o semanas de la vida, el niño que carece de glándula tiroidea presentará un retraso mental permanente. Este aspecto se expone con mayor detalle más adelante en este capítulo.

### Efectos de las hormonas tiroideas sobre mecanismos corporales específicos

**Estimulación del metabolismo de los hidratos de carbono.** La hormona tiroidea estimula casi todas las fases del metabolismo de los hidratos de carbono, entre ellos, la rápida captación de glucosa por las células, el aumento de la glucólisis, el incremento de la gluconeogénesis, una mayor absorción en el tubo digestivo e incluso una mayor secreción de insulina, con sus efectos secundarios sobre el metabolismo de los carbohidratos. Toda esta actividad obedece, probablemente, a la expansión general de las enzimas metabólicas celulares producida por la hormona tiroidea.

**Estimulación del metabolismo de los lípidos.** La hormona tiroidea también potencia casi todos los aspectos del metabolismo de los lípidos. En concreto, los lípidos se movilizan con rapidez del tejido adiposo, lo que disminuye

los depósitos de grasas del organismo en mayor medida que en casi todos los demás tejidos. Este factor incrementa asimismo la concentración plasmática de ácidos grasos libres y acelera considerablemente su oxidación por las células.

**Efecto sobre los lípidos plasmáticos y hepáticos.** El incremento de hormona tiroidea induce un descenso de la concentración plasmática de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos, aunque eleva los ácidos grasos libres. Por el contrario, la disminución de la secreción tiroidea aumenta en gran medida la concentración plasmática de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos y casi siempre origina un depósito excesivo de lípidos en el hígado. El gran aumento del colesterol plasmático circulante observado en el hipotiroidismo prolongado se asocia a menudo a una arteriosclerosis grave, estudiada en el capítulo 68.

Uno de los mecanismos mediante los cuales la hormona tiroidea reduce la concentración plasmática de colesterol consiste en el notable aumento de la secreción de colesterol hacia la bilis y su pérdida consiguiente por las heces. Un mecanismo que quizá explique la mayor secreción de colesterol es el siguiente: la hormona tiroidea induce un número elevado de receptores de lipoproteínas de baja densidad en las células hepáticas, lo que determina su rápida eliminación del plasma por el hígado y la secreción subsiguiente de colesterol en estas lipoproteínas por las células hepáticas.

**Mayor necesidad de vitaminas.** Dado que la hormona tiroidea incrementa la cantidad de numerosas enzimas corporales y que las vitaminas suponen una parte esencial de algunas enzimas o coenzimas, la hormona tiroidea aumenta las necesidades de vitaminas. Por consiguiente, a veces aparece un déficit vitamínico cuando se secreta una cantidad excesiva de hormona tiroidea, salvo que el organismo disponga al mismo tiempo de mayor cantidad de vitaminas.

**Aumento del metabolismo basal.** La hormona tiroidea aumenta el metabolismo de casi todas las células del organismo, por lo que, en cantidades excesivas, tiende a elevar el metabolismo basal hasta un 60 a un 100% por encima de las cifras normales. Por el contrario, cuando no se produce hormona tiroidea, el metabolismo basal disminuye hasta la mitad de lo normal. En la figura 76-6 se ilustra la relación aproximada entre el aporte diario de hormona tiroidea y el metabolismo basal. Se precisa una enorme cantidad de hormona para inducir un metabolismo basal muy elevado.

**Disminución del peso corporal.** Los grandes aumentos de la concentración de hormona tiroidea casi siempre producen adelgazamiento, mientras que su disminución marcada se asocia en la mayoría de los casos a una ganancia ponderal. No siempre se producen estos efectos, ya que la hormona tiroidea también incrementa el apetito, lo que compensa el cambio metabólico.

### Efecto de las hormonas tiroideas sobre el aparato cardiovascular

**Aumento del flujo sanguíneo y del gasto cardíaco.** El aumento del metabolismo en los tejidos acelera la utilización



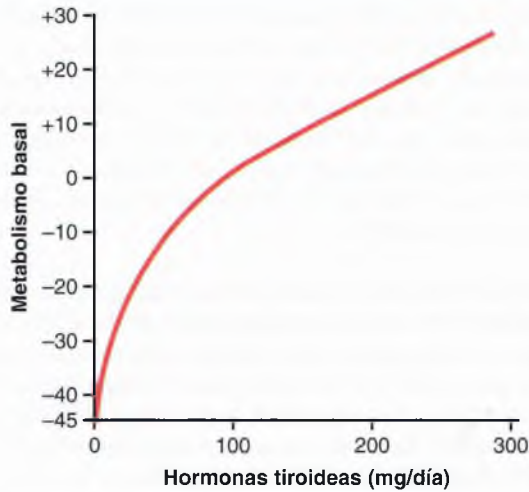


Figura 76-6 Relación aproximada entre la secreción diaria de hormona tiroidea ( $T_4$  y  $T_3$ ) y el metabolismo basal.

de oxígeno e induce la liberación de cantidades excesivas de productos metabólicos finales a partir de los tejidos. Estos efectos dilatan los vasos de casi todos los tejidos orgánicos, elevando así el flujo sanguíneo. La elevación es más acusada en la piel, debido a la mayor necesidad de eliminar el calor del organismo. Como consecuencia del mayor flujo sanguíneo, aumenta también el gasto cardíaco, que en ocasiones se eleva al 60% o más por encima de sus valores normales cuando existe una cantidad excesiva de hormona tiroidea; en cambio, disminuye hasta la mitad del valor normal en el hipotiroidismo grave.

**Aumento de la frecuencia cardíaca.** Bajo la influencia de la hormona tiroidea, la frecuencia cardíaca se eleva mucho más de lo que cabría esperar por el incremento del gasto cardíaco. Por consiguiente, parece que la hormona tiroidea ejerce un efecto directo sobre la excitabilidad del corazón, que a su vez aumenta la frecuencia cardíaca. Este efecto tiene gran importancia, ya que la frecuencia cardíaca es uno de los signos físicos en los que se basa el médico para determinar si un paciente produce una cantidad excesiva o insuficiente de hormona tiroidea.

**Aumento de la fuerza cardíaca.** La mayor actividad enzimática inducida por la producción elevada de hormona tiroidea aumenta la fuerza del corazón cuando se secreta un ligero exceso de hormona tiroidea. Este efecto es análogo al incremento de la fuerza cardíaca que tiene lugar en presencia de febrícula y durante el ejercicio. No obstante, cuando la concentración de hormona tiroidea asciende de forma notable, la potencia del músculo cardíaco se deprime, debido a un catabolismo proteico excesivo y prolongado. De hecho, algunos pacientes con hipertiroidismo grave fallecen por una descompensación cardíaca secundaria a un infarto de miocardio y a la sobrecarga cardíaca provocada por el mayor gasto cardíaco.

**Presión arterial normal.** La presión arterial *media* suele permanecer dentro de los valores normales tras la administración de hormona tiroidea. No obstante, debido al aumento del flujo sanguíneo del tejido entre los latidos cardíacos, la presión diferencial tiende a elevarse; en el hipertiroidismo se observa un ascenso de la presión sistólica de 10-15 mmHg y una reducción similar de la presión diastólica.

**Aumento de la respiración.** El incremento del metabolismo eleva la utilización de oxígeno y la formación de dióxido de carbono; estos efectos activan todos los mecanismos que aumentan la frecuencia y la profundidad de la respiración.

**Aumento de la motilidad digestiva.** Además de aumentar el apetito y el consumo de alimentos, aspectos ya comentados, la hormona tiroidea favorece la secreción de los jugos digestivos y la motilidad del aparato digestivo. Por tanto, el hipertiroidismo se asocia a menudo a diarrea, mientras que la ausencia de hormona tiroidea puede producir estreñimiento.

**Efectos excitadores sobre el sistema nervioso central.** En general, la hormona tiroidea acelera la función cerebral, pero a menudo también la disocia; por el contrario, la ausencia de hormona tiroidea disminuye esta función. Las personas con hipertiroidismo son propensas a sufrir grados extremos de nerviosismo y muchas tendencias psiconeuróticas, tales como complejos de ansiedad, preocupación extrema y paranoia.

**Efecto sobre la función muscular.** Un ligero incremento de la hormona tiroidea desencadena una reacción muscular enérgica, pero cuando la cantidad de hormona resulta excesiva, los músculos se debilitan a causa del catabolismo excesivo de las proteínas. En cambio, la carencia de hormona tiroidea reduce la actividad de los músculos, que se relajan lentamente tras la contracción.

**Temblo muscular.** Uno de los signos más característicos del hipertiroidismo consiste en un ligero temblor muscular. No es comparable al temblor ostensible que se observa en la enfermedad de Parkinson o en los escalofríos, ya que su frecuencia es rápida, de 10 a 15 veces por segundo. El temblor se percibe con facilidad colocando una hoja de papel sobre los dedos extendidos y observando el grado de vibración del papel. Este temblor se atribuye a un aumento de la reactividad de las sinapsis neuronales en las regiones de la médula espinal que controlan el tono muscular. El temblor constituye un medio importante para evaluar el efecto de la hormona tiroidea sobre el sistema nervioso central.

**Efecto sobre el sueño.** La hormona tiroidea ejerce un efecto agotador sobre la musculatura y sobre el sistema nervioso central, por lo que las personas con hipertiroidismo suelen sentirse siempre cansadas, aunque les resulte difícil conciliar el sueño debido a sus efectos excitantes sobre las sinapsis. Por el contrario, el hipotiroidismo se caracteriza por una somnolencia extrema y el sueño se prolonga a veces entre 12 y 14 h diarias.

**Efecto sobre otras glándulas endocrinas.** El aumento de la concentración de hormona tiroidea eleva la secreción de casi todas las demás glándulas endocrinas, aunque también la necesidad tisular de hormonas. Por ejemplo, cuando se incrementa la secreción de tiroxina, lo hace también el metabolismo de la glucosa de todo el organismo, lo que se asocia a una mayor necesidad de secreción de insulina por el páncreas. Asimismo, la hormona tiroidea potencia muchas actividades metabólicas relacionadas con la formación del hueso y, como consecuencia, eleva las necesidades de hormona paratiroidea. Por último, la hormona tiroidea incrementa la velocidad de desactivación hepática de los glucocorticoides suprarrenales. Este proceso conlleva un incremento retroactivo de la síntesis de hormona adrenocorticotropa (ACTH) por la adenohipófisis y, por consiguiente, una mayor secreción de glucocorticoides por las glándulas suprarrenales.



**Efecto de las hormonas tiroideas sobre la función sexual.** Para que la función sexual sea normal, la secreción tiroidea ha de aproximarse a la normalidad. En lo que se refiere a los varones, la carencia de hormona tiroidea provoca a menudo pérdida de la libido, mientras que su concentración excesiva causa a veces impotencia.

En cuanto a las mujeres, la falta de hormona tiroidea produce a menudo *menorragia*, y *polimenorrea*, es decir, una hemorragia menstrual excesiva y frecuente, respectivamente. Sin embargo, y aunque parezca extraño, en determinados casos la ausencia de hormona tiroidea induce menstruaciones irregulares y en ocasiones *amenorrea*.

Es probable que las mujeres con hipotiroidismo, al igual que los varones, sufran una importante disminución de la libido. Un aspecto que complica aún más el cuadro en las mujeres hipotiroideas es la *oligomenorrea* (hemorragia menstrual muy escasa) y, en ocasiones, la *amenorrea*.

La acción de la hormona tiroidea sobre las gónadas no puede circunscribirse a una función específica, sino que obedece a la combinación de diversos efectos metabólicos directos sobre las gónadas y a ciertos efectos de retroalimentación (excitadores e inhibidores) que operan a través de las hormonas adenohipofisarias que controlan las funciones sexuales.

### Regulación de la secreción de hormonas tiroideas

Con el fin de mantener una actividad metabólica normal en el organismo, es preciso que en todo momento se secrete una cantidad adecuada de hormona tiroidea; para lograrlo existen mecanismos específicos de retroalimentación que operan a través del hipotálamo y de la adenohipofisis y que controlan la secreción tiroidea. Estos mecanismos se explican a continuación.

**La TSH adenohipofisaria incrementa la secreción tiroidea.** La TSH, denominada también *tirotropina*, es una hormona adenohipofisaria, una glucoproteína con un peso molecular de aproximadamente 28.000. Esta hormona, ya estudiada en el capítulo 74, incrementa la secreción de tiroxina y de triyodotironina por la glándula tiroidea. Los efectos que ejerce sobre esta glándula son los siguientes:

1. *Eleva la proteólisis de la tiroglobulina* que se encuentra almacenada en los folículos, con lo que se liberan hormonas tiroideas a la sangre circulante y disminuye la sustancia folicular.
2. *Incrementa la actividad de la bomba de yoduro*, que favorece el «atrapamiento del yoduro» por las células glandulares, elevando en ocasiones la relación entre las concentraciones intra- y extracelular de yodo en la sustancia glandular hasta ocho veces por encima de los valores normales.
3. *Intensifica la yodación de la tirosina* para formar hormonas tiroideas.
4. *Aumenta el tamaño y la actividad secretora de las células tiroideas.*
5. *Incrementa el número de células tiroideas* y transforma las células cúbicas en cilíndricas e induce el plegamiento del epitelio tiroideo en el interior de los folículos.

En resumen, la TSH estimula todas las actividades secretoras conocidas de las células glandulares tiroideas.

El efecto precoz más importante luego de la administración de TSH consiste en el comienzo de la proteólisis de la tiroglobulina, que provoca la liberación de tiroxina y triyodotironina hacia la sangre en un plazo de 30 min. Los demás efectos tardan varias horas o incluso días y semanas en desarrollarse por completo.

**El monofosfato de adenosina cíclico actúa como mediador del efecto estimulador de la TSH.** En el pasado resultaba complicado explicar los numerosos y variados efectos de la TSH sobre las células tiroideas. En la actualidad se sabe que la mayoría de estos efectos obedecen a la activación del sistema de «segundo mensajero» del *monofosfato de adenosina cíclico* (AMPC) de la célula.

El primer acontecimiento de esta activación consiste en la unión de la TSH con sus receptores específicos de la membrana basal de la célula tiroidea. Se activa así la *adenilato ciclase* de la membrana, lo que incrementa la formación de AMPC en la célula. Por último, el AMPC actúa como *segundo mensajero* y activa a la proteína cinasa, que produce múltiples fosforilaciones en toda la célula. El resultado es un aumento inmediato de la secreción de hormonas tiroideas y un crecimiento prolongado del propio tejido de la glándula.

Este método de control de la actividad de la célula tiroidea se asemeja a la función del AMPC como «segundo mensajero» en otros muchos tejidos efectores del organismo, como se estudió en el capítulo 74.

### La secreción adenohipofisaria de TSH se encuentra regulada por la tiro liberina procedente del hipotálamo

La secreción de TSH por la adenohipofisis está controlada por una hormona hipotalámica, la *tiro liberina* u *hormona liberadora de tiro tropina* (TRH), secretada por las terminaciones nerviosas de la eminencia media del hipotálamo. A continuación, los vasos porta hipotalámico-hipofisarios transportan la TRH desde la eminencia media hasta la adenohipofisis, como se explicó en el capítulo 74.

La TRH se ha obtenido en forma pura. Se trata de una sustancia simple, una amida tripeptídica: *piroglutamil-histidil-prolina-amida*. La TRH actúa directamente sobre las células de la adenohipofisis, incrementando su producción de TSH. Cuando se bloquea el sistema porta que conecta el hipotálamo con la adenohipofisis, la secreción adenohipofisaria de TSH experimenta un gran descenso, aunque no llega a desaparecer.

El mecanismo molecular mediante el cual la TRH estimula a las células adenohipofisarias secretoras de TSH para que sinteticen esta hormona consiste, en primer lugar, en su unión a los receptores de TRH de la membrana celular de la hipofisis. A su vez, este proceso *activa el sistema de segundo mensajero de la fosfolipasa* en las células hipofisarias, haciendo que produzcan grandes cantidades de fosfolipasa C; a continuación, se inicia una cascada de otros segundos mensajeros, como los iones calcio y el diacilglicerol que, en última instancia, inducen la liberación de TSH.



**Efectos del frío y de otros estímulos nerviosos sobre la secreción de TRH y TSH.** Uno de los estímulos más conocidos de la secreción de TRH por el hipotálamo y, por consiguiente, de la secreción de TSH por la adenohipófisis es la exposición de un animal al frío. Este efecto obedece casi con toda seguridad a la excitación de los centros hipotálamicos encargados de controlar la temperatura corporal. La exposición de las ratas al frío intenso durante varias semanas incrementa la producción de hormonas tiroideas hasta más del 100% de su valor normal y eleva el metabolismo basal hasta en un 50%. De hecho, las personas que se trasladan a las regiones árticas presentan un metabolismo basal entre un 15 y un 20% mayor de lo normal.

Algunas reacciones emocionales también afectan a la producción de TRH y TSH, por lo que repercuten de forma indirecta en la secreción de las hormonas tiroideas. La excitación y la ansiedad (estados que estimulan de forma considerable al sistema nervioso simpático) inducen una caída aguda de la secreción de TSH, debida quizá a que estos estados elevan el metabolismo y el calor corporal, ejerciendo así un efecto inverso sobre el centro de control del calor.

Tanto estos efectos emocionales como el efecto del frío desaparecen cuando se secciona el tallo hipofisario, lo que indica que están mediados por el hipotálamo.

### Efecto de retroalimentación de las hormonas tiroideas para disminuir la secreción adenohipofisaria de TSH

El ascenso de la concentración de hormona tiroidea en los líquidos corporales reduce la secreción de TSH por la adenohipófisis. Cuando la secreción de hormona tiroidea aumenta hasta 1,75 veces los valores normales, la secreción de TSH cae hasta casi desaparecer. Este efecto depresor mediante retroalimentación apenas disminuye cuando se separa la adenohipófisis del hipotálamo. Por consiguiente, como se demuestra en la figura 76-7, parece probable que la elevación de la hormona tiroidea inhiba la secreción adenohipofisaria de TSH principalmente por un efecto directo sobre la propia

adenohipófisis. Cualquiera que sea el mecanismo de la retroalimentación, su efecto consiste en mantener una concentración prácticamente constante de hormona tiroidea libre en los líquidos corporales circulantes.

### Las sustancias antitiroideas suprimen la secreción tiroidea

Los mejores fármacos antitiroideos son el *tiocianato*, el *propiltiouracilo* y las concentraciones elevadas de *yoduros inorgánicos*. Cada uno de ellos bloquea la secreción tiroidea por un mecanismo distinto que se explicará a continuación.

**Los iones tiocianato reducen el atrapamiento de yoduro.** La misma bomba activa que transporta los iones yoduro al interior de las células tiroideas bombea además iones tiocianato, iones perclorato e iones nitrato. Por consiguiente, la administración de una concentración lo bastante elevada de tiocianato (o de alguno de los otros iones) inhibe de forma competitiva el transporte de yoduro a la célula y, por tanto, inhibe el mecanismo de atrapamiento del yoduro.

La menor disponibilidad de yoduro en las células glandulares no interrumpe la formación de tiroglobulina, pero sí impide la yodación de la ya formada y la consiguiente formación de las hormonas tiroideas. A su vez, este déficit de hormona tiroidea eleva la secreción de TSH por la adenohipófisis, que provoca un crecimiento excesivo de la glándula tiroides aunque esta no elabore cantidades suficientes de hormona. En consecuencia, el uso de tiocianatos y de algunos de los otros iones para bloquear la secreción tiroidea se traduce en un aumento del tamaño de esta glándula, proceso que recibe el nombre de *bocio*.

**El propiltiouracilo reduce la formación de hormona tiroidea.** El propiltiouracilo (y otros compuestos similares, como el metimazol y el carbimazol) impide la formación de hormona tiroidea a partir del yoduro y la tirosina. El mecanismo consiste, por una parte, en bloquear la enzima peroxidasa necesaria para la yodación de la tirosina y, por otra, en impedir el acoplamiento de dos tirosinas yodadas para formar tiroxina o triyodotironina.

El propiltiouracilo, al igual que el tiocianato, no impide la formación de tiroglobulina. La ausencia de tiroxina y triyodotironina en la tiroglobulina provoca una enorme estimulación por retroalimentación de la secreción de TSH por la adenohipófisis, lo que favorece el crecimiento del tejido glandular y la formación de bocio.

**La concentración elevada de yoduro disminuye la actividad y el tamaño de la glándula tiroides.** Cuando los yoduros de la sangre alcanzan una *concentración elevada* (100 veces la cifra plasmática normal), casi todas las actividades de la glándula tiroides disminuyen, aunque a menudo sólo durante unas semanas. El efecto consiste en una reducción del atrapamiento de yoduro, con lo que la yodación de la tirosina para formar hormonas tiroideas también disminuye. Un aspecto aún más importante es que la endocitosis normal del coloide de los folículos por las células glandulares tiroideas se paraliza con las concentraciones elevadas de yoduro. Esta constituye la primera fase de la liberación de las hormonas tiroideas a partir del coloide almacenado, por lo que tiene lugar un bloqueo casi inmediato de la secreción de hormona tiroidea hacia la sangre.

Las concentraciones elevadas de yoduro reducen todas las fases de la actividad tiroidea, disminuyen ligeramente el tamaño de la glándula tiroides y, en especial, de su aporte sanguíneo, lo que contrasta con los efectos opuestos causados por casi todas las demás sustancias antitiroideas. Por esta razón, los yoduros se administran a menudo a los pacientes durante 2 a 3 semanas antes de la extirpación quirúrgica de la glándula tiroides, con el fin de disminuir el alcance de la intervención quirúrgica y, sobre todo, la magnitud del sangrado.

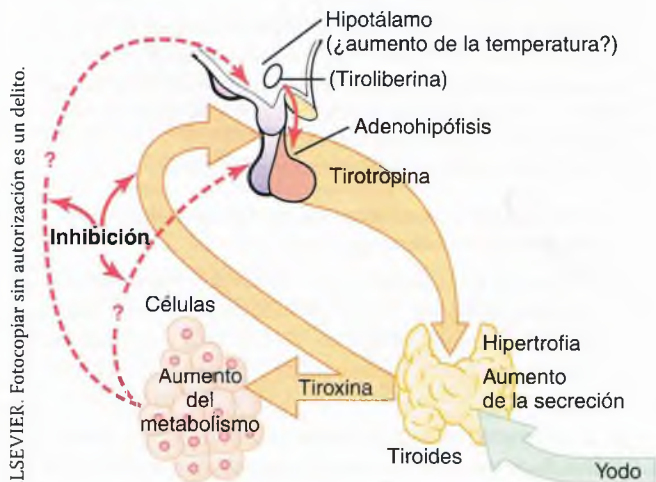


Figura 76-7 Regulación de la secreción tiroidea.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



## Enfermedades del tiroides

### Hipertiroidismo

Tras el estudio de los diversos efectos fisiológicos de la hormona tiroidea, deben quedar claros casi todos los efectos del hipertiroidismo. No obstante, cabe mencionar algunos fenómenos específicos relacionados en especial con la aparición, el diagnóstico y el tratamiento del hipertiroidismo.

**Causas del hipertiroidismo (bocio tóxico, tirotoxicosis, enfermedad de Graves).** En la mayoría de los pacientes con hipertiroidismo se observa un aumento de tamaño de la glándula tiroidea, que llega a duplicarse o triplicarse, con una hiperplasia considerable y un plegamiento del revestimiento de las células foliculares en los folículos, por lo que el número de células también aumenta de forma notable. Además, la secreción de cada célula se multiplica varias veces; los estudios sobre la captación de yodo radiactivo indican que estas glándulas hiperplásicas secretan en ocasiones cantidades de hormona tiroidea superiores en 5 a 15 veces su valor normal.

La *enfermedad de Graves*, la forma más común de hipertiroidismo, es una enfermedad autoinmunitaria en la que se forman unos anticuerpos denominados *inmunoglobulinas tiroestimulantes (TSI)* contra el receptor de TSH. Estos anticuerpos se unen a los mismos receptores de membrana que la TSH e inducen una activación continua del sistema AMPc de las células que se traduce en la aparición de hipertiroidismo. Los anticuerpos TSI inducen un efecto estimulante prolongado sobre la glándula tiroidea que dura hasta 12 h y contrasta con la brevedad de la acción de la TSH, que es sólo de 1 h. La elevada secreción de hormona tiroidea causada por la TSI suprime, a su vez, la formación adenohipofisaria de TSH. Por tanto, las concentraciones de TSH son menores de lo normal (a menudo, esencialmente nulas), y no aparecen elevadas, en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Graves.

Los anticuerpos causantes del hipertiroidismo aparecen como resultado de la autoinmunidad desarrollada frente al tejido tiroideo. Parece probable que en algún momento de la vida de la persona, las células tiroideas hayan liberado una cantidad excesiva de antígenos y que este efecto se haya traducido en la formación de anticuerpos contra la propia glándula.

**Adenoma tiroideo.** El hipertiroidismo se debe en ocasiones a un adenoma localizado (un tumor) que se desarrolla en el tejido tiroideo y que secreta una gran cantidad de hormonas tiroideas. Esta forma de hipertiroidismo difiere del tipo más común en que no suele asociarse con signos de enfermedad autoinmunitaria. Un efecto destacado del adenoma consiste en que mientras secreta grandes cantidades de hormona tiroidea, la función secretora del resto de la glándula queda prácticamente inhibida porque la hormona elaborada por el adenoma deprime la producción de TSH por la hipófisis.

### Síntomas de hipertiroidismo

Los síntomas de hipertiroidismo deben resultar evidentes a partir de la exposición anterior de la fisiología de las hormonas tiroideas: 1) estado de gran excitabilidad; 2) intolerancia al calor; 3) aumento de la sudoración; 4) adelgazamiento leve o extremo (en ocasiones, hasta 45 kg); 5) diarrea de diversa magnitud; 6) debilidad muscular; 7) nerviosismo u otros trastornos psíquicos; 8) fatiga extrema e incapacidad para conciliar el sueño, y 9) temblor de las manos.

**Exoftalmos.** Casi todos los pacientes con hipertiroidismo sufren cierto grado de prominencia de los globos oculares, similar a la mostrada en la figura 76-8. Este estado se denomina *exoftalmos*. En aproximadamente la tercera parte de los casos se observa un grado notable de exoftalmos que a veces se agrava



**Figura 76-8** Paciente con hipertiroidismo exoftálmico. Obsérvense la prominencia ocular y la retracción de los párpados superiores. El metabolismo basal era +40. (Por cortesía del Dr. Leonard Posey.)

hasta que la prominencia de los globos oculares provoca un estiramiento del nervio óptico, con daños para la visión. Con mucha mayor frecuencia, las alteraciones oculares se deben a que los párpados no se cierran por completo cuando la persona parpadea o duerme. Como resultado, la superficie epitelial de los ojos se seca e irrita y a menudo se infecta, facilitando la ulceración de la córnea.

La causa de la protrusión ocular reside en una tumefacción edematosa de los tejidos retroorbitarios y en diversas lesiones degenerativas de los músculos extraoculares. En la sangre de la mayoría de los pacientes se detectan inmunoglobulinas que reaccionan con estos músculos oculares. Además, la concentración de estas inmunoglobulinas es más elevada en las personas con cifras altas de TSI. Así pues, existen indicios de que el exoftalmos, al igual que el propio hipertiroidismo, es un proceso autoinmunitario. El exoftalmos suele mejorar considerablemente con el tratamiento del hipertiroidismo.

**Pruebas diagnósticas para el hipertiroidismo.** La prueba diagnóstica más exacta del hipertiroidismo habitual consiste en la medición directa de la concentración plasmática de tiroxina «libre» (y en ocasiones de triyodotironina), con ayuda de métodos de radioinmunoanálisis adecuados.

En ocasiones se emplean además otras pruebas:

1. El metabolismo basal aumenta de ordinario hasta +30 a +60 en el hipertiroidismo grave.
2. La concentración plasmática de TSH se determina mediante radioinmunoanálisis. En el tipo habitual de tirotoxicosis, la secreción adenohipofisaria de TSH se halla suprimida por completo por la elevada cantidad de tiroxina y triyodotironina circulantes, por lo que apenas se detecta TSH en el plasma.
3. La concentración de TSI se mide mediante radioinmunoanálisis. Suele estar elevada en la tirotoxicosis, pero reducida en el adenoma tiroideo.



**Fisiología del tratamiento del hipertiroidismo.** El tratamiento más directo del hipertiroidismo consiste en la extirpación quirúrgica de la mayor parte de la glándula tiroidea. En general, es conveniente preparar al paciente antes de la operación. Para ello, se administra propiltiouracilo, a menudo durante varias semanas, hasta que el metabolismo basal del paciente se normaliza. A continuación se administran yoduros en concentraciones elevadas durante 1 o 2 semanas antes de la operación, para reducir el tamaño de la glándula y su riego sanguíneo. Gracias a estas medidas preoperatorias, la mortalidad quirúrgica es inferior a uno de cada 1.000 casos en los mejores hospitales, mientras que antes de la aparición de estas técnicas modernas ascendía a uno de cada 25 enfermos.

#### Tratamiento de la hiperplasia tiroidea con yodo radiactivo.

La glándula tiroidea hiperplásica y tóxica absorbe entre un 80 y un 90% de una dosis inyectada de yoduro en 24h. Si el yodo inyectado es radiactivo, destruirá a una fracción importante de todas las células secretoras tiroideas. En general, se administran 5 mCi de yodo radiactivo y se examina al paciente varias semanas después. Si no ha desaparecido el hipertiroidismo, se aplicarán dosis adicionales hasta que el estado tiroideo se normalice.

#### Hipotiroidismo

Por lo general, los efectos del hipotiroidismo son opuestos a los del hipertiroidismo, pero comprende también algunos mecanismos fisiológicos peculiares. El hipotiroidismo, al igual que el hipertiroidismo, a menudo se inicia por autoinmunidad contra la glándula tiroidea (*enfermedad de Hashimoto*), aunque esta inmunidad no estimula a la glándula, sino que la destruye. En primer lugar, la glándula tiroidea de casi todos estos pacientes sufre una «tiroiditis» autoinmunitaria, es decir, una inflamación del tiroides, que provoca su deterioro progresivo y, en última instancia, la fibrosis de la glándula, con una secreción escasa o nula de hormonas tiroideas. Se conocen otros tipos de hipotiroidismo, asociados a menudo al aumento de tamaño de la glándula tiroidea, denominados *bocio tiroideo*.

**Bocio coloide endémico asociado a la deficiencia alimenticia de yodo.** El término «bocio» se aplica a una glándula tiroidea de gran tamaño. Como se señaló en el comentario sobre el metabolismo del yodo, se precisan unos 50 mg de yodo *al año* para la formación de una cantidad suficiente de hormona tiroidea. En determinadas regiones del mundo, en especial en los Alpes suizos, los Andes y la región estadounidense de los Grandes Lagos, el suelo contiene una cantidad insuficiente de yodo y, por tanto, los alimentos no aportan ni siquiera la mínima dosis necesaria. En consecuencia, cuando no existía la sal de mesa yodada, en estas regiones era frecuente la aparición de glándulas tiroideas de gran tamaño, fenómeno conocido como *bocio endémico*.

El mecanismo que explica la aparición del bocio endémico es el siguiente: la carencia de yodo impide la producción de tiroxina y triyodotironina. Como consecuencia, no existe ninguna hormona que inhiba la producción de TSH por la adenohipófisis, que secreta cantidades excesivas de esta hormona. La TSH estimula a las células tiroideas para que secreten cantidades enormes de tiroglobulina coloide al interior de los folículos y el tamaño de la glándula aumenta cada vez más. Sin embargo, al no disponer de yodo, la molécula de tiroglobulina no elabora tiroxina ni triyodotironina, por lo que no se suprime de forma normal la producción de TSH por la adenohipófisis. Los folículos alcanzan tamaños descomunales y la glándula tiroidea aumenta hasta 10-20 veces de tamaño.

**Bocio coloide idiopático no tóxico.** En algunas personas que no sufren carencias de yodo se observan glándulas tiroi-

des de gran tamaño, similares al bocio coloide endémico. Estas glándulas bociosas elaboran a veces cantidades normales de hormona tiroidea, pero lo más común es que la secreción hormonal esté deprimida, como sucede en el bocio coloide endémico.

Se ignora la causa exacta del aumento de tamaño de la glándula tiroidea que se observa en los pacientes con bocio coloide idiopático, pero casi todos ellos presentan signos de tiroiditis leve. Así pues, se ha sugerido que la tiroiditis provoca un ligero hipotiroidismo que aumenta la secreción de TSH y favorece el crecimiento progresivo de las porciones de la glándula que no están inflamadas. Se explica así por qué estas glándulas suelen desarrollar nódulos y por qué unas partes crecen mientras que otras quedan destruidas por la tiroiditis.

En algunas personas con bocio coloide, la glándula tiroidea presenta una anomalía del sistema enzimático necesario para la formación de hormonas tiroideas; las más frecuentes son las siguientes:

1. *Deficiencia del mecanismo de atrapamiento del yoduro*, con bombeo insuficiente de yodo a las células tiroideas.
2. *Sistema de peroxidasa defectuoso*: los yoduros no se oxidan para formar yodo.
3. *Acoplamiento defectuoso de la tirosina yodada en la molécula de tiroglobulina*: no se puede formar la hormona tiroidea final.
4. *Déficit de la enzima desyodasa*, que impide la recuperación de yodo a partir de las tirosinas yodadas que no se han acoplado para formar las hormonas tiroideas (lo que supone dos terceras partes de todo el yodo), con la consiguiente deficiencia de yodo.

Por último, algunos alimentos contienen *sustancias bociógenas* que ejercen cierta actividad antitiroidea similar a la del propiltiouracilo e inducen un aumento de tamaño de la glándula tiroidea estimulado por la TSH. Estas sustancias bociógenas se encuentran especialmente en algunas variedades de nabo y de col.

**Características fisiológicas del hipotiroidismo.** Con independencia de la causa del hipotiroidismo (tiroiditis, bocio coloide endémico, bocio coloide idiopático, destrucción de la glándula tiroidea por radiación o extirpación quirúrgica del tiroides), sus efectos fisiológicos son siempre los mismos: fatiga y somnolencia extrema (de 12 a 14h diarias de sueño); lentitud muscular desmesurada; disminución de la frecuencia cardíaca; menor gasto cardíaco; reducción del volumen sanguíneo; en ocasiones, aumento del peso corporal; estreñimiento; lentitud mental; insuficiencia de diversas funciones tróficas del organismo que se manifiestan por reducción del crecimiento del cabello y por descamación cutánea; voz ronca y carraspera; y, en los casos extremos, aspecto edematoso del cuerpo, denominado *mixedema*.

**Mixedema.** El *mixedema* afecta a los pacientes cuya función tiroidea es prácticamente nula. La figura 76-9 corresponde a la fotografía de una paciente de estas características, con grandes bolsas bajo los ojos y tumefacción facial. Esta enfermedad se caracteriza, por razones que aún no se conocen, por la presencia de cantidades muy elevadas de ácido hialurónico y de sulfato de condroitina, que se unen a proteínas y forman un exceso de gel tisular en los espacios intersticiales, con el consiguiente aumento de la cantidad total de líquido intersticial. Al tratarse de un gel, el líquido es prácticamente inmóvil y da lugar a un edema sin fovea.

**La arteriosclerosis en el hipotiroidismo.** Como se señaló anteriormente, la ausencia de hormona tiroidea aumenta la concentración sanguínea de colesterol, a causa de una alteración del metabolismo de los lípidos y del propio colesterol y





**Figura 76-9** Paciente con mixedema. (Por cortesía del Dr. Herbert Langford.)

de una menor excreción hepática de colesterol hacia la bilis. La elevación del colesterol sanguíneo se asocia a menudo a un incremento de la arteriosclerosis. Por consiguiente, muchos pacientes con hipotiroidismo, en especial los que presentan mixedema, sufren con el tiempo arteriosclerosis que, a su vez, origina la enfermedad vascular periférica, sordera y, a menudo, una coronariopatía extrema y la muerte prematura consiguiente.

**Pruebas diagnósticas en el hipotiroidismo.** Las pruebas utilizadas para diagnosticar el hipertiroidismo proporcionan resultados opuestos en el hipotiroidismo. La tiroxina libre en la sangre está baja. El metabolismo basal en el mixedema oscila entre  $-30$  y  $-50$ . Por último, la secreción de TSH por la adenohipófisis cuando se administra una dosis de prueba de TRH suele incrementarse notablemente (salvo en los casos raros de hipotiroidismo causado por una respuesta deprimida de la hipófisis a la TRH).

**Tratamiento del hipotiroidismo.** En la figura 76-4 se muestra el efecto de la tiroxina sobre el metabolismo basal y puede verse que la acción de la hormona normalmente dura más de un mes. Por consiguiente, resulta sencillo mantener un nivel constante de actividad de la hormona tiroidea en el organismo con la administración oral de un comprimido o más de tiroxina al día. Es más, con el tratamiento adecuado del hipotiroidismo, se logra una normalidad completa, de forma que ciertos pacientes con mixedema han llegado a cumplir 90 años tras más de 50 de tratamiento.

### Cretinismo

El cretinismo se debe a un hipotiroidismo extremo sufrido durante la vida fetal, la lactancia o la infancia. Esta enfermedad se caracteriza especialmente por la falta de crecimiento y por retraso mental. Puede deberse a la ausencia congénita de la glándula tiroidea (*cretinismo congénito*), a que la glándula tiroidea no sintetiza hormona tiroidea por un defecto genético de la glándula o una carencia de yodo en la alimentación (*cretinismo endémico*). La gravedad del cretinismo endémico varía de forma sustancial, dependiendo de la cantidad de yodo de la dieta; se sabe que poblaciones enteras de una región geográfica endémica cuyo suelo apenas contiene yodo presentan tendencias cretinoides.

Algunos neonatos que carecen de glándula tiroidea tienen un aspecto y una función normales, ya que recibieron cierta cantidad (aunque no suficiente) de hormona tiroidea de la madre durante la vida uterina; no obstante, varias semanas después de nacer, los movimientos del niño se hacen más lentos y el crecimiento físico y mental se retrasa considerablemente. El tratamiento de los recién nacidos con cretinismo, basado en la administración en cualquier momento de una cantidad adecuada de yodo o de tiroxina, normaliza el crecimiento físico, pero si esta enfermedad no se trata pocas semanas después del parto, el crecimiento mental sufrirá un retraso permanente. Este se explica por el retraso del crecimiento, la ramificación y la mielinización de las células neuronales del sistema nervioso central en ese período crítico para el desarrollo de las aptitudes mentales.

Es característico que la inhibición del crecimiento esquelético de los niños con cretinismo sea menor que la del desarrollo de las partes blandas. La consecuencia de este desequilibrio es que las partes blandas tienden a aumentar de tamaño de forma excesiva, por lo que el niño con cretinismo es obeso, fornido y bajo. En ocasiones, el tamaño de la lengua aumenta demasiado en relación con el crecimiento esquelético y obstruye la deglución y la respiración, causando un sonido gutural característico y, a veces, la asfixia del niño.

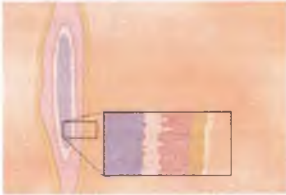
### Bibliografía

- Bizhanova A, Kopp P: The sodium-iodide symporter NIS and pendrin in iodide homeostasis of the thyroid, *Endocrinology* 150:1084, 2009.
- Brent GA: Clinical practice. Graves' disease, *N Engl J Med* 358:2594, 2008.
- Chiamolera MI, Wondisford FE: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism, *Endocrinology* 150:1091, 2009.
- De La Vieja A, Dohan O, Levy O, et al: Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology, *Physiol Rev* 80:1083, 2000.
- Dayan CM: Interpretation of thyroid function tests, *Lancet* 357:619, 2001.
- Dayan CM, Panicker V: Novel insights into thyroid hormones from the study of common genetic variation, *Nat Rev Endocrinol* 5:211, 2009.
- Dohan O, De La Vieja A, Paroder V, et al: The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance, *Endocr Rev* 24:48, 2003.
- Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, et al: Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling, *Endocr Rev* 29:898, 2008.
- Heuer H, Visser TJ: Pathophysiological importance of thyroid hormone transporters, *Endocrinology* 150:1078, 2009.
- Kharlip J, Cooper DS: Recent developments in hyperthyroidism, *Lancet* 373:1930, 2009.



- Klein I, Danzi S: Thyroid disease and the heart, *Circulation* 116:1725, 2007.
- O'Reilly DS: Thyroid function tests—time for a reassessment, *BMJ* 320:1332, 2000.
- Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE: Thyroiditis, *N Engl J Med* 348:2646, 2003.
- St Germain DL, Galton VA, Hernandez A: Defining the roles of the iodothyronine deiodinases: current concepts and challenges, *Endocrinology* 150:1097, 2009.
- Szkudlinski MW, Fremont V, Ronin C, et al: Thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor structure-function relationships, *Physiol Rev* 82:473, 2002.
- Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D: Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity, *Physiol Rev* 82:923, 2002.
- Yen PM: Physiological and molecular basis of thyroid hormone action, *Physiol Rev* 81:1097, 2001.
- Zimmermann MB: Iodine deficiency, *Endocr Rev* 30:376, 2009.

## Hormonas corticosuprarrenales



Las dos *glándulas suprarrenales*, con un peso aproximado de 4g cada una, se hallan en los polos superiores de los riñones. Como ilustra la figura 77-1, cada glándula se compone de dos porciones

diferentes, la *médula suprarrenal* y la *corteza suprarrenal*. La médula suprarrenal, que ocupa el 20% central de la glándula, se relaciona desde el punto de vista funcional con el sistema nervioso simpático; secreta las hormonas *adrenalina* y *noradrenalina* en respuesta a la estimulación simpática. A su vez, estas hormonas provocan casi los mismos efectos que la estimulación directa de los nervios simpáticos en todas las regiones del cuerpo. Estas hormonas y sus efectos se comentarán con detalle en el capítulo 60, durante la exposición del sistema nervioso simpático.

La corteza suprarrenal secreta un grupo completamente diferente de hormonas, llamadas *corticoesteroides*. Todas estas hormonas se sintetizan a partir del esteroide colesterol y todas poseen una fórmula química parecida. Sin embargo, las pequeñas variaciones de su estructura molecular proporcionan diferencias funcionales muy importantes.

**Corticoesteroides: mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos.** La corteza suprarrenal secreta los dos tipos principales de hormonas corticosuprarrenales, los *mineralocorticoides* y los *glucocorticoides*. Además, produce pequeñas cantidades de hormonas sexuales, en particular de *andrógenos*, que inducen los mismos efectos que la hormona sexual masculina testosterona. En general, son de escasa importancia, pero cuando se secretan en grandes proporciones en algunos trastornos de la corteza suprarrenal (como se expondrá más adelante este capítulo), causan los efectos virilizantes consiguientes.

Los *mineralocorticoides* reciben este nombre porque afectan sobre todo a los electrolitos (los «minerales») del compartimiento extracelular, especialmente al sodio y al potasio. Los *glucocorticoides* se denominan así porque poseen efectos importantes de aumento de la glucemia. Además, influyen en el metabolismo de las proteínas y de los lípidos, con efectos tan importantes para la función del organismo como los que producen sobre el metabolismo de los hidratos de carbono.

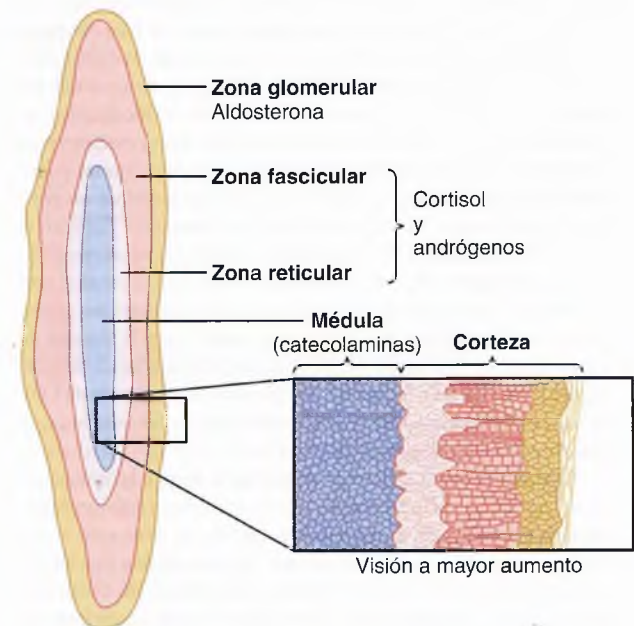
Se han aislado más de 30 esteroides de la corteza suprarrenal, pero tan sólo dos son determinantes para la función

endocrina normal del cuerpo humano: la *aldosterona*, que es el mineralocorticoide principal, y el *cortisol*, que es el glucocorticoide principal.

### Síntesis y secreción de hormonas corticosuprarrenales

**La corteza suprarrenal tiene tres capas diferentes.** En la figura 77-1 puede verse que la corteza suprarrenal está compuesta por tres capas relativamente diferenciadas:

1. La *zona glomerular*, una capa delgada de células situada inmediatamente por debajo de la cápsula, contribuye con casi el 15% a la corteza suprarrenal. Estas células son las únicas de la glándula suprarrenal capaces de secretar cantidades importantes de *aldosterona* porque contienen la enzima *aldosterona sintetasa*, necesaria para la síntesis de la hormona. La secreción de estas células está controlada sobre todo por las concentraciones de *angiotensina II*



**Figura 77-1** Secreción de las hormonas de la corteza suprarrenal por las distintas zonas de la misma y secreción de catecolaminas por la médula suprarrenal.



y *potasio* en el líquido extracelular; ambos estimulan la secreción de aldosterona.

2. La *zona fascicular*, la capa media y más ancha, representa casi el 75% de la corteza suprarrenal y secreta los glucocorticoides *cortisol* y *corticosterona*, así como pequeñas cantidades de *andrógenos* y *estrógenos suprarrenales*. La secreción de estas células está controlada, en gran parte, por el eje hipotálamo-hipofisario a través de la *corticotropina* (ACTH).
3. La *zona reticular*, la capa más profunda de la corteza, secreta los andrógenos suprarrenales *dehidroepiandrosterona* (DHEA) y *androstenediona*, así como pequeñas cantidades de estrógenos y algunos glucocorticoides. La ACTH también regula la secreción de estas células, aunque en ella pueden intervenir otros factores tales como la *hormona corticotropa estimuladora de los andrógenos*, liberada por la hipófisis. Sin embargo, los mecanismos que regulan la producción suprarrenal de andrógenos no se conocen tan bien como los de los glucocorticoides y mineralocorticoides.

La secreción de aldosterona y de cortisol se halla regulada por mecanismos independientes. Algunos factores que, como la angiotensina II, incrementan específicamente la producción de aldosterona, provocan la hipertrofia de la zona glomerular, pero no ejercen efecto alguno sobre las otras dos. De igual manera, ciertos factores que, como la ACTH, inducen la secreción de cortisol y de andrógenos suprarrenales causan la hipertrofia de las zonas fascicular y reticular, pero apenas modifican la zona glomerular.

**Las hormonas corticosuprarrenales son esteroides derivados del colesterol.** Todas las hormonas esteroideas humanas, incluidas las producidas por la corteza suprarrenal, se sintetizan a partir del colesterol. Si bien las células de la corteza suprarrenal pueden sintetizar *de novo* pequeñas cantidades de colesterol a partir del acetato, casi el 80% del colesterol empleado para la síntesis de esteroides proviene de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) del plasma circulante. Las LDL, que transportan altas concentraciones de colesterol, difunden desde el plasma al líquido intersticial para unirse a receptores específicos localizados en estructuras de la membrana de la célula corticosuprarrenal conocidas como *depressiones revestidas*. Estas depresiones penetran en el citoplasma por *endocitosis*, transformándose en vesículas que, por último, se fusionan con los lisosomas y liberan el colesterol destinado a la síntesis de los esteroides suprarrenales.

El transporte del colesterol a las células suprarrenales está sometido a mecanismos de retroalimentación que pueden modificar en gran medida la cantidad disponible para la síntesis de esteroides. Por ejemplo, la ACTH, que estimula la síntesis de esteroides suprarrenales, incrementa el número de receptores de LDL de la célula corticosuprarrenal y la actividad de las enzimas que liberan el colesterol a partir de las LDL.

Cuando el colesterol entra en la célula, pasa a las mitocondrias, donde se escinde por acción de la enzima *colesterol desmolasa* para formar *pregnenolona*; este es el paso que acaba limitando la síntesis de los esteroides suprarrenales (fig. 77-2). Este paso inicial de la síntesis de los esteroides en las tres zonas de la corteza suprarrenal se estimula por los diversos factores que controlan la secreción de los principales productos hormonales, aldosterona y cortisol. Por ejemplo, tanto la ACTH, que estimula la secreción de cortisol, como la angiotensina II,

que estimula la de la aldosterona, favorecen la conversión del colesterol en *pregnenolona*.

**Vías de síntesis de los esteroides suprarrenales.** La figura 77-2 indica las etapas principales de la síntesis de los productos esteroideos más importantes de la corteza suprarrenal: aldosterona, cortisol y andrógenos. Casi todas estas etapas suceden en dos orgánulos celulares, las *mitocondrias* y el *retículo endoplásmico*, pero algunas tienen lugar en las primeras y otras en el segundo. Cada etapa está catalizada por un sistema enzimático específico. Un cambio, incluso de una sola enzima, puede provocar la formación de tipos muy distintos y porcentajes diferentes de hormonas. Por ejemplo, si se altera la actividad de tan sólo una enzima de esta vía, se generarán cantidades enormes de hormonas sexuales masculinizantes u otros compuestos esteroideos que normalmente no se encuentran en la sangre.

Las fórmulas químicas de la aldosterona y el cortisol, que son las hormonas mineralocorticoide y glucocorticoide más importantes, respectivamente, se ilustran en la figura 77-2. El cortisol posee un cetooxígeno en el carbono 3 y se encuentra hidroxilado por los carbonos 11 y 21. El mineralocorticoide aldosterona posee un átomo de oxígeno unido al carbono 18.

Además de la aldosterona y del cortisol, la corteza suprarrenal suele secretar pequeñas cantidades de otros esteroides con actividad glucocorticoide, mineralocorticoide o mixta. Por último, se han sintetizado y empleado en diversas formas de tratamiento varias hormonas esteroideas potentes, no sintetizadas por las glándulas suprarrenales en condiciones normales. Algunas de las hormonas corticoesteroides más importantes, incluidas las sintéticas, se resumen en la tabla 77-1.

#### Mineralocorticoides

- Aldosterona (muy potente, supone casi el 90% de toda la actividad mineralocorticoide).
- Desoxicorticosterona (1/30 de la potencia de la aldosterona, aunque se secreta en cantidades mínimas).
- Corticosterona (ligera actividad mineralocorticoide).
- 9 $\alpha$ -fluorocortisol (sintético, algo más potente que la aldosterona).
- Cortisol (actividad mineralocorticoide mínima, pero se secreta en grandes cantidades).
- Cortisona (actividad mineralocorticoide mínima).

#### Glucocorticoides

- Cortisol (muy potente; es el responsable de casi el 95% de toda la actividad glucocorticoide).
- Corticosterona (proporciona el 4% de la actividad glucocorticoide total, pero es mucho menos potente que el cortisol).
- Cortisona (casi tan potente como el cortisol).
- Prednisona (sintética, cuatro veces más potente que el cortisol).
- Metilprednisona (sintética, cinco veces más potente que el cortisol).
- Dexametasona (sintética, 30 veces más potente que el cortisol).

De la lista anterior se desprende que algunas de estas hormonas poseen actividades glucocorticoide y mineralocorticoide. Merece la pena señalar, en particular, que el cortisol posee normalmente una actividad mineralocorticoide, ya que en algunos síndromes de exceso de secreción de cortisol pueden apreciarse efectos mineralocorticoides llamativos, además de una actividad glucocorticoide exagerada.

La actividad glucocorticoide intensa de la hormona sintética dexametasona, que tiene una actividad mineralocorticoide casi

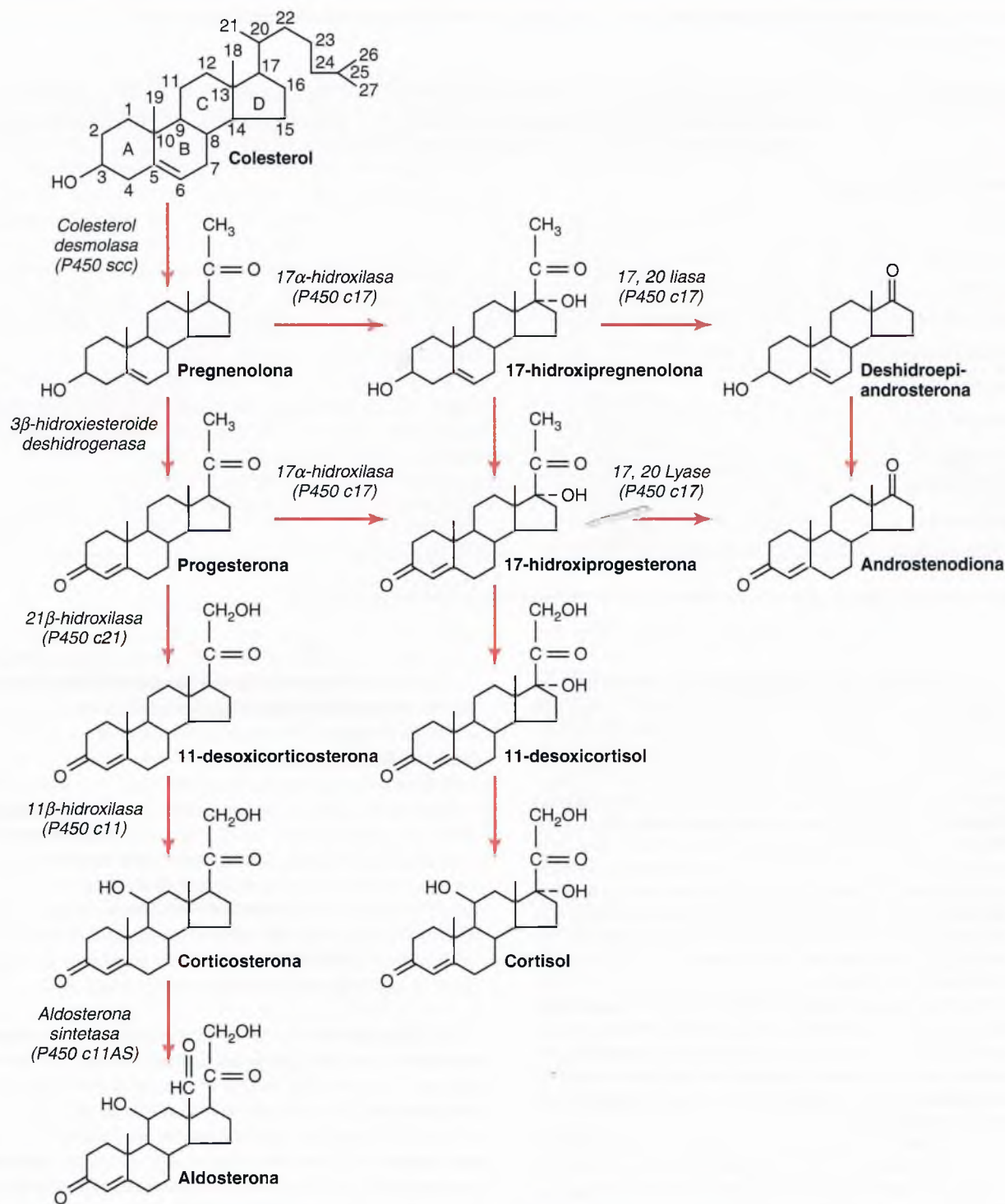


Figura 77-2 Vías de síntesis de las hormonas esteroideas en la corteza suprarrenal. Las enzimas aparecen en *cursiva*.

nula, hace de esta sustancia un medicamento de enorme interés para estimular la actividad glucocorticoide específica.

**Las hormonas corticosuprarrenales se unen a las proteínas del plasma.** Aproximadamente del 90 al 95% del cortisol plasmático se une a las proteínas del plasma, sobre todo a una globulina denominada *globulina fijadora del cortisol* o *transcortina*, y en menor grado, a la albúmina. Esta unión tan fuerte a las proteínas del plasma reduce la velocidad de eliminación del cortisol plasmático; por tanto, el cortisol posee una semivida relativamente larga, de 60 a 90 min. Tan sólo el 60% de la aldosterona circulante se une a las proteínas del plasma, de modo que el 40%

queda en forma libre; en consecuencia, su semivida es bastante reducida, de unos 20 min. Estas hormonas, tanto combinadas como libres, son transportadas por el compartimiento de líquido extracelular.

La unión de los esteroides suprarrenales a las proteínas del plasma podría actuar como reservorio para reducir las fluctuaciones rápidas de las concentraciones de hormona libre, que afectarían, por ejemplo, al cortisol durante períodos breves de estrés agudo y secreción episódica de ACTH. Esta función de reservorio también ayuda a asegurar una distribución relativamente uniforme de las hormonas suprarrenales entre los tejidos.



**Tabla 77-1** Hormonas esteroideas suprarrenales en el adulto: esteroides sintéticos y sus actividades glucocorticoides y mineralocorticoides relativas

Esteroides	Concentración plasmática media (libre y ligada, $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ )	Cantidad de promedio secretada ( $\text{mg}/24\text{ h}$ )	Actividad glucocorticoide	Actividad mineralocorticoide
<b>Esteroides suprarrenales</b>				
Cortisol	12	15	1	1
Corticosterona	0,4	3	0,3	15
Aldosterona	0,006	0,15	0,3	3.000
Desoxicorticosterona	0,006	0,2	0,2	100
Deshidroepiandrosterona	175	20	—	—
<b>Esteroides de síntesis</b>				
Cortisona	—	—	0,8	1
Prednisolona	—	—	4	0,8
Metilprednisolona	—	—	5	—
Dexametasona	—	—	30	—
9 $\alpha$ -fluorocortisol	—	—	10	125

Las actividades de los glucocorticoides y mineralocorticoides son relativas a la del cortisol, que corresponde al 1.

**Las hormonas corticosuprarrenales se metabolizan en el hígado.** Los esteroides suprarrenales se degradan sobre todo en el hígado, se conjugan, en especial, con el *ácido glucurónico* y en menor medida forman sulfatos. Estos derivados son sustancias inactivas que carecen de actividad mineralocorticoide y glucocorticoide. Aproximadamente el 25% de estos conjugados se eliminan por la bilis y luego, por las heces. Los demás conjugados generados en el hígado ingresan en la circulación, pero no se unen a las proteínas plasmáticas, son muy solubles en el plasma y, por esta razón, se filtran con rapidez en los riñones y se excretan con la orina. Las enfermedades del hígado reducen en gran medida la velocidad de neutralización de las hormonas corticosuprarrenales y las enfermedades del riñón reducen la excreción de los conjugados inactivos.

La concentración normal de aldosterona en la sangre es de unos 6 ng (6.000 millonésimas de gramo) por 100 ml, y la tasa de secreción es, como promedio, de 150  $\mu\text{g}/\text{día}$  (0,15 mg/día). Sin embargo, la concentración sanguínea de aldosterona depende intensamente de varios factores, entre ellos la ingestión en la dieta de sodio y potasio.

La concentración sanguínea de cortisol es de 12  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  y su tasa de secreción es de 15-20 mg/día. Sin embargo, la concentración sanguínea y la tasa de secreción de cortisol fluctúan a lo largo del día, para aumentar a primera hora de la mañana y reducirse por la tarde, como se comentará más adelante.

### Funciones de los mineralocorticoides: aldosterona

**La deficiencia de mineralocorticoides provoca pérdidas renales intensas de cloruro sódico e hipotensión.** La pérdida completa de la secreción corticosuprarrenal suele causar la muerte en un plazo de 3 días a 2 semanas, salvo que la persona reciba un tratamiento salino intensivo o la inyección de mineralocorticoides.

Sin mineralocorticoides, la concentración del ion potasio del líquido extracelular experimenta un gran ascenso, el sodio y el cloruro desaparecen enseguida del organismo y el volumen total del líquido extracelular y el volumen de sangre se reducen mucho. El gasto cardíaco desciende de inmediato y el enfermo pasa a un estado de shock, seguido de la muerte. Toda esta secuencia puede evitarse con la administración de aldosterona u otro mineralocorticoide. Por tanto, se dice que los mineralocorticoides constituyen la fracción «salvadas» de las hormonas corticosuprarrenales. No obstante, los glucocorticoides también son necesarios para hacer frente a los efectos destructivos del estrés físico y mental intermitente, como se expondrá más adelante en este capítulo.

**La aldosterona es el principal mineralocorticoide secretado por las glándulas suprarrenales.** La aldosterona es la responsable de casi el 90% de la actividad mineralocorticoide de las secreciones corticosuprarrenales, pero el cortisol, el principal glucocorticoide secretado por la corteza suprarrenal, también aporta una actividad mineralocorticoide importante. La actividad mineralocorticoide de la aldosterona es alrededor de 3.000 veces mayor que la del cortisol, pero la concentración plasmática de este último es casi 2.000 veces superior a la de la aldosterona.

El cortisol puede unirse asimismo a receptores mineralocorticoides con alta afinidad. Sin embargo, las células epiteliales renales también contienen la enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2, que convierte el cortisol en cortisona. Como la cortisona no muestra afección por unirse a receptores mineralocorticoides, el cortisol normalmente no ejerce efectos mineralocorticoides importantes. Sin embargo, en pacientes con deficiencia genética de actividad de 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2, el cortisol puede tener efectos mineralocorticoides sustanciales. Este trastorno

recibe el nombre de *síndrome de exceso mineralocorticoide aparente (SMA)*, ya que el paciente presenta en esencia los mismos cambios fisiopatológicos que un paciente con exceso de secreción de aldosterona, con la salvedad de que los niveles en plasma de aldosterona son muy bajos. La ingestión de grandes cantidades de regaliz, que contiene ácido glicirretínico, también puede provocar SMA debido a su capacidad para bloquear la actividad de la enzima  $11\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2.

### Efectos renales y circulatorios de la aldosterona

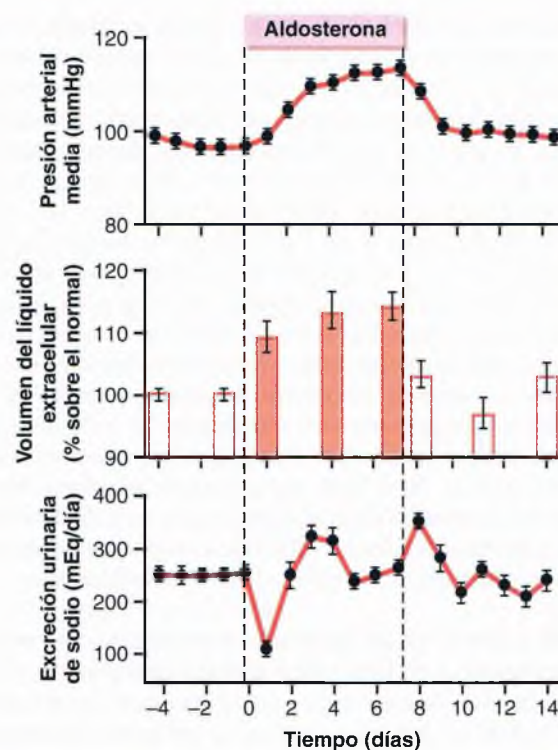
La aldosterona aumenta la reabsorción tubular renal del sodio y la secreción de potasio. Como se recordará del capítulo 27, la aldosterona favorece la reabsorción de sodio y, al mismo tiempo, la secreción de potasio por las células epiteliales de los túbulos renales, sobre todo por las *células principales de los túbulos colectores* y, en menor medida, en los túbulos distales y los conductos colectores. Por tanto, la aldosterona conserva el sodio en el líquido extracelular y aumenta la eliminación urinaria de potasio.

El incremento de la concentración de aldosterona del plasma puede reducir de forma pasajera la pérdida urinaria de sodio y dejarla en unos pocos miliequivalentes al día. Al mismo tiempo, las pérdidas de potasio por la orina se multiplican transitoriamente. Así pues, el efecto neto del exceso de aldosterona en el plasma consiste en un aumento de la cantidad total de sodio en el líquido extracelular y un descenso de la de potasio.

Por el contrario, la ausencia total de secreción de aldosterona puede ocasionar una pérdida urinaria pasajera de 10 a 20 g de sodio al día, cantidad equivalente a una décima a quinta parte de todo el sodio orgánico. Al mismo tiempo, el potasio queda retenido con tenacidad en el líquido extracelular.

El exceso de aldosterona aumenta el volumen del líquido extracelular y la presión arterial, pero ejerce muy poco efecto sobre la concentración de sodio plasmático. Si bien la aldosterona ejerce un potente efecto reductor de la excreción renal de los iones sodio, la concentración de estos en el líquido extracelular asciende, por lo general, sólo unos pocos miliequivalentes. El motivo es que, cuando se reabsorbe el sodio en el líquido por los túbulos, se produce al mismo tiempo una absorción osmótica de cantidades casi equivalentes de agua. De igual modo, los pequeños incrementos del sodio en el líquido extracelular estimulan la sed e incitan al consumo de agua, si se dispone de ella. En definitiva, el volumen del líquido extracelular aumenta casi tanto como el sodio retenido, pero la concentración de sodio apenas varía.

Aunque la aldosterona es una de las hormonas que retienen más sodio, cuando se secreta en exceso la retención es sólo pasajera. Un incremento del volumen del líquido extracelular mediado por la aldosterona que se prolongue más de 1 a 2 días inducirá también un ascenso de la presión arterial, como se explicó en el capítulo 19. Este ascenso de la presión arterial eleva, a su vez, la excreción renal de sal y de agua, fenómeno denominado, respectivamente, *natriuresis por presión* y *diuresis por presión*. Así pues, cuando el volumen del líquido extracelular aumenta del 5 al 15% por encima de los valores normales, la presión arterial también sube entre 15 y 25 mmHg. Esta ele-



**Figura 77-3** Efecto de la infusión de aldosterona sobre la presión arterial, el volumen de líquido extracelular y la excreción de sodio en perros. Se infundió aldosterona con la velocidad necesaria para elevar sus concentraciones plasmáticas hasta 20 veces sobre los valores normales; obsérvese el «escape» de la retención de sodio al segundo día de la infusión, conforme aumentó la presión arterial y se normalizó la excreción urinaria de sodio. (Reproducido a partir de los datos de Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr et al: Role of hemodynamics and arterial pressure in aldosterone «escape». Hypertension 6 (suppl 1): 1-183-1-192, 1984.)

vación de la presión arterial normaliza las pérdidas renales de sal y de agua, a pesar del exceso de aldosterona (fig. 77-3).

La vuelta a la normalidad de la excreción renal de sal y de agua como consecuencia de la natriuresis y de la diuresis por presión se denomina *escape de aldosterona*. Luego, el índice de incremento de sal y de agua por el organismo se iguala a cero y los riñones mantienen el equilibrio entre el consumo y la eliminación de sal y de agua, pese al exceso mantenido de aldosterona. Entre tanto, sin embargo, el enfermo presenta una hipertensión que dura mientras se mantienen altas las concentraciones de aldosterona.

Por el contrario, cuando se anula la secreción de aldosterona, se pierden cantidades importantes de sal por la orina, con lo que no sólo se reduce el cloruro sódico del líquido extracelular, sino también el volumen del líquido extracelular. La consecuencia es una deshidratación del líquido extracelular intensa y una hipovolemia que conducen a un *shock circulatorio*. Sin tratamiento, la muerte sobreviene muy pocos días después de que las glándulas suprarrenales cesen repentinamente de secretar aldosterona.

El exceso de aldosterona produce hipopotasia y debilidad muscular; el déficit de aldosterona induce hiperpotasemia y toxicidad cardíaca. El exceso de aldosterona no sólo provoca la de iones potasio desde el



líquido extracelular hacia la orina, sino que también estimula el transporte de potasio desde el líquido extracelular hacia la mayoría de las células del organismo. Por consiguiente, la secreción excesiva de aldosterona, como ocurre con algunos tipos de tumores suprarrenales, induce un descenso importante de la concentración plasmática de potasio, a veces desde valores normales de 4,5 mEq/l hasta cifras tan bajas como 2 mEq/l. Esta situación se denomina *hipopotasemia*. Cuando la concentración de iones potasio desciende a la mitad, suele aparecer una debilidad muscular grave. Esta se debe a una alteración de la excitabilidad eléctrica del nervio y de las membranas de la fibra muscular (v. capítulo 5), que impide la transmisión de potenciales de acción normales.

En cambio, cuando falta aldosterona, la concentración extracelular del ion potasio puede elevarse en exceso. Con elevaciones del 60 al 100%, por encima de lo normal sobreviene una toxicidad cardíaca grave, del tipo de debilidad de la contracción y arritmias. El ascenso progresivo de potasio conduce de manera inevitable a la insuficiencia cardíaca.

**El exceso de aldosterona aumenta la secreción tubular de iones hidrógeno, con la consiguiente alcalosis leve.** La aldosterona no sólo induce la secreción tubular de potasio, que se intercambia por el sodio reabsorbido en las células principales de los tubos colectores renales, sino que también provoca una secreción de iones hidrógeno, intercambiados por sodio, por parte de las *células intercaladas* de los tubos colectores corticales. Como es lógico, la concentración de iones hidrógeno disminuye en el líquido extracelular. Este efecto suele provocar una alcalosis metabólica.

### La aldosterona estimula el transporte de sodio y potasio en las glándulas sudoríparas, las glándulas salivales y las células epiteliales intestinales

La aldosterona ejerce casi los mismos efectos sobre las glándulas sudoríparas y salivales que sobre los túbulos renales. Estos dos tipos de glándulas producen una secreción primaria que contiene grandes cantidades de cloruro sódico, aunque gran parte del cloruro sódico se reabsorbe al atravesar los conductos excretores, mientras que los iones potasio y bicarbonato se excretan. La aldosterona aumenta de manera considerable la reabsorción de cloruro sódico y la secreción de potasio por los conductos. El efecto sobre las glándulas sudoríparas reviste interés para conservar la sal del organismo en ambientes cálidos y el efecto sobre las glándulas salivales permite conservar la sal cuando se pierden cantidades excesivas de saliva.

La aldosterona también potencia mucho la absorción intestinal de sodio, sobre todo en el colon, evitando así la pérdida fecal de sodio. Por el contrario, cuando falta aldosterona, el sodio apenas se reabsorbe, con lo que tampoco se absorben el cloruro ni otros aniones, ni siquiera el agua. El cloruro sódico y el agua no absorbidos provocan diarrea, que aumenta las pérdidas salinas del organismo.

### Mecanismo celular de la acción de la aldosterona

Desde hace muchos años se conocen los efectos generales de los mineralocorticoides sobre el organismo, pero se ignora el mecanismo molecular de la acción de la aldosterona incrementa el transporte de sodio en las células tubulares. No

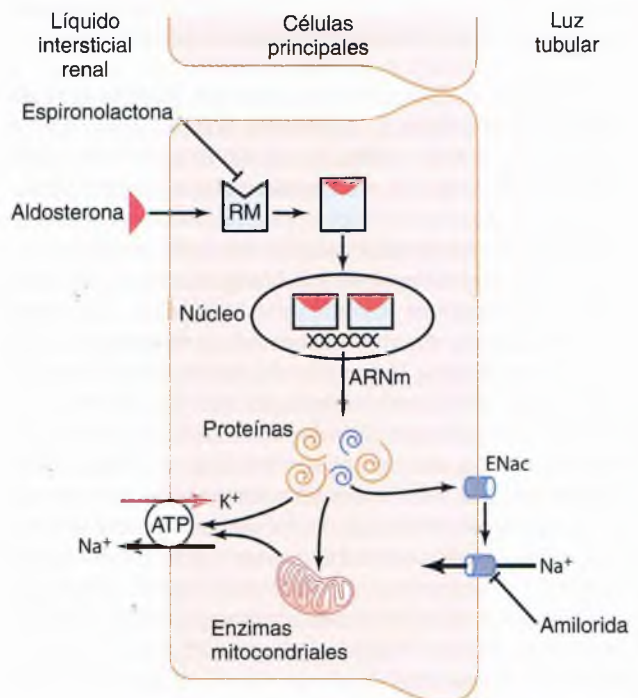
obstante, la secuencia celular de acontecimientos que culmina con el aumento de la reabsorción de sodio parece ser la siguiente.

En primer lugar, la aldosterona difunde de inmediato al interior de las células del epitelio tubular, debido a su liposolubilidad en las membranas celulares.

En segundo lugar, la aldosterona se une a la *proteína receptor mineralocorticoide (MR)* (fig. 77-4), una proteína que dispone de una configuración estereomolecular por la que sólo la aldosterona o compuestos muy parecidos se unen a ella. Aunque los receptores MR de células epiteliales tubulares renales también poseen una alta afinidad por el cortisol, la enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 convierte normalmente la mayoría del cortisol en cortisona, que no se une fácilmente a los receptores MR, como se expone anteriormente.

En tercer lugar, el complejo aldosterona-receptor o algún producto de este complejo difunde al interior del núcleo, donde sufre nuevas alteraciones para, por último, inducir la síntesis de uno o más tipos de ARN mensajero (a partir de porciones concretas de ADN) relacionados con el transporte del sodio y del potasio.

En cuarto lugar, el ARN mensajero pasa al citoplasma, donde, en colaboración con los ribosomas, causa la formación de proteínas. Las proteínas así formadas consisten en: 1) una o más enzimas y 2) proteínas transportadoras de membrana, cuya presencia conjunta es imprescindible para el transporte de sodio, potasio e hidrógeno a través de la membrana celular (v. fig. 77-4). Una de las enzimas que aumenta en mayor medida es la *trifosfatasa de adenosina de sodio-potasio*, que actúa como elemento principal de la bomba de intercambio de sodio y potasio en la *membrana basolateral* de las células



**Figura 77-4** Rutas de señalización de células epiteliales que responden a la aldosterona. La activación del MR por la aldosterona puede antagonizarse con espironolactona. La amilorida es un fármaco que puede utilizarse para bloquear las ENaC. ENaC, proteínas del canal de sodio epitelial; RM, receptor mineralocorticoide.



tubulares renales. Otras proteínas, quizá de la misma importancia, son las del *canal de sodio epitelial* (ENaC) insertadas en la *membrana luminal* de las mismas células tubulares y que facilitan la difusión rápida de los iones sodio desde la luz del túbulo hacia la célula; luego, la bomba de sodio-potasio situada en la membrana basolateral de la célula bombea el sodio durante el resto del trayecto.

Así pues, la aldosterona no posee un efecto inmediato importante sobre el transporte de sodio, sino que su acción depende de la secuencia de acontecimientos que conducen a la formación de las sustancias intracelulares necesarias para el transporte del ion. Se precisan unos 30 min para producir un nuevo ARN dentro de la célula y unos 45 min para aumentar el transporte de sodio; el efecto máximo sólo se alcanza al cabo de unas horas.

### Posibles acciones no genómicas de la aldosterona y otras hormonas esteroideas

Estudios recientes indican que muchos esteroides, entre ellos la aldosterona, no sólo producen efectos *genómicos* de desarrollo lento, con una latencia de 60 a 90 min y que dependen de la transcripción del gen y de la síntesis de nuevas proteínas, sino que también tienen efectos más rápidos *no genómicos*, que aparecen luego de tan sólo pocos segundos a algunos minutos.

Parece que estas acciones no genómicas dependen de la unión de los esteroides a receptores de la membrana celular que se acoplan a sistemas de segundos mensajeros, similares a los utilizados por las hormonas peptídicas para la transmisión de señales. Por ejemplo, se constató que la aldosterona aumenta la formación de AMPc en las células musculares lisas de los vasos y en las células epiteliales de los túbulos colectores renales en menos de 2 min, intervalo mucho menor que el necesario para la transcripción de genes y la síntesis de nuevas proteínas. En otros tipos de células se comprobó que la aldosterona estimula con rapidez el sistema de segundo mensajero del fosfatidilinositol. Sin embargo, no se conocen aún la estructura exacta de los receptores responsables de estos efectos rápidos de la aldosterona ni tampoco el significado fisiológico de estas acciones no genómicas de los esteroides.

### Regulación de la secreción de aldosterona

La regulación de la secreción de aldosterona está tan íntimamente ligada al control de las concentraciones de electrolitos en el líquido extracelular, el volumen del líquido extracelular, el volumen sanguíneo, la presión arterial y muchos aspectos especiales de la función renal que resulta difícil exponerla con independencia de todos ellos. Este tema se expuso con detalle en los capítulos 28 y 29, a los que se remite al lector. Sin embargo, conviene enumerar aquí los aspectos más relevantes del control de la secreción de aldosterona.

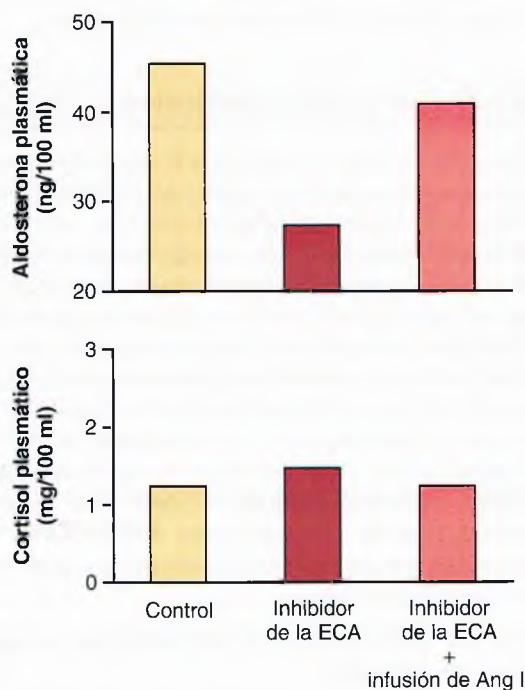
La regulación de la secreción de aldosterona por las células de la zona glomerular no depende apenas de la regulación del cortisol o de los andrógenos por las zonas fascicular y reticular.

Se conocen cuatro factores que desempeñan una función esencial para la regulación de la aldosterona. Estos son, en orden probable de importancia, los siguientes:

1. El incremento de la concentración de iones potasio en el líquido extracelular *aumenta* mucho la secreción de aldosterona.

2. El aumento de la concentración de angiotensina II en el líquido extracelular también *incrementa* mucho la secreción de aldosterona.
3. El incremento de la concentración de iones sodio en el líquido extracelular *apenas reduce* la secreción de aldosterona.
4. Se necesita ACTH de la adenohipófisis para que haya secreción de aldosterona, aunque su efecto regulador sobre la velocidad de secreción es mínimo en la mayoría de los trastornos fisiológicos.

De todos estos factores, la *concentración de iones potasio* y el *sistema renina-angiotensina* son, con mucho, los más importantes en la regulación de la secreción de aldosterona. Un incremento porcentual pequeño de la concentración de potasio puede multiplicar varias veces la secreción de aldosterona. De forma análoga, la activación del sistema renina-angiotensina, de ordinario como respuesta al descenso del flujo sanguíneo de los riñones o a las pérdidas de sodio, aumenta varias veces la secreción de aldosterona. A su vez, la aldosterona actúa sobre los riñones: 1) facilitando la excreción del exceso de iones potasio, y 2) elevando el volumen sanguíneo y la presión arterial, con lo que se normaliza el sistema renina-angiotensina. Estos mecanismos de retroalimentación son imprescindibles para el mantenimiento de la



**Figura 77-5** Efectos del tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) durante 7 días en perros con deficiencia de sodio, con objeto de bloquear la síntesis de angiotensina II (Ang II) y de infundir Ang II por vía exógena para restablecer sus valores plasmáticos tras la inhibición de la ECA. Obsérvese que el bloqueo de la síntesis de Ang II reduce la concentración plasmática de aldosterona y apenas modifica la de cortisol, lo que demuestra la importancia de la Ang II en el estímulo de la secreción de aldosterona cuando se pierde sodio. (Reproducido a partir de los datos de Hall JE, Guyton AC, Smith MJ Jr et al: Chronic blockade of angiotensin II formation during sodium deprivation. Am J Physiol 237:F424, 1979.)



vida, por lo que de nuevo se remite al lector a los capítulos 27 y 29, donde se ofrece una descripción más completa de sus funciones.

La figura 77-5 ilustra los efectos del bloqueo de la síntesis de angiotensina II con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina sobre la aldosterona plasmática después de varias semanas de seguimiento de una dieta hiposódica que produce un incremento de la concentración de aldosterona plasmática. Como puede observarse, el bloqueo de la síntesis de angiotensina II reduce mucho la aldosterona plasmática, pero no modifica la concentración de cortisol de manera significativa; se destaca así la importancia de la angiotensina II para estimular la secreción de aldosterona cuando disminuyen la ingestión de sodio y el volumen del líquido extracelular.

Por el contrario, los efectos de la concentración de los iones sodio por sí solos y de la ACTH para regular la secreción de aldosterona son, por lo general, menores. De todas maneras, un descenso del 10 al 20% de la concentración extracelular de iones sodio, como sucede en raras ocasiones, puede llegar a aumentar la secreción de aldosterona en el 50%, aproximadamente. En el caso de la ACTH, suele bastar con que la adenohipófisis secrete incluso pequeñas cantidades de ACTH para que las glándulas suprarrenales generen la aldosterona necesaria, pero la ausencia total de ACTH puede reducir la secreción de aldosterona en grado sumo. Por tanto, la ACTH parece desempeñar una función «permissiva» en la regulación de la secreción de aldosterona.

## Funciones de los glucocorticoides

Los mineralocorticoides pueden salvar la vida de los animales sometidos a suprarrenalectomía aguda, pero estos animales no se encuentran ni mucho menos bien. En realidad, sus sistemas metabólicos de utilización de las proteínas, hidratos de carbono y lípidos están muy alterados. Además, el animal no resiste ningún tipo de estrés físico o mental y cualquier enfermedad leve, como una infección respiratoria, puede causar su muerte. Por tanto, los glucocorticoides ejercen funciones tan esenciales para prolongar la vida de los animales como las de los mineralocorticoides, como se expondrá en las secciones siguientes.

Al menos el 95% de la actividad glucocorticoide de las secreciones corticosuprarrenales se debe a la secreción de *cortisol*, también conocido como *hidrocortisona*. Por último, la *corticosterona* posee una actividad glucocorticoide pequeña, pero importante.

### Efectos del cortisol sobre el metabolismo de los hidratos de carbono

**Estimulación de la gluconeogenia.** Desde luego, el efecto metabólico más conocido del cortisol y de otros glucocorticoides consiste en estimular la gluconeogenia (formación de hidratos de carbono a partir de las proteínas y de otras sustancias) en el hígado; el ritmo de gluconeogenia se eleva, a menudo, entre 6 y 10 veces. Este efecto se debe, sobre todo, a dos de los efectos del cortisol.

1. *El cortisol aumenta las enzimas que convierten los aminoácidos en glucosa dentro de los hepatocitos.* Este efecto se debe a la capacidad de los glucocorticoides para activar la trans-

cripción del ADN en el núcleo del hepatocito, de la misma manera que la aldosterona actúa en las células del túbulo renal: se forman ARN mensajeros que, a su vez, dan origen al conjunto de las enzimas necesarias para la gluconeogenia.

2. *El cortisol moviliza los aminoácidos de los tejidos extrahepáticos, sobre todo del músculo.* Por ello, llegan más aminoácidos al plasma, para incorporarse a la gluconeogenia hepática y facilitar la formación de glucosa.

Uno de los efectos del incremento de la gluconeogenia consiste en un aumento llamativo del depósito de glucógeno en los hepatocitos. Este efecto del cortisol permite a otras hormonas glucolíticas, como la adrenalina y el glucagón, movilizar la glucosa en los periodos de necesidad, como sucede entre las comidas.

**Disminución de la utilización celular de la glucosa.** El cortisol también reduce, aunque en grado moderado, el ritmo de utilización de glucosa por la mayoría de las células del cuerpo. Se desconoce la causa de este descenso, pero casi todos los fisiólogos consideran que el cortisol retrasa directamente la velocidad de utilización de la glucosa en algún lugar comprendido entre el punto de entrada de la glucosa en la célula y su descomposición final. La base del mecanismo propuesto se encuentra en la observación de que los glucocorticoides disminuyen la oxidación del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH) para formar NAD<sup>+</sup>. Como el NADH debe oxidarse para permitir la glucólisis, este efecto quizá explique la menor utilización celular del azúcar.

**Incremento de la glucemia y «diabetes suprarrenal».** El incremento de la glucemia se debe tanto al incremento de la gluconeogenia como a la reducción moderada de la utilización celular de la glucosa. A su vez, el aumento de la concentración de glucosa estimula la secreción de insulina. Sin embargo, la elevación de los valores plasmáticos de insulina no resulta tan eficaz para mantener la glucosa plasmática como en condiciones normales. Por razones aún mal conocidas, los valores elevados de glucocorticoides reducen la sensibilidad de muchos tejidos, en particular del músculo esquelético y del tejido adiposo, a los efectos favorecedores de la captación y utilización de glucosa característicos de la insulina. Una explicación posible es que las altas concentraciones de ácidos grasos, causadas por el efecto movilizador de los lípidos de sus depósitos por los glucocorticoides, podrían alterar las acciones de la insulina sobre los tejidos. En consecuencia, el exceso de secreción de glucocorticoides provocaría anomalías del metabolismo de los hidratos de carbono, muy parecidas a las observadas en los pacientes con exceso de hormona del crecimiento.

El incremento de la glucemia alcanza a veces tal proporción (50% o más sobre el límite normal) que se llega a un estado conocido como *diabetes suprarrenal*. En esta, la administración de insulina reduce la glucemia sólo de manera moderada (no tanto como en la diabetes pancreática), porque los tejidos adquieren resistencia a los efectos de la hormona.

### Efectos del cortisol sobre el metabolismo de las proteínas

**Reducción de las proteínas celulares.** Uno de los principales efectos del cortisol sobre los sistemas metabólicos



del organismo consiste en el descenso de los depósitos de proteínas de la práctica totalidad de las células del organismo, con excepción de las del hígado. Esto se debe tanto al descenso de la síntesis como a un mayor catabolismo de las proteínas ya existentes dentro de las células. Ambos efectos podrían achacarse a un menor transporte de los aminoácidos a los tejidos extrahepáticos, como se expondrá más adelante; es posible que esta no sea la causa primordial, porque el cortisol también reduce la formación de ARN y la síntesis posterior de proteínas de muchos tejidos extrahepáticos, sobre todo del músculo y del tejido linfático.

Cuando existe un gran exceso de cortisol, el músculo puede debilitarse tanto que la persona es incapaz de alzarse cuando se encuentra en cuclillas. Además, las funciones inmunitarias del tejido linfático caen hasta una pequeña fracción de la normalidad.

**El cortisol aumenta las proteínas del hígado y el plasma.** Al mismo tiempo que reduce las proteínas de otros lugares del organismo, el cortisol estimula la producción de proteínas en el hígado. Además, las proteínas del plasma (formadas por el hígado y liberadas a la sangre) también aumentan. Estos incrementos suponen una excepción al descenso de las proteínas que tiene lugar en otras partes del cuerpo. Se cree que esta diferencia se debe a un posible efecto del cortisol, que incrementaría el transporte de aminoácidos hacia los hepatocitos (pero no hacia casi todas las demás células) y estimularía a las enzimas hepáticas necesarias para la síntesis de proteínas.

**Aumento de los aminoácidos sanguíneos, disminución del transporte de los aminoácidos a las células extrahepáticas y estimulación del transporte a los hepatocitos.** Los estudios con tejidos aislados han revelado que el cortisol reduce el transporte de aminoácidos a las células musculares y quizás a otras células extrahepáticas.

Este menor transporte de aminoácidos a las células extrahepáticas disminuye la concentración intracelular de estas sustancias y, por tanto, la síntesis de proteínas. Sin embargo, el catabolismo de las proteínas en las células continúa liberando aminoácidos a partir de las proteínas ya formadas y estos aminoácidos difunden al exterior de la célula, con ascenso de sus concentraciones plasmáticas. Por tanto, *el cortisol moviliza los aminoácidos de los tejidos extrahepáticos* y, a través de este mecanismo, agota los depósitos tisulares de proteínas.

El incremento de la concentración plasmática de los aminoácidos y el mayor transporte de los mismos hacia los hepatocitos por el cortisol explicaría, además, el mayor uso de aminoácidos por el hígado y los efectos siguientes: 1) incremento de la tasa de desaminación de los aminoácidos en el hígado; 2) aumento de la síntesis hepática de proteínas; 3) aumento de la formación hepática de proteínas plasmáticas, y 4) aumento de la conversión de los aminoácidos en glucosa, es decir, incremento de la gluconeogénesis. Así pues, quizá muchos de los efectos del cortisol sobre los sistemas metabólicos del organismo obedezcan, en esencia, a la capacidad del cortisol para movilizar a los aminoácidos de los tejidos periféricos y, al mismo tiempo, incrementar las enzimas hepáticas necesarias para los efectos mencionados.

## Efectos del cortisol sobre el metabolismo de las grasas

**Movilización de los ácidos grasos.** De forma muy similar a la movilización de aminoácidos del músculo, el cortisol moviliza a los ácidos grasos del tejido adiposo. Con ello, aumenta la concentración de ácidos grasos libres en el plasma, lo que aumenta también la utilización de los ácidos grasos con fines energéticos. Al parecer, el cortisol ejerce asimismo un efecto directo que potencia la oxidación de los ácidos grasos en el interior de la célula.

No se conoce por completo el mecanismo por el que el cortisol moviliza los ácidos grasos. Sin embargo, quizá parte de sus efectos se expliquen por un menor transporte de la glucosa a los adipocitos. Conviene recordar que el  $\alpha$ -glicerofosfato, derivado de la glucosa, es necesario para el depósito y mantenimiento de los triglicéridos en estas células y que los adipocitos empiezan a liberar ácidos grasos cuando aquel falta.

En los períodos de ayuno prolongado o de estrés, la mayor movilización de grasas por el cortisol, junto con el incremento en la oxidación de los ácidos grasos en la célula, inducen una desviación de los sistemas metabólicos celulares, que pasan de la utilización energética de glucosa a la utilización de ácidos grasos. No obstante, este mecanismo del cortisol tarda varias horas en manifestarse íntegramente y no es tan rápido ni tan potente como el desplazamiento inducido por el descenso de la insulina, que se expondrá en el capítulo 78. De cualquier modo, el mayor uso de los ácidos grasos para conseguir energía metabólica supone un factor esencial para la conservación a largo plazo de la glucosa y del glucógeno orgánicos.

**Obesidad inducida por el exceso de cortisol.** Si bien el cortisol puede provocar una movilización moderada de los ácidos grasos en el tejido adiposo, a personas que presentan una secreción excesiva de cortisol desarrollan una obesidad peculiar: la grasa sobrante se deposita en el tórax y en la cabeza y produce el «cuello de búfalo» y la cara redonda «de luna llena». Se ignora la etiología, pero se ha sugerido que esta obesidad sería consecuencia de una estimulación exagerada del consumo de alimentos y que algunos tejidos del organismo generan grasa con más rapidez de la que la movilizan y oxidan.

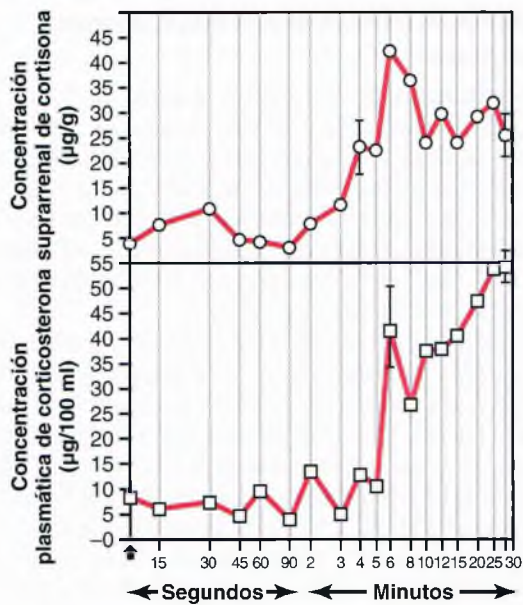
## El cortisol es importante para resistir el estrés y la inflamación

Prácticamente cualquier tipo de estrés, ya sea físico o neurogénico, provoca un aumento inmediato y notable de la secreción de ACTH por la adenohipófisis, seguido unos minutos después de una secreción considerable de cortisol por la corteza suprarrenal. Así lo demuestra de modo espectacular el experimento de la figura 77-6, donde la formación y secreción de corticoides se multiplica por 6 a los 4 y 20 min de fracturar los dos huesos de las patas a una rata.

Algunos tipos de estrés que aumentan la liberación de cortisol son:

1. Traumatismo, casi de cualquier tipo.
2. Infección.
3. Calor o frío intensos.
4. Inyección de noradrenalina y otros simpaticomiméticos.





**Figura 77-6** Reacción rápida de la corteza suprarrenal de la ratona al estrés causado por la fractura de la tibia y el peroné en el momento cero. (La ratona secreta corticosterona en lugar de cortisol.) (Por cortesía de los Dres. Guillemin, Dear y Lipscomb.)

5. Cirugía.
6. Inyección de sustancias necrosantes bajo la piel.
7. Inmovilización del animal.
8. Enfermedades debilitantes de casi cualquier tipo.

Pese a que, como se sabe, la secreción de cortisol suele aumentar mucho en situaciones de estrés, no está claro que esto suponga beneficio alguno para el animal. Quizá los glucocorticoides induzcan una movilización rápida de los aminoácidos y de las grasas a partir de los depósitos celulares para facilitar su uso inmediato con fines energéticos o para la síntesis de otros compuestos, como la glucosa, necesitados por los diferentes tejidos orgánicos. De hecho, se ha demostrado en algunos casos que los tejidos dañados desprovistos momentáneamente de proteínas pueden utilizar los aminoácidos recién liberados para formar nuevas proteínas esenciales para la vida de la célula. Además, es posible que los aminoácidos sirvan para sintetizar otras sustancias intracelulares esenciales, tales como purinas, pirimidinas y fosfato de creatina, imprescindibles para mantener la vida celular y la reproducción de las células nuevas.

Todo esto es mera especulación. Esta información sólo se apoya en que el cortisol no suele movilizar las proteínas funcionales básicas de la célula, tales como las proteínas contráctiles musculares o las proteínas neuronales, hasta que casi todas las demás proteínas se han liberado. Este efecto preferente del cortisol en la movilización de las proteínas lábiles podría suministrar aminoácidos a las células que los necesitaran para sintetizar sustancias necesarias para la vida.

### Efectos antiinflamatorios de las concentraciones altas de cortisol

Cuando un tejido sufre daños a causa de un traumatismo, una infección bacteriana o cualquier otra causa, suele «infla-

marse». A veces, como ocurre en la artritis reumatoide, la inflamación resulta más nociva que el traumatismo o la enfermedad. La administración de grandes cantidades de cortisol permite, de ordinario, bloquear esta inflamación o incluso revertir muchos de sus efectos, una vez iniciada. Antes de explicar los mecanismos por los que el cortisol bloquea la inflamación, se revisará la secuencia básica de esta, que se trata con mayor detalle en el capítulo 33.

La inflamación tiene cinco etapas fundamentales: 1) liberación por las células dañadas del tejido de sustancias químicas que activan el proceso inflamatorio, tales como histamina, bradicinina, enzimas proteolíticas, prostaglandinas y leucotrienos; 2) aumento del flujo sanguíneo en la zona inflamada, inducido por alguno de los productos liberados de los tejidos, un efecto que se denomina *eritema*; 3) salida de grandes cantidades de plasma casi puro desde los capilares hacia las zonas dañadas, secundaria a un aumento de la permeabilidad capilar, seguida de la coagulación del líquido tisular, con el consiguiente *edema sin fovea*; 4) infiltración de la zona por leucocitos, y 5) crecimiento de tejido fibroso pasados unos días o semanas, para contribuir a la cicatrización.

Cuando se secretan o inyectan grandes cantidades de cortisol a una persona, este ejerce dos *efectos antiinflamatorios*: 1) puede bloquear las primeras etapas del proceso inflamatorio antes incluso de que la inflamación se inicie o 2) si la inflamación ya se ha iniciado, favorecerá la desaparición rápida de la misma y acelerará la cicatrización. Estos efectos se explicarán a continuación.

**El cortisol impide la inflamación tanto por estabilización de los lisosomas como a través de otros efectos.** El cortisol ejerce los siguientes efectos preventivos de la inflamación:

1. *El cortisol estabiliza las membranas lisosómicas.* Este es uno de los efectos antiinflamatorios de mayor interés, porque aumenta la resistencia a la rotura de las membranas de los lisosomas intracelulares. Por tanto, en las células dañadas se produce una importante disminución de la liberación de casi todas las enzimas proteolíticas que inducen la inflamación y que se encuentran normalmente en los lisosomas.
2. *El cortisol reduce la permeabilidad de los capilares,* quizá como un efecto secundario a la menor liberación de las enzimas proteolíticas. Esto impide la salida de plasma hacia los tejidos.
3. *El cortisol disminuye la emigración de los leucocitos a la zona inflamada y la fagocitosis de las células dañadas.* Sin duda, estas acciones se deben al descenso, inducido por el cortisol, de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos que, de otra manera, incrementarían la vasodilatación, la permeabilidad capilar y la movilidad de los leucocitos.
4. *El cortisol inhibe al sistema inmunitario y reduce mucho la multiplicación de los linfocitos,* sobre todo de los linfocitos T. A su vez, la menor cantidad de linfocitos T y de anticuerpos en la zona inflamada amortiguan las reacciones tisulares que de otro modo fomentarían la inflamación.
5. *El cortisol disminuye la fiebre, sobre todo porque reduce la liberación de interleucina 1 por los leucocitos,* uno de los



principales estimuladores del sistema termorregulador hipotalámico. Por su parte, el descenso de la temperatura deprime la vasodilatación.

Así pues, el cortisol posee un efecto bastante general sobre la inflamación y reduce todas sus facetas. Aún se ignora hasta qué punto estas acciones dependen del efecto simple de estabilización de las membranas lisosómicas y celulares del cortisol o de la menor formación de prostaglandinas y leucotrienos a partir del ácido araquidónico de las membranas celulares lesionadas u otros efectos.

**El cortisol resuelve la inflamación.** Incluso después de establecida la inflamación, la administración de cortisol puede reducirla en un plazo de horas a días. De inmediato, bloquea casi todos los factores que fomentan el proceso pero, además, acelera la cicatrización. Es muy probable que la explicación resida en los mismos factores, en su mayoría desconocidos, que permiten al organismo resistir muchos otros tipos de estrés físico cuando se secretan grandes cantidades de cortisol. Quizá se deba a la movilización de los aminoácidos y su uso para reparar los tejidos dañados, al incremento de la glucogenia, que suministra glucosa adicional a los sistemas metabólicos en estado crítico al aumento de los ácidos grasos disponibles para la energía celular o incluso a algún otro efecto del cortisol que inactive o elimine los productos inflamatorios.

Cualquiera que sea el mecanismo exacto del efecto antiinflamatorio, esta actividad del cortisol resulta esencial en ciertas enfermedades como la artritis reumatoide, la fiebre reumática y la glomerulonefritis aguda. Todas ellas se caracterizan por una grave inflamación local y sus efectos nocivos se justifican, sobre todo, por la inflamación y en menor medida por otros mecanismos.

Si se administran cortisol u otros glucocorticoides a los pacientes con estas enfermedades, la inflamación remitirá de manera casi invariable en 24h. Además, si bien el cortisol no corrige la enfermedad subyacente sino que sólo evita los efectos nocivos de la respuesta inflamatoria, esta medida salva, a menudo, la vida del paciente.

#### Otros efectos del cortisol

**El cortisol bloquea la respuesta inflamatoria a las reacciones alérgicas.** El cortisol no influye en la reacción alérgica básica entre el antígeno y el anticuerpo, por lo que pueden incluso observarse algunos efectos secundarios de la reacción alérgica. Sin embargo, como la respuesta inflamatoria causa muchos de los efectos graves y a veces mortales de las reacciones alérgicas, la administración de cortisol, seguida de su efecto antiinflamatorio y de la menor liberación de productos inflamatorios, puede salvar la vida del paciente. Por ejemplo, el cortisol evita el shock o la muerte por anafilaxia que, en caso contrario, matarían a muchas personas, como se indica en el capítulo 34.

**Efecto sobre las células sanguíneas y sobre la inmunidad en las enfermedades infecciosas.** El cortisol reduce el número de eosinófilos y de linfocitos de la sangre; este efecto comienza a los pocos minutos de la inyección de la hormona y se acentúa después de unas horas. En realidad, la detección de linfocitopenia o eosinopenia constituye un criterio diagnóstico importante de la hiperproducción de cortisol por la glándula suprarrenal.

De forma análoga, la administración de grandes dosis de cortisol induce una atrofia importante de todos los tejidos linfáticos del organismo, lo que a su vez reduce la producción de linfocitos T y de anticuerpos por estos tejidos. El resultado es un descenso de la inmunidad frente a casi todos los invasores extraños. A veces, esta situación puede llevar a infecciones fulminantes y a la muerte por enfermedades que de otro modo no resultarían letales, como una tuberculosis fulminante de una persona cuya enfermedad se había controlado con anterioridad. Por el contrario, esta capacidad del cortisol y de otros glucocorticoides para suprimir la inmunidad hace de ellos unos fármacos de gran valor en la prevención del rechazo inmunitario de los corazones, riñones u otros tejidos trasplantados.

El cortisol fomenta la producción de eritrocitos por mecanismos desconocidos. Cuando las glándulas suprarrenales secretan un exceso de cortisol, suele observarse policitemia y, a la inversa, cuando dejan de hacerlo, aparece anemia.

#### Mecanismo celular de la acción del cortisol

El cortisol, como otras hormonas esteroideas, ejerce sus efectos mediante su interacción inicial con los receptores intracelulares de las células efectoras. El cortisol es liposoluble y difunde con facilidad a través de la membrana celular. Una vez en el interior de la célula, se une a una proteína receptora del citoplasma y luego, el complejo hormona-receptor interactúa con secuencias reguladoras específicas del ADN denominadas *elementos de respuesta a los glucocorticoides*, que inducen o reprimen la transcripción génica. También son necesarias otras proteínas celulares, conocidas como *factores de transcripción*, para la interacción adecuada entre el complejo hormona-receptor y los elementos de respuesta a los glucocorticoides.

Los glucocorticoides fomentan o reducen la transcripción de muchos genes que alteran la síntesis del ARNm de proteínas mediadoras de numerosos efectos fisiológicos. Así pues, los efectos metabólicos del cortisol no son inmediatos, sino que tardan de 45 a 60 min en manifestarse, tiempo necesario para la síntesis de esas proteínas, o incluso varias horas o días. Datos recientes indican que los glucocorticoides, sobre todo en concentraciones elevadas, pueden causar algunos *efectos no genómicos* rápidos sobre el transporte de iones en la membrana celular que quizá contribuyan a sus acciones terapéuticas.

#### Regulación de la secreción de cortisol por la corticotropina procedente de la hipófisis

La ACTH estimula la secreción de cortisol. A diferencia de la secreción de aldosterona en la zona glomerular, controlada sobre todo por el potasio y la angiotensina que actúan directamente sobre las células de la corteza suprarrenal, la secreción de cortisol está sometida de forma casi exclusiva al control de la ACTH hipofisaria. Esta hormona, llamada también *corticotropina* o *adrenocorticotropina*, estimula asimismo la síntesis suprarrenal de andrógenos.

**Química de la ACTH.** La ACTH se ha aislado de forma pura de la adenohipófisis. Es un polipéptido grande, correspondiente a una cadena de 39 aminoácidos. Se conoce un polipéptido menor, un producto de la digestión de la ACTH, cuya cadena mide 24 aminoácidos pero que posee todos los efectos de la molécula entera.

**La corticoliberina hipotalámica controla la secreción de ACTH.** De manera idéntica al control de otras



hormonas hipofisarias por los factores liberadores del hipotálamo, un factor liberador importante controla la liberación de ACTH. Se llama *corticoliberina* o *factor liberador de corticotropina* (CRF, *corticotropin-releasing factor*). Se secreta hacia el plexo capilar primario del sistema hipofisario portal en la eminencia media del hipotálamo y luego se transporta a la adenohipófisis, donde induce la secreción de ACTH. El CRF es un péptido formado por 41 aminoácidos. Los cuerpos celulares de las neuronas secretoras de CRF se localizan sobre todo en el núcleo paraventricular del hipotálamo. A su vez, este núcleo recibe muchas conexiones nerviosas del sistema límbico y de la parte inferior del tronco del encéfalo.

La adenohipófisis tan sólo secreta cantidades mínimas de ACTH en ausencia de CRF. En cambio, casi todos los estados de hipersecreción de ACTH se deben a señales iniciadas en las regiones basales del encéfalo, entre otras en el hipotálamo, y se transmiten después a la adenohipófisis mediante el CRF.

La ACTH activa las células corticosuprarrenales para que produzcan esteroides a través del aumento del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). El efecto principal de la ACTH sobre las células corticosuprarrenales consiste en la activación de la *adenilato ciclasa* de la membrana celular. Esta, a su vez, induce la formación de AMPc en el citoplasma; el efecto máximo se alcanza a los 3 min. Por su parte, el AMPc activa a las enzimas intracelulares que sintetizan las hormonas corticosuprarrenales. Se trata de un ejemplo adicional de la actuación del AMPc como *segundo mensajero* hormonal.

El paso más importante de todos los estimulados por la ACTH para controlar la secreción corticosuprarrenal es la activación de la enzima *proteína cinasa A*, de la que

depende la *conversión inicial de colesterol en pregnenolona*. Esta conversión inicial representa el «paso limitante de la velocidad» de síntesis de todas las hormonas corticosuprarrenales y explica por qué la ACTH se necesita, en condiciones normales, para la producción de cualquier hormona corticosuprarrenal. La estimulación a largo plazo de la corteza suprarrenal por la ACTH no sólo eleva la actividad secretora, sino que también causa la hipertrofia y proliferación de las células de la corteza, sobre todo de las de las zonas fascicular y reticular, donde se secretan el cortisol y los andrógenos.

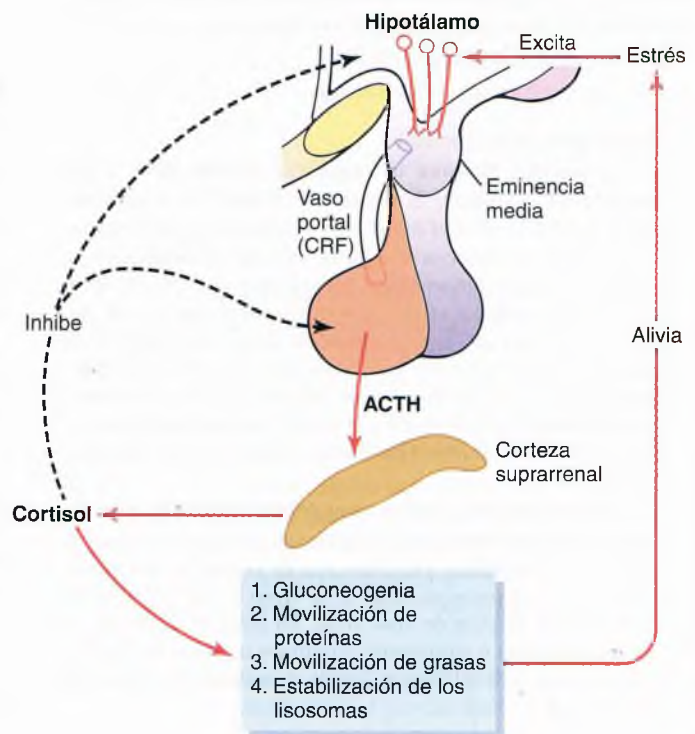
### El estrés psicológico aumenta la secreción corticosuprarrenal y de ACTH

Como se indicó antes en este capítulo, casi cualquier tipo de estrés físico o mental aumenta de modo considerable la secreción de ACTH en breves minutos y, en consecuencia, también la de cortisol, que llega a multiplicarse hasta 20 veces. La figura 77-6 demuestra este efecto, con la respuesta secretora rápida y potente de la corteza suprarrenal después de un traumatismo.

Los estímulos dolorosos inducidos por cualquier tipo de estrés físico o daño tisular se transmiten primero en sentido proximal al tronco del encéfalo y luego a la eminencia media del hipotálamo, como se ilustra en la figura 77-7. Desde esta, se secreta CRF al sistema porta de la hipófisis. Pocos minutos después, toda la secuencia reguladora provoca la aparición de grandes cantidades de cortisol en la sangre.

El estrés mental puede inducir un aumento, igualmente rápido, de la secreción de ACTH, que se cree debido a la estimulación del sistema límbico, sobre todo de la región de la amígdala y del hipocampo, que transmiten señales a la región posteromedial del hipotálamo.

Figura 77-7 Mecanismos reguladores de la secreción de glucocorticoides. ACTH, corticotropina; CRF, corticoliberina.

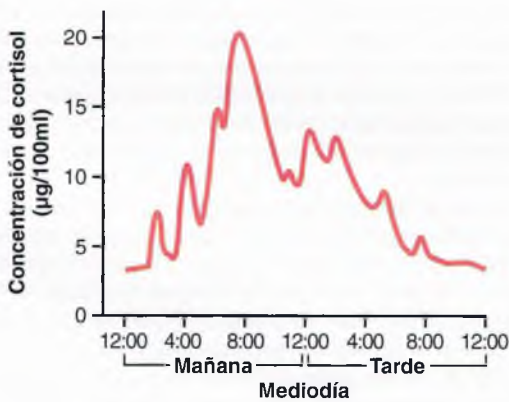


**Efecto inhibitor del cortisol sobre el hipotálamo y sobre la adenohipófisis para reducir la secreción de ACTH.** El cortisol ejerce un efecto directo de retroalimentación negativa sobre: 1) el hipotálamo, disminuyendo la síntesis de CRF, y 2) la adenohipófisis, reduciendo la formación de ACTH. Ambos efectos retroactivos ayudan a controlar la concentración plasmática de cortisol. Así, cuando la concentración de cortisol asciende en exceso, este sistema reduce automáticamente la ACTH hacia valores de control normales.

**Resumen del sistema regulador del cortisol**

La figura 77-7 muestra el sistema general de control de la secreción de cortisol. La clave de este sistema es la excitación del hipotálamo por los distintos tipos de estrés. El estrés activa a todo el sistema e induce una liberación rápida de cortisol que, a su vez, desencadena un conjunto de efectos metabólicos destinados a aliviar la naturaleza nociva del estrés.

Además, el cortisol actúa directamente sobre el hipotálamo y la adenohipófisis para que esta reduzca la concentración plasmática de la hormona en los momentos de ausencia de estrés.



**Figura 77-8** Patrón típico de la concentración de cortisol a lo largo del día. Obsérvense las oscilaciones de la secreción, así como el pico de secreción diario que aparece aproximadamente 1 h después de levantarse por la mañana.

No obstante, los estímulos estresantes prevalecen siempre y rompen este círculo de retroalimentación directo e inhibitor del cortisol, provocando bien exacerbaciones periódicas de su secreción varias veces al día (fig. 77-8), bien una secreción prolongada de cortisol durante las fases de estrés crónico.

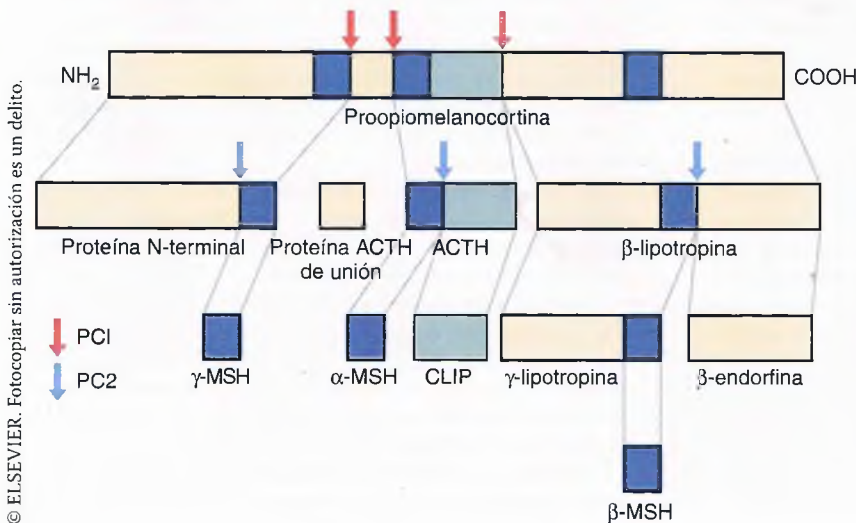
**Ritmo circadiano de la secreción de glucocorticoides.**

Los ritmos secretores de CRF, ACTH y cortisol se elevan en las primeras horas de la mañana y se reducen en las últimas horas de la tarde, como revela la figura 77-8; los valores plasmáticos de cortisol varían desde cifras desde 20 µg/dl 1 h antes de levantarse por la mañana hasta valores de sólo alrededor de 5 µg/dl a medianoche. Esta fluctuación es consecuencia de una alteración cíclica circadiana de las señales hipotálamicas que regulan la secreción de cortisol. Si una persona modifica sus hábitos de sueño diarios, el ciclo cambiará de forma paralela. Por tanto, las mediciones del cortisol sanguíneo sólo tendrán utilidad si se expresan según el momento del ciclo en que se efectuó la medición.

**Síntesis y secreción de ACTH asociadas a las de hormona estimuladora de los melanocitos, lipotropina y endorfina**

Cuando la adenohipófisis secreta ACTH, al mismo tiempo se liberan otras hormonas de estructura química parecida. Ello se debe a que el gen se transcribe para formar la molécula de ARN que determina la formación de ACTH y provoca, en principio, la síntesis de una proteína mucho mayor, una prohormona llamada *proopiomelanocortina* (POMC) que, además de ser la precursora de la ACTH, también da lugar a otros varios péptidos, entre los que se encuentran la *hormona estimuladora de los melanocitos* (MSH), la *β-lipotropina* además de otros y la *β-endorfina* (fig. 77-9). En condiciones normales, ninguna de estas hormonas se secreta en cantidad suficiente para modificar las funciones del cuerpo humano, pero cuando la velocidad de secreción de ACTH se incrementa, como sucede en la enfermedad de Addison, también puede elevarse la producción de otras hormonas derivadas de la POMC.

El gen POMC se transcribe activamente en varios tejidos, entre ellos las células corticotropas de la adenohipófisis, las neuronas POMC del núcleo arqueado del hipotálamo y



**Figura 77-9** Procesamiento de la proopiomelanocortina (POMC) por la prohormona convertasa 1 (PC1, flechas rojas) y por la PC2 (flechas azules). La expresión tisular específica de estas dos enzimas da lugar a distintos péptidos en los diferentes tejidos. La adenohipófisis expresa PC1, induciendo la formación de péptido N-terminal, péptido de unión, ACTH y β-lipotropina. La expresión de PC2 en el hipotálamo conduce a la formación de la hormona estimulante de los melanocitos (MSH) α, β y γ pero no de ACTH. CLIP, péptido intermedio parecido a la corticotropina.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



las células de la dermis y del tejido linfático. En todos estos tipos de células, la POMC se procesa para formar una serie de péptidos más pequeños. El tipo exacto de derivados de la POMC de cada tejido concreto depende de las enzimas disponibles en dicho tejido. Por ejemplo, las células corticotropas de la hipófisis expresan *prohormona convertasa 1* (PC1), pero no PC2, por lo que generan un péptido N-terminal, un péptido de unión, ACTH y  $\beta$ -lipotropina. Por su parte, en el hipotálamo, la expresión de PC2 conduce a la producción de MSH  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  y  $\beta$ -endorfina, pero no de ACTH. Como se expuso en el capítulo 71, la  $\alpha$ -MSH formada por las neuronas del hipotálamo desempeña una función importante en la regulación del apetito.

En los abundantes *melanocitos* localizados entre la dermis y la epidermis de la piel, la MSH estimula la formación de un pigmento negro, la *melanina*, que se dispersa hacia la epidermis. La inyección de MSH a una persona a lo largo de 8 a 10 días oscurece mucho la piel. Este efecto es bastante más acusado entre las personas con pieles genéticamente oscuras que en las de piel clara.

Algunos animales inferiores cuentan con un «lóbulo» intermedio de la hipófisis, denominado *parte intermedia*, muy desarrollado y ubicado entre los lóbulos anterior (adenohipófisis) y posterior (neurohipófisis). Este lóbulo secreta una gran cantidad de MSH. Además, esta secreción está regulada de manera independiente por el hipotálamo en respuesta a la cantidad de luz que recibe el animal o a otros factores ambientales. Por ejemplo, algunos animales árticos adquieren una piel oscura en verano y, sin embargo, tienen la piel completamente blanca en invierno.

La ACTH, que contiene una secuencia de la MSH, ejerce un efecto estimulante de los melanocitos que equivale a alrededor de 1/30 del de la MSH. Además, como las cantidades de MSH pura secretada por el ser humano son muy reducidas y las de ACTH, abundantes, es probable que la ACTH tenga más importancia que la MSH para establecer la cantidad de melanina de la piel.

## Andrógenos suprarrenales

Algunas hormonas sexuales masculinas moderadamente activas, conocidas como *andrógenos suprarrenales* (la más importante es la *dehidroepiandrosterona*) se secretan constantemente por la corteza suprarrenal, sobre todo durante la vida fetal, como se expone con detalle en el capítulo 83. Por otro lado, la progesterona y los estrógenos, hormonas sexuales femeninas, se secretan en cantidades mínimas.

En general, los andrógenos suprarrenales sólo ejercen efectos leves en el ser humano. Quizá, parte del desarrollo inicial de los órganos sexuales masculinos se deba a la secreción infantil de estos andrógenos suprarrenales, que también ejercen efectos discretos en el sexo femenino, no sólo antes de la pubertad, sino también durante el resto de la vida. Gran parte del crecimiento del vello púbico y axilar de la mujer es consecuencia de la acción de estas hormonas.

Algunos andrógenos suprarrenales se transforman en testosterona, la principal hormona sexual masculina, en los tejidos extrasuprarrenales, lo que explica sin duda casi toda su actividad androgénica. En el capítulo 80 se exponen los efectos fisiológicos de los andrógenos en relación con la función sexual masculina.

## Anomalías de la secreción corticosuprarrenal

### Hipofunción corticosuprarrenal (insuficiencia corticosuprarrenal): enfermedad de Addison

La enfermedad de Addison se debe a la incapacidad de la corteza suprarrenal para fabricar suficientes hormonas corticales; a su vez, en un elevado número de casos, la causa obedece a una *atrofia o lesión primaria* de la corteza suprarrenal. Esta atrofia se debe casi en el 80% de las ocasiones a un fenómeno de autoinmunidad dirigido contra la corteza suprarrenal. La hipofunción de las glándulas suprarrenales puede ocurrir también por destrucción tuberculosa o por la invasión de la corteza por un tumor maligno.

En algunos casos, la insuficiencia suprarrenal es secundaria a un deterioro en la función de la hipófisis, que no consigue producir suficiente ACTH. Cuando la producción de ACTH es demasiado baja, la de cortisol y aldosterona disminuye y, finalmente, las glándulas suprarrenales pueden llegar a atrofiarse debido a la ausencia de estimulación de ACTH. La insuficiencia suprarrenal secundaria es mucho más común que la enfermedad de Addison, que en ocasiones se denomina *insuficiencia suprarrenal primaria*. A continuación se describen las alteraciones que se observan en la insuficiencia suprarrenal primaria.

**Deficiencia de mineralocorticoides.** La falta de secreción de aldosterona reduce mucho la reabsorción de sodio por el túbulo renal y, en consecuencia, permite la pérdida de grandes cantidades de agua y de iones sodio y cloruro por la orina. El resultado neto es un descenso llamativo del volumen extracelular. Además, aparecen hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis leve por ausencia de secreción de los iones potasio e iones hidrógeno que normalmente se intercambian por el sodio cuando este se reabsorbe.

Como el líquido extracelular se reduce, el volumen plasmático disminuye y la concentración de eritrocitos aumenta de manera espectacular; el gasto cardíaco y la presión arterial también se reducen y, en ausencia de tratamiento, el paciente fallece por shock entre 4 días y 2 semanas después de que cese completamente la secreción de mineralocorticoides.

**Deficiencia de glucocorticoides.** El paciente con enfermedad de Addison no puede mantener la glucemia normal entre las comidas, porque la falta de secreción de cortisol hace que no pueda sintetizar cantidades importantes de glucosa a través de la gluconeogénesis. Además, la ausencia de cortisol reduce la movilización de las proteínas y las grasas de los tejidos, por lo que también se deprimen otras muchas funciones metabólicas. Esta pereza de la movilización energética ante la falta de cortisol es uno de los efectos más perjudiciales de la deficiencia de glucocorticoides. Incluso aunque la persona disponga de cantidades excesivas de glucosa y de otros nutrientes, sus músculos se debilitarán, lo que indica que los glucocorticoides son necesarios para mantener otras funciones metabólicas de los tejidos, aparte del metabolismo energético.

La falta de secreción adecuada de glucocorticoides también aumenta la sensibilidad de los enfermos de Addison a los efectos nocivos de los distintos tipos de estrés; de hecho, una infección respiratoria leve puede causar la muerte.

**Pigmentación melánica.** Otra característica de casi todos los pacientes con enfermedad de Addison es la pigmentación melánica de las mucosas y de la piel. La melanina no siempre se deposita de manera homogénea y puede producir manchas, sobre todo en las zonas de piel fina, como las mucosas de los labios o la delgada piel de los pezones.

Se cree que el depósito de melanina obedece a este mecanismo: cuando disminuye la secreción de cortisol, se reduce



también el mecanismo normal de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la adenohipófisis, con lo que se produce una enorme liberación de ACTH y también de MSH. Es probable que sean estas cantidades elevadísimas de ACTH las responsables de casi todo el efecto pigmentario, porque estimulan la formación de melanina por los melanocitos de la misma manera que lo hace la MSH.

**Tratamiento de la enfermedad de Addison.** Una persona que sufra una destrucción completa de las glándulas suprarrenales y no reciba tratamiento fallecerá en unos días o semanas por una debilidad consuntiva, casi siempre con un cuadro de shock circulatorio. Sin embargo, esta persona podrá vivir durante años si se le administran pequeñas cantidades diarias de mineralocorticoides y de glucocorticoides.

**Crisis addisoniana.** Como ya se señaló en este capítulo, a veces se secretan enormes cantidades de glucocorticoides como respuesta a distintos tipos de estrés físico o mental. En las personas con enfermedad de Addison, la producción de glucocorticoides no aumenta durante el estrés. Sin embargo, ante un traumatismo, enfermedad u otra clase de estrés como una intervención quirúrgica, es muy probable que necesite mayores cantidades de glucocorticoides. En general, para evitar su muerte, se requiere una dosis de glucocorticoides al menos 10 veces superior a la normal.

Esta necesidad crítica de glucocorticoides suplementarios y la debilidad grave asociada a los períodos de estrés se conoce como *crisis addisoniana*.

#### Hiperfunción corticoadrenal: síndrome de Cushing

La hipersecreción corticoadrenal provoca una cascada compleja de efectos hormonales, conocida como *síndrome de Cushing*. Muchas anomalías de este síndrome se deben al exceso de cortisol, aunque la secreción exagerada de andrógenos también ocasiona efectos importantes. El hiper cortisolismo obedece a múltiples causas, por ejemplo: 1) adenomas adenohipofisarios secretores de grandes cantidades de ACTH que, a su vez, causan hiperplasia suprarrenal y exceso de cortisol; 2) anomalías de

la función del hipotálamo que ocasionan un aumento de liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), con el consiguiente estímulo exagerado de la secreción de ACTH; 3) «secreción ectópica» de ACTH por un tumor de otra parte del cuerpo, como un carcinoma abdominal, y 4) adenomas de la corteza suprarrenal. Si el síndrome de Cushing es secundario a una secreción excesiva de ACTH por la adenohipófisis, el cuadro recibirá el nombre de *enfermedad de Cushing*.

La causa más frecuente del síndrome de Cushing, que se caracteriza por un incremento de los valores plasmáticos de ACTH y de cortisol, es una secreción exagerada de ACTH. La hiperproducción primaria de cortisol por las glándulas suprarrenales justifica entre el 20 y el 25% de los casos clínicos del síndrome y suele ir acompañada de un descenso de la ACTH, debido a la inhibición por retroalimentación de la secreción adenohipofisaria de esta por el cortisol.

La administración de grandes dosis de dexametasona, un glucocorticoide sintético, permite diferenciar entre el síndrome de Cushing *dependiente de la ACTH* y la forma *independiente de la ACTH*. Ni siquiera las dosis altas de dexametasona suelen suprimir la secreción de ACTH de los pacientes con hiperproducción de hormona por un adenoma hipofisario secretor de ACTH o por una disfunción del eje hipotálamo-hipofisario. Por el contrario, en los enfermos con una hiperproducción suprarrenal primaria de cortisol (independiente de la ACTH) se observan valores bajos o indetectables de ACTH. La prueba de la dexametasona, pese a su difusión, puede causar a veces errores diagnósticos, pues algunos tumores hipofisarios secretores de ACTH responden a ella con una supresión de la secreción de ACTH. Por tanto, suele considerarse como una primera etapa en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing.

El síndrome de Cushing puede aparecer también con el uso de grandes cantidades de glucocorticoides durante períodos prolongados con fines terapéuticos. Por ejemplo, los pacientes con inflamación crónica asociada a enfermedades como la artritis reumatoide suelen recibir tratamiento con glucocorticoides y pueden manifestar algunos de los síntomas clínicos del síndrome.



**Figura 77-10** Paciente con síndrome de Cushing antes (*izquierda*) y después (*derecha*) de una suprarrenalectomía subtotal. (Por cortesía del Dr. Leonard Posey.)



Un rasgo característico del síndrome de Cushing es la movilización de la grasa de la parte inferior del cuerpo y su depósito simultáneo en las regiones torácica y superior del abdomen, lo que otorga al tórax un aspecto de búfalo. La secreción excesiva de esteroides también induce edema facial; la potencia andrógena de algunas hormonas puede causar acné e hirsutismo (exceso de crecimiento del vello facial). El aspecto de la cara suele describirse como de «luna llena»; la fotografía de la izquierda de la figura 77-10 corresponde a una paciente con síndrome de Cushing no tratado. Casi el 80% de los enfermos desarrollan hipertensión, probablemente asociada a los efectos mineralocorticoides ligeros del cortisol.

**Efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y de las proteínas.** La abundancia de cortisol secretado en el síndrome de Cushing puede incrementar la glucemia, a veces hasta valores de 200 mg/dl después de las comidas (cifra doble de la normal). Ello se debe, sobre todo, a la mayor gluconeogénesis y la menor utilización de la glucosa por los tejidos.

En el síndrome de Cushing, los glucocorticoides ejercen un profundo efecto sobre el catabolismo de las proteínas: las proteínas tisulares de casi todo el organismo, con excepción del hígado, experimentan un marcado descenso, pero las del plasma no se modifican. La pérdida de las proteínas musculares justifica la intensa debilidad y la falta de síntesis proteica en los tejidos linfáticos conlleva la supresión del sistema inmunitario. Por tanto, muchos de estos enfermos fallecen por infecciones. Incluso las fibras de colágeno del tejido subcutáneo se pierden y este tejido se desgarrará con facilidad, dando lugar a grandes *estrias purpúreas* en las zonas de rotura. Además, el menor depósito de proteínas en los huesos suele provocar una *osteoporosis* grave con la debilidad ósea consiguiente.

**Tratamiento del síndrome de Cushing.** El tratamiento del síndrome de Cushing consiste en extirpar el tumor suprarrenal, si esta es la causa del proceso, o reducir la secreción de ACTH, si es posible. La hipertrofia de la hipófisis o incluso los microadenomas hipofisarios secretores de ACTH pueden extirparse mediante cirugía o se destruyen con radiación en algunos casos. Los medicamentos que bloquean la esteroidogénesis, tales como *metirapona*, *ketoconazol* y *aminoglutetimida*, o que inhiben la secreción de ACTH, como los *inhibidores de la GABA-transaminasa* y los *antagonistas de la serotonina*, también se emplean cuando la cirugía no es posible. Cuando no se puede reducir fácilmente la secreción de ACTH, el único tratamiento satisfactorio suele consistir en una suprarrenalectomía parcial (o incluso total) bilateral, seguida de la administración de esteroides suprarrenales para compensar la insuficiencia.

#### Hiperaldosteronismo primario (síndrome de Conn)

A veces se desarrolla un pequeño tumor en la zona glomerular y se produce una gran secreción de aldosterona; el estado resultante se conoce como «hiperaldoesteronismo primario» o «síndrome de Conn». Asimismo, en casos aislados, la corteza suprarrenal hiperplásica secreta aldosterona y no cortisol. Los efectos del exceso de aldosterona se expusieron ya con detalle en este mismo capítulo. Las consecuencias más importantes son hipopotasemia, alcalosis metabólica leve, un ligero aumento del volumen extracelular y del volumen sanguíneo, un incremento mínimo de la concentración plasmática de sodio (normalmente > 4 a 6 mEq/l) y, casi siempre, hipertensión. Merecen destacarse, dentro del hiperaldosteronismo primario, los períodos ocasionales de parálisis muscular inducidos por la hipopotasemia. Esta parálisis se debe a un efecto depresor de la baja concentración extracelular de potasio sobre la transmisión de los potenciales de acción de las fibras nerviosas, como se explicó en el capítulo 5.



Figura 77-11 Síndrome adrenogenital en un niño de 4 años de edad. (Por cortesía del Dr. Leonard Posey.)

Uno de los criterios diagnósticos del hiperaldosteronismo primario es el descenso de la renina plasmática, por la supresión mediante retroalimentación de la secreción de renina debida al exceso de aldosterona o por el exceso del volumen del líquido extracelular y el ascenso de la presión arterial secundarios al hiperaldosteronismo. El tratamiento del hiperaldosteronismo primario puede incluir la extirpación quirúrgica del tumor o de casi todo el tejido suprarrenal, si la causa es una hiperplasia. Otra opción de tratamiento es el antagonismo farmacológico del receptor mineralocorticoide con espironolactona o eplerenona.

#### Síndrome adrenogenital

En ocasiones, un tumor de la corteza suprarrenal secreta cantidades exageradas de andrógenos, que provocan efectos virilizantes intensos. Si el síndrome afecta a una mujer, esta desarrollará características masculinas, como crecimiento de la barba, voz con un tono más grave de la voz o incluso calvicie, si es portadora del rasgo genético para la calvicie, distribución masculina del vello corporal y púbico, crecimiento del clítoris hasta parecerse al pene y depósito de proteínas en la piel y, sobre todo, en los músculos, con un aspecto típico masculino.

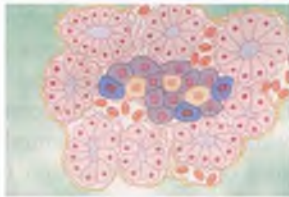
Los tumores suprarrenales virilizantes tienen el mismo efecto en los varones prepuberales que en el sexo femenino, aunque aceleran el crecimiento de los órganos sexuales masculinos, como ilustra la figura 77-11 correspondiente a un niño de 4 años con síndrome adrenogenital. Las propiedades virilizantes del síndrome adrenogenital en los varones adultos suelen resultar enmascaradas por las características virilizantes habituales de la testosterona secretada en los testículos. Por tanto, suele ser difícil establecer la presencia de un síndrome adrenogenital en los varones adultos. La eliminación de 17-cetosteroides (derivados de los andrógenos) por la orina se multiplica entre 10 y 15 veces y este dato ayuda al diagnóstico de la enfermedad.

## Bibliografía

- Adcock IM, Barnes PJ: Molecular mechanisms of corticosteroid resistance, *Chest* 134:394, 2008.
- Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, et al: Treatment of adrenocorticotro-pin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement, *J Clin Endocrinol Metab* 93:2454, 2008.
- Boldyreff B, Wehling M: Aldosterone: refreshing a slow hormone by swift action, *News Physiol Sci* 19:97, 2004.
- Bornstein SR: Predisposing factors for adrenal insufficiency, *N Engl J Med* 360:2328, 2009.
- Boscaro M, Arnaldi G: Approach to the patient with possible Cushing's syndrome, *J Clin Endocrinol Metab*. 94:3121, 2009.
- Boscaro M, Barzon L, Fallo F, et al: Cushing's syndrome, *Lancet* 357:783, 2001.
- de Paula RB, da Silva AA, Hall JE: Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration, *Hypertension* 43:41, 2004.
- Fuller PJ, Young MJ: Mechanisms of mineralocorticoid action, *Hypertension* 46:1227, 2005.
- Funder JW: Reconsidering the roles of the mineralocorticoid receptor, *Hypertension* 53:286, 2009.
- Funder JW: Aldosterone and the cardiovascular system: genomic and non-genomic effects, *Endocrinology* 147:5564, 2006.
- Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, et al: Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone "escape", *Hypertension* 6:183, 1984.
- Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, et al: *Williams Textbook of Endocrinology*, ed 10, Philadelphia, 2003, WB Saunders Co.
- Levin ER: Rapid signaling by steroid receptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 295:R1425, 2008.
- Lösel RM, Falkenstein E, Feuring M, et al: Nongenomic steroid action: Controversies, questions, and answers, *Physiol Rev* 83:965, 2003.
- Oberleithner H: Unorthodox sites and modes of aldosterone action, *News Physiol Sci* 19:51, 2004.
- O'shaughnessy KM, Karet FE: Salt handling and hypertension, *J Clin Invest* 113:1075, 2004.
- Pippal JB, Fuller PJ: Structure-function relationships in the mineralocorticoid receptor, *J Mol Endocrinol* 41:405, 2008.
- Raff H: Utility of salivary cortisol measurements in Cushing's syndrome and adrenal insufficiency, *J Clin Endocrinol Metab* 94:3647, 2009.
- Rickard AJ, Young MJ: Corticosteroid receptors, macrophages and cardiovascular disease, *J Mol Endocrinol* 42:449, 2009.
- Spat A, Hunyady L: Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways, *Physiol Rev* 84:489, 2004.
- Speiser PW, White PC: Congenital adrenal hyperplasia, *N Engl J Med* 349:776, 2003.
- Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M: Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension, *Ann Intern Med* 150:776, 2009.
- Stockand JD: New ideas about aldosterone signaling in epithelia, *Am J Physiol Renal Physiol* 282:F559, 2002.
- Vinson GP: The adrenal cortex and life, *Mol Cell Endocrinol* 300:2, 2009.



# Insulina, glucagón y diabetes mellitus



El páncreas, además de poseer funciones digestivas, secreta dos hormonas, la *insulina* y el *glucagón*, que son esenciales para la regulación del metabolismo de la glucosa, los lípidos y las proteínas. Aunque también secreta otras hormonas, como la *amilina*, la *somatostatina* y el *polipéptido pancreático*, sus funciones se conocen peor. El objetivo principal de este capítulo consiste en exponer las funciones fisiológicas de la insulina y del glucagón y la fisiopatología de algunas enfermedades, en concreto de la *diabetes mellitus* causadas por la secreción o actividad anómalas de estas hormonas.

**Anatomía fisiológica del páncreas.** El páncreas se compone de dos grandes tipos de tejidos, como ilustra la figura 78-1: 1) los *ácinos*, que secretan jugos digestivos al duodeno, y 2) los *islotos de Langerhans*, que secretan insulina y glucagón de forma directa a la sangre. En el capítulo 64 se expusieron las secreciones digestivas del páncreas.

El páncreas humano cuenta con 1 a 2 millones de islotos de Langerhans, cada uno de unos 0,3 mm de diámetro; los islotos se organizan en torno a pequeños capilares, hacia los que vierten sus hormonas, y contienen tres tipos fundamentales de células, *alfa*, *beta* y *delta*, que se diferencian entre sí por sus características morfológicas y de tinción.

Las células beta representan casi el 60% de la totalidad de las células de los islotos y se encuentran sobre todo en el centro de cada uno y secretan *insulina* y *amilina*, hormona que suele liberarse en paralelo con la insulina, pese a que no se conoce bien su función. Las células alfa, que componen casi el 25% del total, secretan *glucagón* y las células delta, que representan el 10%, *somatostatina*. Además, existe por lo menos otro tipo de célula, la célula PP, en menor cantidad y que produce una hormona de función incierta denominada *polipéptido pancreático*.

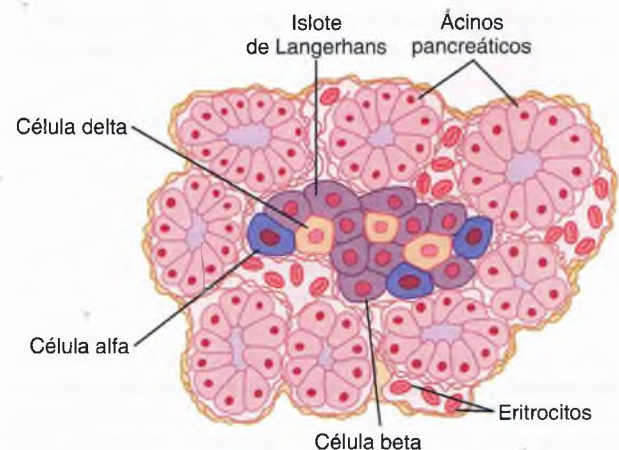
Las relaciones íntimas entre estos tipos celulares de los islotos de Langerhans facilitan la comunicación intercelular y el control directo de la secreción de algunas de las hormonas. Por ejemplo, la insulina inhibe la secreción de glucagón; la amilina inhibe la secreción de insulina y la somatostatina, la de insulina y glucagón.

## La insulina y sus efectos metabólicos

Banting y Best aislaron por primera vez la insulina del páncreas en 1922, y casi de un día para otro, el pronóstico de los enfermos con diabetes grave dejó de ser sombrío, con un desenlace mortal casi inmediato, para resultar más favorable con una vida, en esencia, normal. Históricamente, la insulina se ha asociado al «azúcar de la sangre» y, desde luego, esta hormona ejerce efectos profundos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. Sin embargo, las causas habituales de muerte de los enfermos diabéticos se deben a alteraciones del metabolismo lipídico, por ejemplo acidosis y arteriosclerosis. Además, la menor capacidad de síntesis de proteínas de los pacientes con diabetes prolongada determina la atrofia de los tejidos y múltiples alteraciones funcionales. Por tanto, es evidente que la insulina influye en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas casi tanto como en el de los glúcidos.

## La insulina es una hormona asociada a la abundancia de energía

Como se expondrá en las páginas siguientes, la secreción de insulina se asocia a la abundancia energética. En otras palabras, cuando el régimen de alimentación dispone de alimentos energéticos suficientes, en particular de un exceso de alimentos energéticos en la dieta y, sobre todo, de hidratos de carbono, aumenta la secreción de insulina. A su vez, la insulina desempeña una función primordial en el almacenamiento de



**Figura 78-1** Anatomía fisiológica de un islote de Langerhans pancreático.

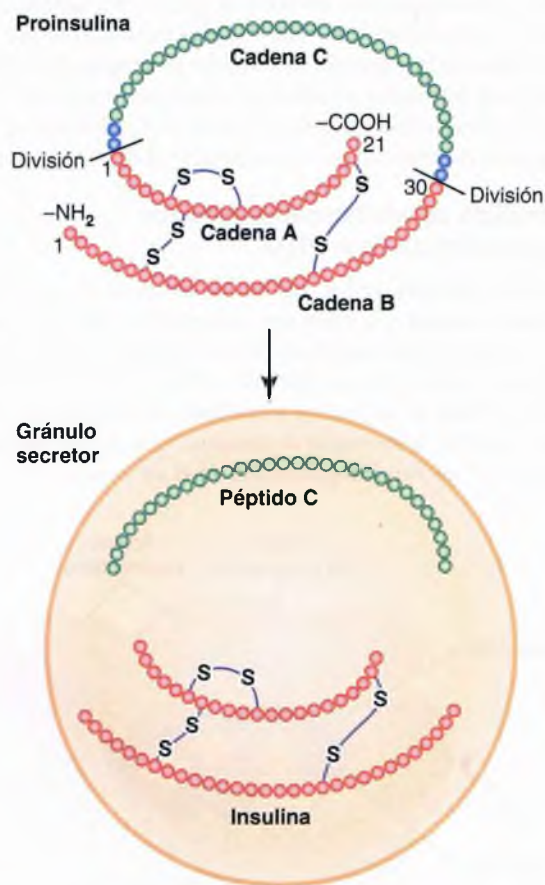


la energía sobrante. Si se consumen hidratos de carbono en exceso, estos se depositarán principalmente como glucógeno en el hígado y en los músculos. Al mismo tiempo, y también por efecto de la insulina, el exceso de carbohidratos que no puede almacenarse como glucógeno se convierte en grasa y se conserva en el tejido adiposo. En cuanto a las proteínas, la insulina ejerce un efecto directo para que las células absorban más aminoácidos y los transformen en proteínas. Por último, esta hormona inhibe la degradación de las proteínas intracelulares.

### Química y síntesis de la insulina

La insulina es una proteína pequeña; la humana tiene un peso molecular de 5.808. Como muestra la figura 78-2, se compone de dos cadenas de aminoácidos, unidas entre sí por enlaces disulfuro. Cuando se separan las dos cadenas, desaparece la actividad funcional de la molécula de insulina.

La insulina se sintetiza en las células beta con la maquinaria celular habitual para la síntesis de proteínas, tal como se explicó en el capítulo 3; primero, los ribosomas acoplados al retículo endoplásmico traducen el ARN de la insulina y forman una *preproinsulina*. Esta preproinsulina inicial tiene un peso molecular aproximado de 11.500, pero luego se desdobra en el retículo endoplásmico para formar la *proinsulina*, con un peso molecular



**Figura 78-2** Esquema de la molécula de proinsulina humana, que se escinde en el aparato de Golgi de las células beta pancreáticas para formar péptidos de conexión (péptidos C), y la insulina, que está compuesta por las cadenas A y B conectadas por enlaces de disulfuro. El péptido C y la insulina están empaquetados en los gránulos y se secretan en cantidades equimolares, junto con una pequeña cantidad de proinsulina.

cercano a 9.000 y consistente en tres cadenas de péptidos, A, B y C. La mayor parte de la proinsulina sigue escindiéndose en el aparato de Golgi para formar insulina, compuesta por la cadena A y B conectada a uniones de disulfuro, y la cadena C, y péptidos, denominados *péptidos de conexión* (*péptidos C*). La insulina y el péptido C se empaquetan en los gránulos secretores y son secretados en cantidades equimolares. Aproximadamente el 5-10% del producto final secretado persiste en forma de proinsulina.

La proinsulina y el péptido C carecen prácticamente de actividad insulínica. Sin embargo, el péptido C se une a una estructura de membrana, muy probablemente un receptor de membrana asociado a proteína G, y desencadena la activación de al menos dos sistemas enzimáticos, la sodio-potasio ATPasa y la óxido nítrico sintasa endotelial. Aunque estas dos enzimas poseen múltiples funciones fisiológicas, la importancia del péptido C en la regulación de estas enzimas sigue siendo incierta.

La medida de los niveles de péptidos C por radioinmunoensayo puede usarse en pacientes diabéticos tratados con insulina para determinar qué cantidad de su insulina natural se sigue produciendo. Los pacientes con diabetes de tipo 1 que son incapaces de producir insulina normalmente tendrán niveles muy reducidos de péptido C.

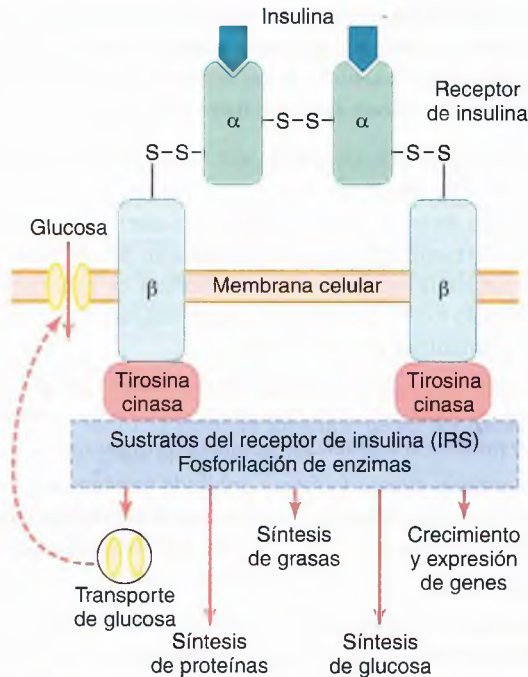
La mayor parte de la insulina liberada hacia la sangre circula de forma no ligada; su semivida plasmática es de unos 6 min por término medio y desaparece de la circulación en unos 10 a 15 min. Con excepción de la parte de insulina que se une a los receptores de las células efectoras, el resto se degrada por efecto de la enzima *insulinasa*, sobre todo en el hígado y, en menor medida, en los riñones y en los músculos, y de forma muy ligera en casi todos los demás tejidos. Su desaparición inmediata del plasma tiene interés porque, a veces, es tan importante desactivar con rapidez el efecto de la insulina como activar sus funciones reguladoras.

### Activación de los receptores de las células efectoras por la insulina y efectos celulares resultantes

Para que la insulina inicie sus efectos en las células efectoras, ha de unirse primero y activar una proteína receptora de la membrana, con un peso molecular de unos 300.000 (fig. 78-3). Este receptor activado, y no la insulina, es el que desencadena los efectos posteriores.

El receptor de insulina es una combinación de cuatro subunidades, enlazadas a través de puentes disulfuro: *dos subunidades alfa*, que se encuentran totalmente fuera de la membrana celular, y *dos subunidades beta*, que atraviesan la membrana y sobresalen en el interior del citoplasma. La insulina se une a las subunidades alfa del exterior de la célula pero, debido a su unión con las subunidades beta, las porciones de estas últimas que se introducen en el interior de la célula se autofosforilan. El receptor de insulina es, por tanto, un ejemplo de *receptor unido a enzima* como los descritos en el capítulo 74. La autofosforilación de las subunidades beta del receptor activa a una *tirosina cinasa* local que, a su vez, fosforila a otras muchas, entre ellas a un grupo llamado *sustratos del receptor de insulina* (IRS, *insulin-receptor substrates*). En los distintos tejidos se expresan tipos diferentes de IRS (p. ej., IRS-1, IRS-2, IRS-3). El efecto neto es la activación de algunas de estas enzimas y la inactivación de otras. Por este mecanismo, la insulina dirige la maquinaria metabólica intracelular para provocar los efectos deseados sobre el metabolismo de





**Figura 78-3** Esquema de un receptor de insulina. La insulina se une a la subunidad  $\alpha$  del receptor, lo que determina la autofosforilación de la subunidad  $\beta$  del mismo. A su vez, esto induce una actividad tirosina cinasa. La actividad tirosina cinasa del receptor desencadena una cascada de fosforilación celular que aumenta o reduce la actividad de diversas enzimas, incluidos los sustratos del receptor de insulina, que intervienen en los efectos en el metabolismo de la glucosa, lípidos y proteínas. Por ejemplo, los transportadores de glucosa se desplazan a la membrana celular para favorecer la entrada de glucosa en el interior de la célula.

los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas. Los efectos finales de la estimulación insulínica son los siguientes:

1. Pocos segundos después de la unión de la insulina a sus receptores de membrana, se produce un notable incremento de la captación de glucosa por las membranas de casi el 80% de las células, sobre todo de las células musculares y adiposas, pero *no de la mayoría de las neuronas encefálicas*. La glucosa, que se transporta en mayor cantidad a la célula, se fosforila de inmediato y sirve de sustrato para todas las funciones metabólicas habituales de los hidratos de carbono. Se cree que la aceleración del transporte de glucosa se debe a la translocación de numerosas vesículas intracelulares a las membranas de la célula; estas vesículas contienen, dentro de sus propias membranas, varias moléculas de proteínas transportadoras de glucosa, que se unen a la membrana celular y facilitan la captación de aquella, que pasa al interior de la célula. Cuando cesa la presencia de insulina, las vesículas se desprenden de la membrana celular pasadas 3 a 5 min y regresan al interior de las células; este ciclo se repite tantas veces como sea necesario.
2. La membrana celular se hace más permeable para muchos aminoácidos y para los iones potasio y fosfato, cuyo transporte al interior de la célula se incrementa.
3. En los 10 a 15 min siguientes se observan efectos más lentos que cambian la actividad de muchas más enzimas metabólicas intracelulares. Estos efectos se deben, sobre todo, a una variación de la fosforilación enzimática.

4. Durante algunas horas e incluso días tienen lugar otros efectos, mucho más lentos, que se deben a cambios de la velocidad de traducción de los ARN mensajeros dentro de los ribosomas para dar lugar a nuevas proteínas e incluso (los efectos más tardíos) a variaciones de las velocidades de transcripción del ADN del núcleo celular. A través de estas acciones, la insulina modela de nuevo gran parte de la maquinaria enzimática celular hasta conseguir sus objetivos metabólicos.

### Efecto de la insulina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono

Inmediatamente después de consumir una comida rica en hidratos de carbono, la glucosa absorbida hacia la sangre induce una secreción rápida de insulina, como se expondrá con detalle más adelante en este capítulo. A su vez, la insulina provoca la captación rápida, el almacenamiento y el aprovechamiento de la glucosa por casi todos los tejidos del organismo, pero sobre todo por los músculos, el tejido adiposo y el hígado.

### La insulina favorece la captación y el metabolismo musculares de la glucosa

Durante gran parte del día, la energía utilizada por el tejido muscular no depende de la glucosa, sino de los ácidos grasos. La razón principal es que la membrana *muscular en reposo* es muy poco permeable a la glucosa, salvo que la fibra muscular reciba el estímulo de la insulina; la cantidad de insulina secretada entre las comidas es demasiado escasa para propiciar una entrada importante de glucosa dentro de las células musculares.

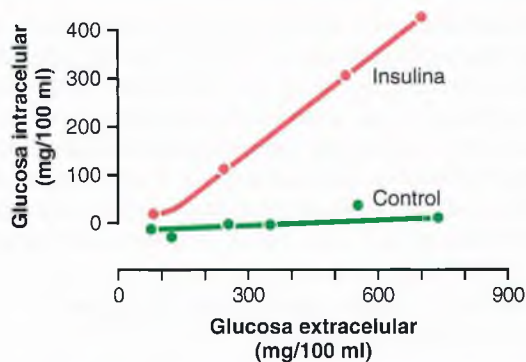
Sin embargo, existen dos situaciones en las que el músculo consume mucha glucosa. Una de ellas es el ejercicio moderado e intenso. Para esta utilización de la glucosa no se necesitan grandes cantidades de insulina, porque las fibras musculares que se ejercitan se hacen permeables a la glucosa, aun en ausencia de insulina, por la simple contracción.

El segundo estado en el que el músculo consume mucha glucosa son las horas siguientes a las comidas. En esta fase, la concentración sanguínea de glucosa se eleva y el páncreas secreta mucha insulina. La insulina «extra» induce un transporte rápido de la glucosa al miocito. Por tanto, este utiliza glucosa en lugar de ácidos grasos durante ese período, como se expondrá más adelante.

**Depósito de glucógeno en el músculo.** Si el músculo no se ejercita después de una comida, pero la glucosa se transporta en abundancia a su interior, la mayor parte de ella se depositará como glucógeno muscular y no se empleará como sustrato energético, hasta un límite del 2 al 3% de su concentración. Este glucógeno se aprovechará más tarde para fines energéticos. Se trata de un mecanismo muy útil para los períodos cortos de utilización intensa de energía por el músculo o incluso para los instantes de máxima energía anaerobia, es decir, para los escasos minutos de degradación glucolítica del glucógeno a ácido láctico, que suceden incluso en ausencia de oxígeno.

**Efecto facilitador cuantitativo de la insulina en el transporte de glucosa por la membrana de la célula muscular.** En la figura 78-4 se recogen resultados experimentales que muestran el efecto facilitador cuantitativo de la insulina en el transporte de glucosa a través de la membrana del miocito. En la parte inferior de la curva, rotulada como «control», se presenta la concentración de glucosa libre medida dentro de la célula y se comprueba





**Figura 78-4** Efecto favorecedor de la insulina sobre la entrada de glucosa en la célula muscular. Obsérvese que, cuando falta insulina (control), la concentración intracelular de glucosa permanece casi nula, a pesar de la elevada concentración de glucosa extracelular (Tomado de Eisenstein AB: *The Biochemical Aspects of Hormone Action*. Boston, Little, Brown, 1964.)

que permaneció prácticamente igual a cero, pese a que la concentración extracelular se elevó hasta casi 750 mg/100 ml. En cambio, la curva rotulada como «insulina» revela que la concentración intracelular de glucosa aumentó hasta 400 mg/100 ml cuando se añadió insulina. Así pues, es evidente que la insulina puede acelerar el transporte de glucosa al interior de la célula muscular en reposo, multiplicándolo al menos 15 veces.

### La insulina facilita la captación, el almacenamiento y la utilización de glucosa por el hígado

Uno de los efectos más importantes de la insulina es el depósito casi inmediato de glucógeno en el hígado a partir de casi toda la glucosa absorbida después de una comida. Más tarde, entre las comidas, cuando ya no se dispone de alimento y la glucemia empieza a descender, la secreción de insulina disminuye con rapidez y el glucógeno hepático se transforma de nuevo en glucosa, que se libera otra vez a la sangre para evitar que la glucemia descienda demasiado.

El mecanismo por el cual la insulina facilita la captación y depósito de glucosa en el hígado comprende varias etapas casi simultáneas:

1. La insulina *inactiva a la fosforilasa hepática*, la enzima principal encargada de degradar el glucógeno hepático a glucosa. Con ello impide la degradación del glucógeno ya almacenado por los hepatocitos.
2. La insulina *aumenta la captación de la glucosa* sanguínea por el hepatocito. Para ello, *incrementa la actividad de la enzima glucocinasa*, que es una de las enzimas que causan la fosforilación inicial de la glucosa tras su difusión al hepatocito. La glucosa, una vez fosforilada, queda atrapada *de forma transitoria* dentro del hepatocito, porque la glucosa fosforilada no puede difundir de nuevo fuera de la membrana celular.
3. La insulina fomenta asimismo la actividad de las enzimas favorecedoras de la síntesis de glucógeno, en particular de la *glucógeno sintetasa*, responsable de la polimerización de los monosacáridos para formar moléculas de glucógeno.

El efecto neto de todas estas acciones es el incremento del glucógeno hepático. El glucógeno puede aumentar hasta un total aproximado del 5 al 6% de la masa hepática, lo que equivale a casi 100 g de glucógeno almacenado en todo el hígado.

**El hígado libera glucosa entre las comidas** Cuando termina una comida y la glucemia empieza a descender hasta alcanzar cifras bajas, suceden varios acontecimientos por los que el hígado vuelve a liberar glucosa a la sangre circulante:

1. El descenso de la glucemia hace que el páncreas reduzca la secreción de insulina.
2. La falta de insulina anula todos los efectos enumerados anteriormente con respecto al depósito de glucógeno; en particular, interrumpe la nueva síntesis de glucógeno en el hígado y evita la captación de nuevas moléculas de glucosa sanguínea por el hígado.
3. La falta de insulina (junto con el incremento del glucagón, como se expondrá más adelante) activa a la enzima *fosforilasa*, que produce la degradación de glucógeno a *glucosa fosfato*.
4. La enzima *glucosa fosfatasa*, inhibida previamente por la insulina, se activa ahora por la falta de la hormona y provoca la separación entre la glucosa y el radical fosfato, con lo que la primera puede difundir de nuevo a la sangre.

Así pues, el hígado extrae la glucosa de la sangre cuando esta se acumula en exceso después de una comida y la devuelve cuando su concentración sanguínea disminuye entre las comidas. De ordinario, casi el 60% de la glucosa de la dieta se deposita, como se ha indicado, en el hígado y luego se libera.

**La insulina favorece la conversión del exceso de glucosa en ácidos grasos e inhibe la gluconeogenia hepática.** Cuando la cantidad de glucosa que entra en el hepatocito es superior a la que se puede depositar como glucógeno o utilizar para su metabolismo local en el hígado, *la insulina favorece la conversión de todo este exceso de glucosa en ácidos grasos*. Luego estos ácidos grasos se empaquetan como triglicéridos dentro de lipoproteínas de muy baja densidad, que son transportadas por la sangre al tejido adiposo para depositarse como grasa.

La insulina, además, *inhibe la gluconeogenia*. Para ello, reduce la cantidad y la actividad de las enzimas hepáticas necesarias para este proceso. Sin embargo, parte del efecto está mediado por una acción de la insulina que reduce la liberación de aminoácidos del músculo y de otros tejidos extrahepáticos y, a su vez, la disponibilidad de los precursores necesarios para la gluconeogenia. Este tema se expondrá con más detalle en relación con el efecto de la insulina sobre el metabolismo de las proteínas.

### Falta de efecto de la insulina sobre la captación y utilización de glucosa por el encéfalo

El encéfalo se diferencia mucho de casi todos los demás tejidos del organismo en que la insulina ejerce escaso efecto sobre su captación o utilización de la glucosa. Por el contrario, *en su mayoría, las células encefálicas son permeables a la glucosa y pueden aprovecharla sin intermediación de la insulina*.

Las células encefálicas también se diferencian bastante del resto en que, en condiciones normales, para conseguir energía sólo consumen glucosa, mientras que su uso de los demás sustratos energéticos, como las grasas, es posible, pero difícil. Por tanto, resulta esencial mantener la glucemia por encima de determinados valores críticos, y esta es una de las funciones principales del sistema regulador de la glucemia.



Cuando la glucemia desciende en exceso, hasta límites de 20 a 50 mg/100 ml, se manifiestan los síntomas del *shock hipoglucémico*, caracterizados por irritabilidad nerviosa progresiva con lipotimia, crisis convulsivas e incluso coma.

### Efecto de la insulina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono en otras células

La insulina favorece el transporte de glucosa y su utilización por casi todas las demás células del organismo (con excepción de las encefálicas, como se ha señalado), de la misma manera que modifica el transporte y el uso de glucosa por las células musculares. El transporte de glucosa a las células adiposas aporta, sobre todo, la fracción glicerol de la molécula grasa. Por tanto, la insulina fomenta, de forma indirecta, el depósito de grasa en estas células.

### Efecto de la insulina sobre el metabolismo de las grasas

Pese a no resultar tan evidentes como sus efectos agudos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, las acciones de la insulina sobre el metabolismo lipídico resultan igualmente importantes a largo plazo. En particular, destaca el efecto a largo plazo de la *falta de insulina*, que produce una aterosclerosis marcada, a menudo con infartos de miocardio, ictus cerebrales y otros accidentes vasculares. Pero primero expongamos los efectos agudos de la insulina sobre el metabolismo de los lípidos.

#### La insulina favorece la síntesis y el depósito de lípidos

La insulina ejerce diversos efectos que inducen el depósito de lípidos en el tejido adiposo. En primer lugar, aumenta la utilización de la glucosa por casi todos los tejidos orgánicos y reduce automáticamente la utilización de la grasa, es decir, ahorra lípidos. No obstante, la insulina también fomenta la síntesis de ácidos grasos, en mayor medida cuantos más hidratos de carbono se ingieran, dado que estos no se emplean de inmediato para producir energía y aportan el sustrato para la síntesis de grasas. Gran parte de esta síntesis tiene lugar en los hepatocitos; luego los ácidos grasos son transportados desde el hígado por las lipoproteínas de la sangre a las células adiposas, donde se almacenan. Los factores que incrementan la síntesis de ácidos grasos en el hígado son:

1. *La insulina acelera el transporte de glucosa a los hepatocitos.* Cuando la concentración hepática del glucógeno alcanza el 5 al 6%, esta misma concentración inhibe la nueva síntesis de glucógeno. A continuación, toda la glucosa adicional que ingresa en el hepatocito está disponible para la síntesis de grasas. Primero, la glucosa se degrada a piruvato por la vía glucolítica; el piruvato se convierte después en acetil coenzima (acetil CoA), el sustrato necesario para la síntesis de los ácidos grasos.
2. *Con el ciclo del ácido cítrico se forma un exceso de iones citrato isocitrato, cuando se utilizan cantidades exageradas de glucosa con fines energéticos.* Estos iones ejercen después un efecto directo de activación de la *acetil CoA carboxilasa*, enzima necesaria para carboxilar la acetil CoA y formar *malonil CoA*, como en la primera etapa de la síntesis de ácidos grasos.
3. *A continuación, casi todos los ácidos grasos se sintetizan en el hígado y se emplean para formar triglicéridos, la*

forma habitual en que se deposita la grasa. Los triglicéridos se liberan desde los hepatocitos a la sangre con las lipoproteínas. La insulina activa a la *lipoproteína lipasa* de las paredes capilares del tejido adiposo, que desdobla de nuevo los triglicéridos a ácidos grasos, requisito imprescindible para su absorción en las células adiposas, donde se transforman otra vez en triglicéridos y se almacenan.

**Almacenamiento de grasa en las células adiposas.** La insulina ejerce otros dos efectos importantes, necesarios para que la grasa se deposite en las células adiposas:

1. *La insulina inhibe la acción de la lipasa sensible a esta hormona.* Se trata de la enzima que hidroliza a los triglicéridos ya depositados en las células adiposas. Así pues, inhibe la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo hacia la sangre circulante.
2. *La insulina fomenta el transporte de glucosa a las células adiposas a través de la membrana celular,* al igual que ocurre en los miocitos. Parte de la glucosa se emplea después para la síntesis de diminutas cantidades de ácidos grasos, pero, lo que es más importante, también se forman grandes cantidades de  $\alpha$ -glicerol fosfato. Este último suministra *glicerol*, que se une a los ácidos grasos para formar triglicéridos, forma que adoptan los depósitos de la grasa en las células adiposas. Así pues, cuando falta insulina, incluso el depósito de grandes cantidades de ácidos grasos transportados desde el hígado con las lipoproteínas queda bloqueado.

#### La deficiencia de insulina aumenta el uso de la grasa con fines energéticos

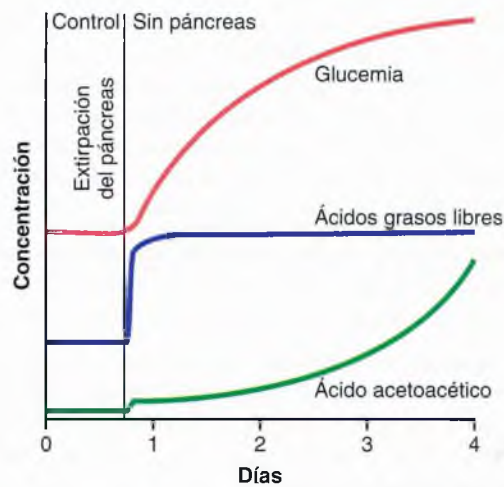
Todos los fenómenos relacionados con la degradación de los lípidos y su uso con fines energéticos se estimulan mucho cuando falta insulina. Este hecho sucede incluso en condiciones normales entre las comidas, porque la secreción de insulina es mínima, pero puede agravarse en la diabetes mellitus, dado que en ella la secreción de insulina es casi nula. Los efectos resultantes son los siguientes.

**El déficit de insulina provoca la lipólisis de la grasa almacenada, con liberación de los ácidos grasos libres.** Cuando falta insulina, se invierten todos los efectos promotores del depósito de la grasa descritos con anterioridad. El más importante es que la enzima *lipasa sensible a la insulina* de las células adiposas experimenta una gran activación. Con ello, se hidrolizan los triglicéridos almacenados y se liberan enormes cantidades de ácidos grasos y de glicerol a la sangre circulante. La consecuencia es que las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres empiezan a ascender a los pocos minutos. Estos ácidos grasos libres se transforman luego en el sustrato energético principal de casi todos los tejidos orgánicos, salvo el encéfalo.

La figura 78-5 ilustra los efectos de la falta de insulina sobre las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres, glucosa y ácido acetoacético. Obsérvese que casi inmediatamente después de extirpar el páncreas, la concentración de ácidos grasos libres empieza a aumentar en el plasma, incluso más rápidamente que la de la glucosa.

**El déficit de insulina aumenta las concentraciones plasmáticas de colesterol y de fosfolípidos.** El exceso de ácidos grasos del plasma, junto con la falta de insulina, favorece también la conversión hepática de algunos





**Figura 78-5** Efecto de la extirpación del páncreas sobre las concentraciones aproximadas de glucosa en la sangre, de ácidos grasos libres en el plasma y de ácido acetoacético.

de los ácidos grasos en fosfolípidos y colesterol, dos de los principales productos del metabolismo lipídico. Estas dos sustancias, junto con el exceso de triglicéridos producido al mismo tiempo en el hígado, se liberan hacia la sangre junto con las lipoproteínas. A veces, las lipoproteínas del plasma se triplican cuando falta insulina, por lo que la concentración total de lípidos plasmáticos alcanza varias unidades porcentuales en lugar de la cifra habitual del 0,6%. Este incremento de los lípidos, sobre todo del colesterol, acelera el desarrollo de aterosclerosis en los enfermos con diabetes grave.

**El consumo exagerado de grasas durante la falta de insulina provoca cetosis y acidosis.** La falta de insulina también causa una síntesis exagerada de *ácido acetoacético* en los hepatocitos debido al efecto siguiente: en ausencia de insulina pero en presencia de un exceso de ácidos grasos en los hepatocitos, se activa mucho el mecanismo de la carnitina para el transporte de los ácidos grasos a las mitocondrias. Dentro de estas últimas, la oxidación beta de los ácidos grasos tiene lugar con rapidez y se liberan enormes cantidades de acetil CoA. Gran parte de este exceso de acetil CoA se condensa después para formar ácido acetoacético que, a continuación, pasa a la sangre circulante. Casi todo este ácido penetra en las células periféricas, convirtiéndose de nuevo en acetil CoA y utilizándose con fines energéticos de la manera habitual.

Al mismo tiempo, la falta de insulina reduce la utilización de ácido acetoacético por los tejidos periféricos. Así pues, el hígado libera tal cantidad de ácido acetoacético, que los tejidos no llegan a metabolizarlo. Como ilustra la figura 78-5, la concentración de ácido acetoacético aumenta en los días que siguen al cese de la secreción de insulina y a veces alcanza cifras de 10 mEq/l o más, que representan un grave estado de acidosis orgánica.

Como se expuso en el capítulo 68, parte del ácido acetoacético también se convierte en ácido  $\beta$ -hidroxibutírico y *acetona*. Estas dos sustancias, junto con el ácido acetoacético, se denominan *cuerpos cetónicos* y su exceso en los líquidos corporales se conoce como *cetosis*. Más adelante veremos que, en la diabetes grave, el ácido acetoacético y el ácido  $\beta$ -hidroxibutírico pueden causar una *acidosis* grave y *coma*, con el resultado posible de muerte.

## Efecto de la insulina sobre el metabolismo de las proteínas y el crecimiento

La insulina facilita la síntesis y el depósito de **proteínas**. En las horas que siguen a una comida, si la sangre circulante contiene un exceso de nutrientes, se depositarán en los tejidos hidratos de carbono, grasas y proteínas; para ello se precisa la insulina. El modo en que esta facilita el depósito de proteínas no se conoce tan bien como los mecanismos de almacenamiento de la glucosa y de los lípidos. A continuación se exponen algunos hechos conocidos.

1. *La insulina estimula el transporte de muchos aminoácidos al interior de las células.* Entre estos aminoácidos destacan la *valina*, la *leucina*, la *isoleucina*, la *tirosina* y la *fenilalanina*. Así pues, la insulina comparte con la hormona de crecimiento la capacidad de incrementar la entrada de aminoácidos en la célula. Sin embargo, los aminoácidos sobre los que influyen no son necesariamente los mismos.
2. *La insulina aumenta la traducción del ARN mensajero*, es decir, la síntesis de nuevas proteínas. Por vías desconocidas, la insulina «activa» la maquinaria ribosómica. Cuando falta insulina, los ribosomas dejan de trabajar; la insulina actúa casi como un mecanismo de «encendido-apagado».
3. Durante un período aún más largo, *la insulina acelera, además, la transcripción de determinadas secuencias genéticas del ADN* de los núcleos celulares, haciendo que se formen mayores cantidades de ARN y prosiga la síntesis de proteínas; en particular, favorece la formación de una vasta red de enzimas para el almacenamiento de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas.
4. *La insulina inhibe el catabolismo de las proteínas*, por lo que amortigua la velocidad de liberación de los aminoácidos de las células, sobre todo de las células musculares. Este fenómeno parece deberse a la capacidad de la hormona para reducir la degradación habitual de las proteínas por los lisosomas celulares.
5. *Dentro del hígado, la insulina deprime el ritmo de la gluconeogenia.* En consecuencia, reduce la actividad de las enzimas neoglucogénicas. Como los sustratos más utilizados para la síntesis de glucosa mediante gluconeogenia son los aminoácidos del plasma, la supresión de la gluconeogenia hace que estos se conserven para su depósito corporal en forma de proteínas.

En resumen, la insulina facilita la síntesis de proteínas y evita su degradación.

La deficiencia de insulina provoca el descenso de las proteínas y el incremento de los aminoácidos en el plasma. Cuando falta insulina, el depósito de proteínas se interrumpe casi por completo. El catabolismo de las proteínas aumenta, la síntesis de proteínas cesa y se vierten enormes cantidades de aminoácidos al plasma. La concentración plasmática de aminoácidos aumenta mucho y casi todo el exceso se emplea bien directamente, como fuente energética, bien como sustrato de la gluconeogenia. Esta



degradación de los aminoácidos provoca, en última instancia, una mayor eliminación de urea en la orina. La pérdida resultante de las proteínas es una de las secuelas más graves de la diabetes mellitus intensa. Puede causar una debilidad extrema, así como la alteración de numerosas funciones orgánicas.

La insulina y la hormona del crecimiento actúan de manera sinérgica para promover el crecimiento. La insulina se necesita para la síntesis de las proteínas y, por tanto, resulta tan esencial para el crecimiento de los animales como la propia hormona del crecimiento. Así se expone en la figura 78-6, donde se muestra el escaso crecimiento de una rata pancreatectomizada e hipofisectomizada en ausencia de tratamiento. Más aún, la administración de hormona de crecimiento o de insulina, cada una por separado, apenas favorece el crecimiento, pero la combinación de ambas induce un crecimiento espectacular. En definitiva, parece que ambas hormonas operan de manera sinérgica en la promoción del crecimiento y que cada una cumple una función especial diferente de la otra. La necesidad conjunta de ambas hormonas podría explicarse en una pequeña parte porque cada una fomenta la entrada de distintos aminoácidos en la célula, todos ellos indispensables para el crecimiento.

### Mecanismos de la secreción de insulina

La figura 78-7 expone los mecanismos celulares básicos de la secreción de insulina por las células beta del páncreas en respuesta al incremento de la glucemia, que es el principal factor de control de la secreción de insulina. Las células beta poseen un gran número de *transportadores de glucosa* (GLUT-2), gracias a los cuales, la entrada de glucosa en ellas es proporcional a su concentración en la sangre dentro de límites fisiológicos. Una vez en el interior de las células, la *glucocinasa* fosforila a la glucosa y la convierte en glucosa-6-fosfato. Parece que este es el paso limitante del metabolismo de la glucosa en la célula beta y también que es el mecanismo más importante para la percepción de la concentración de glucosa y el ajuste de la secreción de insulina secretada en relación con la glucemia.

A continuación, la glucosa-6-fosfato se oxida a trifosfato de adenosina (ATP), que inhibe los *canales de potasio sensibles al ATP* de la célula. El cierre de los canales de potasio despolariza la membrana celular, con lo que se abren los *canales del calcio*

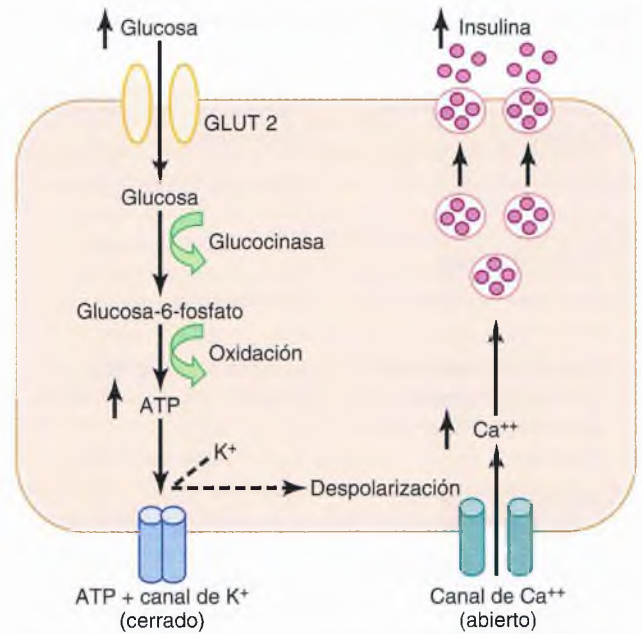


Figura 78-7 Mecanismos básicos de la estimulación de la secreción de insulina en las células beta del páncreas por la glucosa. GLUT, transportador de glucosa.

controlados por el voltaje, con la consiguiente entrada de calcio en la célula. El calcio estimula la fusión de las vesículas que contienen insulina con la membrana celular y la secreción de la hormona al líquido extracelular mediante *exocitosis*.

Otros nutrientes, tales como determinados aminoácidos, también pueden metabolizarse en las células beta, donde incrementan la concentración de ATP y estimulan la secreción de insulina. Algunas hormonas, por ejemplo el glucagón, el péptido insulínico dependiente de glucosa (péptido inhibidor gástrico) y la acetilcolina, aumentan la concentración intracelular de calcio a través de otras vías de señalización y potencian el efecto de la glucosa, aunque, en ausencia de esta, sus efectos sobre la secreción de insulina son escasos. Otras hormonas, entre ellas la somatostatina y la noradrenalina (a través de la activación de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos) inhiben la exocitosis de insulina.

Los fármacos de la clase sulfonilurea estimulan la secreción de insulina mediante unión a los canales de potasio sensibles al ATP y bloqueo de su actividad. La consecuencia es una despolarización que desencadena la secreción de insulina, lo que hace que, como se verá más adelante, estos fármacos resulten útiles para promover la secreción de insulina en los pacientes con diabetes de tipo II. En la tabla 78-1 se recogen algunos de los factores que pueden aumentar o disminuir la secreción de insulina.

### Control de la secreción de insulina

Antes se creía que la concentración sanguínea de glucosa controlaba casi por completo la secreción de insulina. Sin embargo, a medida que se han ido conociendo mejor las funciones metabólicas de esta hormona sobre el metabolismo de las proteínas y de los lípidos, se ha comprobado que los aminoácidos de la sangre y otros factores también desempeñan importantes funciones reguladoras de la secreción hormonal (v. tabla 78-1).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

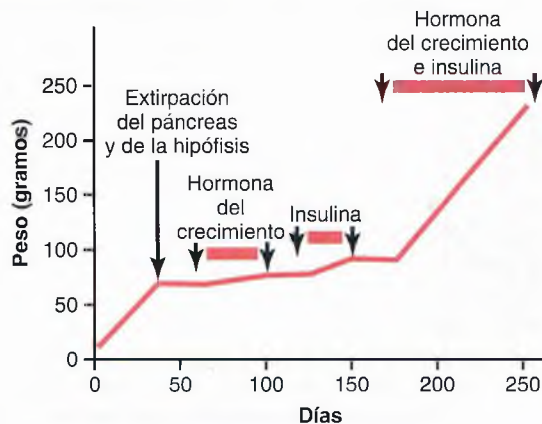


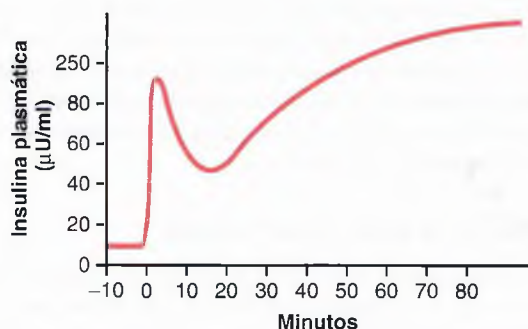
Figura 78-6 Efecto de la hormona del crecimiento, la insulina y la combinación de hormona del crecimiento e insulina sobre el crecimiento de una rata pancreatectomizada e hipofisectomizada.

**Tabla 78-1** Factores y estados que aumentan o disminuyen la secreción de insulina

Aumento de la secreción de insulina	Disminución de la secreción de insulina
Aumento de la glucemia	Disminución de la glucemia
Aumento de los ácidos grasos libres en la sangre	Ayuno
Aumento de los aminoácidos en la sangre	Somatostatina
Hormonas gastrointestinales (gastrina, colecistocinina, secretina, péptido inhibidor gástrico)	Actividad $\alpha$ -adrenérgica Leptina
Glucagón, hormona del crecimiento, cortisol	
Estimulación parasimpática; acetilcolina	
Estimulación $\beta$ -adrenérgica	
Resistencia a la insulina; obesidad	
Sulfonilureas (gliburida, tolbutamida)	

El aumento de la glucemia estimula la secreción de insulina. Cuando la glucemia *en ayunas* es normal, de 80 a 90 mg/100 ml, el ritmo de secreción de insulina es mínimo, del orden de 25 ng/min/kg de peso corporal, con una actividad fisiológica muy discreta. Sin embargo, si la glucemia aumenta de forma repentina hasta dos o tres veces el valor normal y se mantiene así, la secreción de insulina experimentará un gran ascenso en dos etapas, como refleja las variaciones de la insulina plasmática de la figura 78-8.

1. La concentración plasmática de insulina se eleva casi 10 veces en los 3 a 5 min siguientes al incremento brusco de la glucemia, a causa de la liberación inmediata de la insulina preformada por las células beta de los islotes de Langerhans. Sin embargo, este alto ritmo inicial de secreción no se mantiene, puesto que la concentración de insulina desciende hasta valores intermedios en un plazo de 5 a 10 min.



**Figura 78-8** Aumento de la concentración plasmática de insulina tras la elevación brusca de la glucosa sanguínea a dos o tres veces su valor normal. Obsérvese el pico inicial rápido de insulina y el incremento tardío, pero más acusado y sostenido, que tiene lugar de 15 a 20 min después.

2. Aproximadamente 15 min después del estímulo, la secreción de insulina aumenta por segunda vez y alcanza una meseta en las 2 a 3 h siguientes, en esta ocasión con un ritmo de secreción aún mayor que el de la fase inicial. Esta secreción se debe tanto a la liberación adicional de la insulina previamente formada como a la activación del sistema enzimático que sintetiza y secreta nueva insulina a partir de estas células.

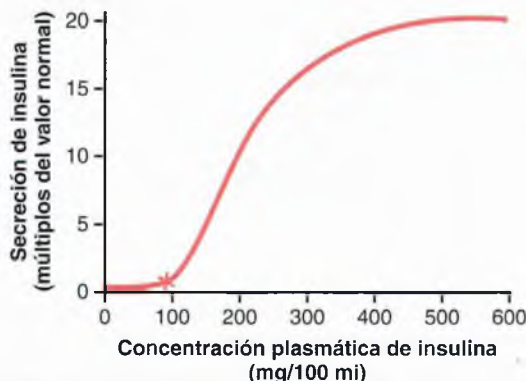
**Retroalimentación entre la concentración sanguínea de la glucosa y la tasa de secreción de insulina.** Conforme aumenta la concentración sanguínea de glucosa por encima de 100 mg/100 ml de sangre, el ritmo de secreción de insulina se eleva con rapidez, hasta alcanzar máximos del orden de 10 a 25 veces los valores basales para glucemias de 400 a 600 mg/100 ml, como muestra la figura 78-9. Así pues, el incremento de la secreción de insulina tras un estímulo de glucosa es espectacular, tanto por su rapidez como por la elevadísima secreción alcanzada. Además, la secreción de insulina se inactiva, casi con la misma celeridad, a los 3-5 min del regreso de la glucemia a los valores de ayuno.

Esta respuesta de la secreción de insulina al ascenso de la glucemia constituye un mecanismo de retroalimentación sumamente importante para regular la glucemia. En otras palabras, todo aumento de la glucemia elevará la secreción de insulina y esta, a su vez, fomentará el transporte de glucosa a las células del hígado, el músculo y otros tejidos, reduciendo y normalizando la concentración sanguínea de glucosa.

**Otros factores que estimulan la secreción de insulina**

**Aminoácidos.** Además de la estimulación de la insulina por la hiperglucemia, algunos aminoácidos ejercen un efecto análogo. Los más potentes son la *arginina* y la *lisina*. Este efecto difiere de la estimulación de la secreción de insulina por la glucosa en que los aminoácidos, administrados en ausencia de hiperglucemia, apenas elevan la secreción de insulina. Sin embargo, si los aminoácidos se administran al mismo tiempo que se eleva la glucemia, la secreción de insulina inducida por la glucosa llegará a duplicarse en presencia de un exceso de aminoácidos. En otras palabras, *los aminoácidos potencian mucho el estímulo secretor de insulina de la glucosa.*

La estimulación de la secreción de insulina por los aminoácidos resulta apropiada, porque la insulina favorece, a



**Figura 78-9** Secreción aproximada de insulina para diferentes valores de glucosa plasmática.



su vez, el transporte de los aminoácidos a las células de los tejidos y la síntesis de proteínas en su interior. En resumen, la insulina es imprescindible para una utilización correcta del exceso de aminoácidos, igual que lo es para la utilización adecuada de los hidratos de carbono.

**Hormonas gastrointestinales.** Algunas hormonas gastrointestinales importantes, como la *gastrina*, la *secretina*, la *colecistocinina* y el *péptido insulínico dependiente de glucosa* (que parece el más potente de todos), aumentan la secreción de insulina de forma moderada. Estas hormonas son liberadas por el tubo digestivo cuando la persona ingiere una comida. De este modo, inducen un incremento «anticipatorio» de la insulinemia, que prepara la absorción de glucosa y de aminoácidos tras las comidas. Estas hormonas gastrointestinales suelen actuar de la misma manera que los aminoácidos e incrementan la sensibilidad de la respuesta insulínica a la hiperglucemia y casi duplican el ritmo de secreción de insulina a medida que la glucosa sanguínea se eleva.

**Otras hormonas y el sistema nervioso autónomo.** Otras hormonas que estimulan directamente la secreción de insulina o potencian el estímulo secretor de insulina de la glucosa son el *glucagón*, la *hormona del crecimiento*, el *cortisol* y, en menor medida, la *progesterona* y los *estrógenos*. La importancia de los efectos estimuladores de estas hormonas es que una secreción prolongada de cualquiera de ellas en grandes cantidades puede provocar el agotamiento de las células beta de los islotes de Langerhans y ocasionar una diabetes mellitus. De hecho, la diabetes aparece con gran frecuencia en personas tratadas con dosis farmacológicas altas de algunas de estas hormonas y es particularmente común en los gigantes o pacientes acromegálicos con tumores secretores de hormona del crecimiento o entre aquellos cuyas glándulas suprarrenales secretan un exceso de glucocorticoides.

En determinadas circunstancias, la estimulación de los nervios parasimpáticos pancreáticos aumenta la secreción de insulina, mientras que la estimulación de los nervios simpáticos puede reducir esta secreción. Sin embargo, se cuestiona si estos efectos tienen una función importante en la regulación fisiológica de la secreción de insulina.

### **Función de la insulina (y otras hormonas) en el «cambio» entre el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos**

De la exposición anterior se deduce que la insulina fomenta la utilización de los hidratos de carbono con fines energéticos y reduce el uso de los lípidos. A la inversa, la falta de insulina favorece la utilización de los lípidos y la exclusión de la glucosa, salvo por el tejido encefálico. Más aún, la señal que controla este mecanismo de cambio es, en esencia, la concentración sanguínea de glucosa. Si la glucemia desciende, se suprimirá la secreción de insulina y los tejidos utilizarán las grasas con fines energéticos, con excepción del encéfalo. Si la glucemia asciende, se estimulará la secreción de insulina y se utilizarán los hidratos de carbono en lugar de los lípidos. El exceso de glucosa sanguínea se depositará en forma de glucógeno hepático, grasa hepática y glucógeno muscular. Por tanto, una de las funciones más importantes de la insulina corporal consiste en controlar cuál de estos dos alimentos será utilizado, en uno u otro momento, con fines energéticos.

Se conocen, como mínimo, otras cuatro hormonas que también influyen en este mecanismo de cambio: la *hormona del crecimiento* de la adenohipófisis, el *cortisol* de la corteza suprarrenal, la *adrenalina* de la médula suprarrenal y el *glucagón* de las células alfa de los islotes pancreáticos de Langerhans. El glucagón se tratará en la sección siguiente de este capítulo. Tanto la hormona del crecimiento como el cortisol se liberan en respuesta a la hipoglucemia y ambos inhiben la utilización celular de glucosa, mientras que fomentan el uso de los lípidos. Sin embargo, los efectos de estas dos hormonas se instauran lentamente y suelen tardar varias horas en alcanzar su expresión máxima.

La adrenalina resulta muy necesaria para elevar la glucosa plasmática en los períodos de estrés, cuando se excita el sistema nervioso simpático. Sin embargo, la adrenalina opera de forma distinta a otras hormonas, puesto que aumenta al mismo tiempo la concentración plasmática de los ácidos grasos. Las causas de estos efectos son: 1) la adrenalina ejerce un efecto glucogenolítico muy potente en el hígado y a los pocos minutos libera grandes cantidades de glucosa hacia la sangre; 2) además, posee un efecto lipolítico directo sobre las células adiposas, porque activa a la lipasa sensible a la insulina de los tejidos adiposos y provoca asimismo un gran incremento de la concentración sanguínea de ácidos grasos. Desde el punto de vista cuantitativo, el estímulo de los ácidos grasos es mucho mayor que el de la glucemia. Así pues, la adrenalina estimula en particular la utilización de los lípidos en situaciones tan estresantes como el ejercicio, el shock circulatorio y la ansiedad.

### **El glucagón y sus funciones**

El glucagón es una hormona secretada por las *células alfa* de los islotes de Langerhans cuando disminuye la glucemia y cumple varias funciones diametralmente opuestas a las de la insulina. La más importante de ellas consiste en elevar la concentración sanguínea de glucosa, efecto contrario al de la insulina.

Como la insulina, el glucagón es un polipéptido grande, con un peso molecular de 3.485, compuesto por una cadena de 29 aminoácidos. Cuando se inyecta glucagón purificado a un animal, ocurre una *hiperglucemia* intensa. Basta con 1 µg/kg de glucagón para elevar la concentración sanguínea de glucosa unos 20 mg/100 ml de sangre (un incremento igual al 25%) en 20 min. Por este motivo, el glucagón se conoce como *hormona hiperglucemiante*.

### **Efectos sobre el metabolismo de la glucosa**

Los principales efectos del glucagón sobre el metabolismo de la glucosa consisten en: 1) degradación del glucógeno hepático (*glucogenólisis*), y 2) aumento de la *gluconeogenia* hepática. Estos dos efectos aumentan mucho la disponibilidad de glucosa hacia los demás órganos.

El glucagón provoca glucogenólisis y aumenta la glucemia. El efecto más espectacular del glucagón consiste en estimular la glucogenólisis hepática que, a su vez, aumenta la glucemia en unos minutos.

Esta secuencia sigue una cascada compleja de acontecimientos:

1. El glucagón activa a la *adenilato ciclasa* de la membrana de los hepatocitos,

2. lo que determina la síntesis del *monofosfato de adenosina cíclico*,
3. que activa a la *proteína reguladora de la proteína cinasa*,
4. que, a su vez, estimula la *proteína cinasa*,
5. que activa a la *fosforilasa b cinasa*,
6. que transforma la *fosforilasa b* en *fosforilasa a*,
7. lo que estimula la degradación del glucógeno a glucosa-8-fosfato,
8. que, por último, se desfosforila para que el hepatocito libere glucosa.

Esta secuencia de acontecimientos reviste una enorme importancia por diversos motivos. En primer lugar, es una de las mejor conocidas de todas las funciones del monofosfato cíclico de adenosina en su papel como *segundo mensajero*. En segundo lugar, pone de relieve un sistema de cascada en el que cada *producto sucesivo se fabrica en cantidad superior a la de su precursor*. Así pues, representa un mecanismo de *amplificación* muy poderoso; el organismo utiliza mucho estos mecanismos amplificadores para controlar numerosos sistemas metabólicos celulares, si no la mayoría, con amplificaciones que a veces llegan al millón de veces. Así se explica por qué *basta con unos microgramos de glucagón para que la glucemia se duplique o aumente incluso más a los pocos minutos*.

La infusión de glucagón durante unas 4 h puede causar tal glucogenólisis hepática que agote todos los depósitos de glucógeno del hígado.

### El glucagón fomenta la gluconeogenia

Aún después de agotar todo el glucógeno hepático, la infusión continua de glucagón sigue provocando hiperglucemia. Esto se debe a que el glucagón estimula la velocidad de absorción de los aminoácidos por los hepatocitos y la conversión posterior de muchos de ellos en glucosa a través de la gluconeogenia. Todo ello obedece a la activación de numerosas enzimas necesarias para el transporte de los aminoácidos y para la gluconeogenia, en particular a la activación del sistema enzimático que transforma el piruvato en fosfoenolpiruvato, paso limitante de la gluconeogenia.

### Otros efectos del glucagón

Casi todos los demás efectos del glucagón se manifiestan sólo cuando su concentración aumenta muy por encima del máximo habitual medido en la sangre. Quizá su efecto más importante sea la *activación de la lipasa de las células adiposas*, con lo que aumenta la disponibilidad de ácidos grasos para su consumo energético. Además, inhibe el depósito de triglicéridos en el hígado, lo que impide la extracción hepática de los ácidos grasos de la sangre; con ello, la cantidad de ácidos grasos disponible para los demás tejidos del organismo asciende.

Las concentraciones elevadas de glucagón también: 1) estimulan la contracción cardíaca; 2) aumentan el flujo sanguíneo de algunos tejidos, sobre todo en los riñones; 3) favorecen la secreción biliar; y 4) inhiben la secreción de ácido clorhídrico por el estómago. Parece probable que todos estos efectos carezcan de importancia para el funcionamiento normal del organismo.

### Regulación de la secreción de glucagón

La hiperglucemia inhibe la secreción de glucagón. El factor más importante, con mucho, en el control de la secreción del glucagón es la concentración sanguínea de glucosa. No obstante, conviene señalar que *el efecto de la concentración sanguínea de glucosa sobre la secreción de glucagón es exactamente opuesto al que ejerce sobre la secreción de insulina*.

Así lo demuestra la figura 78-10: el descenso de la glucemia desde un valor normal de ayuno de aproximadamente 90 mg/100 ml de sangre hasta cifras hipoglucémicas aumenta varias veces la concentración plasmática de glucagón. En cambio, el incremento de la glucemia hasta valores de hiperglucemia reduce el glucagón del plasma. Por consiguiente, durante la hipoglucemia se sintetizan grandes cantidades de glucagón; este incrementa a su vez la producción hepática de glucosa y actúa como factor corrector importante de la hipoglucemia.

El incremento de los aminoácidos en la sangre estimula la secreción de glucagón. Las altas concentraciones de aminoácidos en la sangre como las que ocurren, por ejemplo, después de una comida rica en proteínas (sobre todo, de los aminoácidos *alanina* y *arginina*), estimula la secreción de glucagón. Este efecto es similar al que los aminoácidos ejercen sobre la secreción de insulina. Así pues, en este caso, las respuestas del glucagón y de la insulina no se oponen. La importancia de la estimulación del glucagón por los aminoácidos radica en que el glucagón fomenta la rápida conversión de los aminoácidos en glucosa y pone más glucosa a disposición de los tejidos.

El ejercicio estimula la secreción del glucagón. El ejercicio agotador cuadruplica o quintuplica la concentración sanguínea de glucagón. No se conocen bien las razones, porque la glucemia no siempre desciende. Un efecto beneficioso del glucagón es que evita la caída de la glucemia.

Uno de los factores que podrían inducir la secreción de glucagón durante el ejercicio es el incremento de los aminoácidos circulantes, pero quizás existan otros, como la estimulación  $\beta$ -adrenérgica de los islotes de Langerhans.

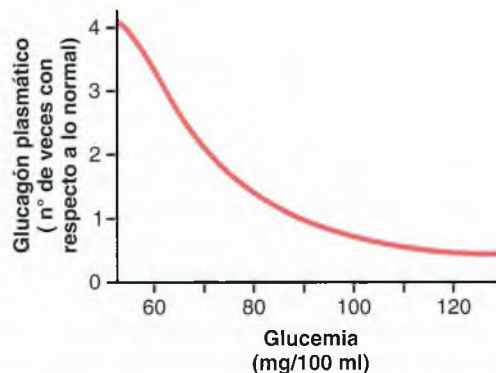


Figura 78-10 Concentración aproximada de glucagón en el plasma para diferentes valores de glucemia.



### La somatostatina inhibe la secreción de glucagón e insulina

Las células delta de los islotes de Langerhans secretan la hormona somatostatina, un polipéptido que consta de 14 aminoácidos y que tiene una semivida extraordinariamente corta, de tan sólo 3 min, en la sangre circulante. Casi todos los factores relacionados con la ingestión de alimentos estimulan la secreción de somatostatina: 1) aumento de la glucemia; 2) aumento de los aminoácidos; 3) aumento de los ácidos grasos, y 4) aumento de la concentración de varias hormonas gastrointestinales liberadas desde la parte superior del aparato digestivo tras la ingestión de alimentos.

A su vez, la somatostatina ejerce numerosos efectos inhibidores:

1. La somatostatina actúa localmente sobre los propios islotes de Langerhans y reduce la secreción de insulina y de glucagón.
2. La somatostatina reduce la motilidad del estómago, el duodeno y la vesícula biliar.
3. La somatostatina disminuye tanto la secreción como la absorción por el tubo digestivo.

Tras agrupar todos estos datos, se ha propuesto que la función principal de la somatostatina sería la de ampliar el período durante el cual se asimilan los nutrientes hacia la sangre. Al mismo tiempo, la depresión de la secreción de insulina y de glucagón reduciría la utilización de los nutrientes absorbidos por los tejidos y evitaría su desaparición rápida, prolongando su disponibilidad.

Debe recordarse que la somatostatina es la misma sustancia química que la hormona inhibidora de la hormona del crecimiento, secretada en el hipotálamo, que suprime la secreción adenohipofisaria de hormona del crecimiento.

### Resumen de la regulación de la glucemia

La concentración de glucemia de una persona sana está sometida a un riguroso control. Habitualmente oscila entre 80 y 90 mg/100 ml de sangre por la mañana antes del desayuno y se eleva hasta 120 a 140 mg/100 ml en la primera hora después de una comida, si bien los sistemas de retroalimentación la devuelven de inmediato a sus valores normales, casi siempre a las 2 h de la última absorción de hidratos de carbono. Durante el ayuno prolongado, la gluconeogenia hepática suministra la glucosa necesaria para el mantenimiento de los valores de ayuno.

Los mecanismos implicados en este control tan riguroso se han expuesto en este capítulo y se resumirán a continuación:

1. *El hígado funciona como un importante sistema amortiguador de la glucemia.* En otras palabras, cuando la glucemia se eleva hasta una concentración determinada después de una comida y el ritmo de secreción de insulina también asciende, hasta dos terceras partes de la glucosa absorbida por el intestino se almacenan de inmediato en el hígado en forma de glucógeno. En las horas siguientes, cuando la concentración de la glucosa en la sangre y el ritmo de secreción de insulina empiezan a descender, el hígado devuelve de nuevo la glucosa a la sangre. De esta manera, el hígado

reduce las fluctuaciones de la glucemia a una tercera parte de las que ocurrirían en ausencia de este mecanismo. De hecho, los enfermos con hepatopatías graves no logran mantener la glucemia dentro de estos límites tan estrechos.

2. *La insulina y el glucagón operan como sistemas de retroalimentación esenciales para mantener la glucemia dentro de sus límites normales.* Cuando la concentración de glucosa aumenta demasiado, el aumento en la secreción de insulina reduce la glucemia hasta valores normales. En cambio, el descenso de la glucemia estimula la secreción de glucagón; este actúa de forma contraria y, en condiciones normales, hace que la glucemia aumente hacia valores normales. El mecanismo de retroalimentación de la insulina tiene mucha más importancia que el del glucagón, pero en caso de ayuno o de utilización exagerada de la glucosa durante el ejercicio u otras situaciones de estrés, también se recurre a este último.
3. Además, en las hipoglucemias graves, el efecto directo del descenso de la glucemia sobre el hipotálamo estimula al sistema nervioso simpático. La adrenalina secretada por las glándulas suprarrenales aumenta la liberación de glucosa por el hígado. Este mecanismo también ayuda a proteger frente a la hipoglucemia intensa.
4. Por último, durante unas horas o días, tanto la hormona del crecimiento como el cortisol se liberan en respuesta a la hipoglucemia prolongada. Estas dos hormonas reducen la velocidad de utilización de la glucosa en casi todas las células del organismo, que empiezan, en cambio, a consumir más lípidos. De este modo, también se ayuda a la normalización de la glucemia.

**Importancia de la regulación de la glucemia.** Cabe preguntar: ¿por qué es tan importante mantener la glucemia constante, dado que casi todos los tejidos pueden pasar a la utilización de grasas y proteínas con fines energéticos cuando falta glucosa? La contestación es que la glucosa es el único nutriente utilizado de forma habitual por el *encéfalo*, la *retina* y el *epitelio germinal de las gónadas* en cantidad suficiente para disponer de energía en cantidades óptimas. Por tanto, el mantenimiento de la glucemia dentro de valores suficientemente elevados resulta esencial para aportar nutrición a estos tejidos.

Casi toda la glucosa formada por gluconeogenia durante el período interprandial se destina al metabolismo encefálico. De hecho, conviene que el páncreas no secrete insulina en esta fase ya que, de otro modo, las escasas cantidades de glucosa disponibles pasarían al músculo y a otros tejidos periféricos y privarían al encéfalo de su fuente de nutrición.

Merece la pena recordar, asimismo, que la glucemia no se eleva en exceso por cuatro motivos: 1) la glucosa puede ejercer una presión osmótica intensa en el líquido extracelular y si aumentara hasta valores exagerados, provocaría una importante deshidratación celular; 2) cuando la concentración sanguínea de glucosa es excesiva, se produce una pérdida de aquella por la orina; 3) esta pérdida provoca una diuresis osmótica renal que hace descender los líquidos y electrolitos orgánicos, y 4) el ascenso mantenido de la glucemia causa daños en muchos tejidos, sobre todo en los vasos sanguíneos. Las lesiones vasculares, junto con una diabetes mellitus no controlada, aumentan el riesgo de ataques al corazón, ictus, insuficiencia renal terminal y ceguera.



## Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es un síndrome caracterizado por la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, bien por falta de secreción de insulina, bien por disminución de la sensibilidad de los tejidos a esta hormona. Existen dos grandes tipos de diabetes mellitus:

1. *La diabetes de tipo I*, también denominada *diabetes mellitus insulino dependiente* (DMID), se debe a la falta de secreción de insulina.
2. *La diabetes de tipo II*, también denominada *diabetes mellitus no insulino dependiente* (DMNID), está causada inicialmente por una menor sensibilidad de los tejidos efectores a las acciones metabólicas de la insulina. Esta menor sensibilidad a la insulina suele conocerse como *resistencia a la insulina*.

El metabolismo de todos los principios inmediatos se altera en ambos tipos de diabetes mellitus. El efecto esencial de la ausencia de insulina o de la resistencia a la misma sobre el metabolismo de la glucosa consiste en que las células, con excepción de las del encéfalo, no absorben ni utilizan de modo eficiente la glucosa. El resultado es un incremento de la glucemia, un descenso progresivo de la utilización celular de glucosa y un aumento de la utilización de las grasas y de las proteínas.

### Diabetes de tipo I: deficiencia de producción de insulina por las células beta del páncreas

La lesión de las células beta del páncreas o las enfermedades que alteran la producción de insulina pueden causar una diabetes de tipo I. Las *infecciones víricas* y los *trastornos autoinmunitarios* podrían contribuir a la destrucción de las células beta en muchos enfermos con diabetes de tipo I, pero la herencia también desempeña una función primordial que establece la vulnerabilidad de estas células a su destrucción. En algunos casos podría existir una tendencia hereditaria a la degeneración de las células beta incluso sin participación de una infección vírica ni enfermedad autoinmunitaria.

La diabetes de tipo I suele comenzar hacia los 14 años de edad en EE. UU. y, por esta razón, también se conoce a menudo como diabetes mellitus juvenil. Sin embargo, la diabetes tipo I puede producirse a cualquier edad, incluida la adulta, después de trastornos que conducen a la destrucción de células beta pancreáticas. La diabetes de tipo I puede empezar de manera brusca, en tan sólo unos días o semanas, con tres manifestaciones fundamentales: 1) hiperglucemia; 2) aumento de la utilización de las grasas con fines energéticos y para la síntesis de colesterol en el hígado, y 3) pérdida de las proteínas orgánicas. Aproximadamente el 5-10% de las personas con diabetes mellitus presentan la forma de tipo I de la enfermedad.

La **concentración sanguínea de glucosa aumenta muchísimo en la diabetes mellitus**. La falta de insulina reduce la eficacia de la utilización periférica de la glucosa y aumenta la producción de esta, con lo que los valores plasmáticos ascienden entre 300 y 1.200 mg/100 ml. El incremento de la glucosa plasmática tiene numerosas consecuencias en todo el organismo.

El aumento de la glucemia produce **pérdida de glucosa por la orina**. La elevación de la glucemia hace que se filtre más glucosa al túbulo renal de la que puede reabsorberse; el exceso de glucosa se elimina con la orina. Así sucede, de ordinario, cuando la glucemia asciende por encima de 180 mg/100 ml, valor conocido como «umbral» sanguíneo para la aparición de glucosa en la orina. Cuando la glucemia se eleva hasta 300 a 500 mg/100 ml,

valores habituales en las personas con diabetes grave no tratada, no es raro que se pierdan 100 g o más de glucosa todos los días por la orina.

El aumento de la glucemia provoca **deshidratación**. Las cifras muy elevadas de glucemia (a veces llegan a ser de hasta de 8 a 10 veces superiores a sus valores normales en los enfermos con diabetes grave no tratada) pueden provocar una deshidratación celular grave en todo el cuerpo. Esto sucede en parte porque la glucosa no difunde con facilidad a través de los poros de la membrana celular y, en parte, porque el incremento de la presión osmótica del líquido extracelular provoca la salida de agua desde la célula.

Además del efecto deshidratador celular directo del exceso de glucosa, la pérdida de glucosa por la orina induce una *diuresis osmótica*. Esto significa que el efecto osmótico de la glucosa en el túbulo renal reduce mucho la reabsorción tubular de líquido. El resultado neto es una pérdida masiva de líquidos con la orina, la deshidratación consiguiente del compartimiento extracelular y, por último, la deshidratación compensadora del compartimiento intracelular por los motivos que se indicaron en el capítulo 26. Los síntomas clásicos de la diabetes son, por tanto, *poliuria* (eliminación excesiva de orina), *deshidratación intra- y extracelular* y *polidipsia* (aumento de la sed).

La **hiperglucemia crónica provoca lesiones tisulares**. Si la glucemia no se controla bien durante periodos prolongados, los vasos sanguíneos de muchos tejidos del organismo comenzarán a alterarse y experimentarán cambios estructurales, con el consiguiente deterioro del aporte de sangre a los tejidos, característico de la diabetes mellitus. A su vez, todo ello incrementa el riesgo de infarto de miocardio, ictus, insuficiencia renal terminal, retinopatía y ceguera, así como isquemia y gangrena de las extremidades.

La hiperglucemia crónica también daña otros muchos tejidos. Por ejemplo, la *neuropatía periférica* (trastorno de la función de los nervios periféricos) y las *alteraciones del sistema nervioso autónomo* constituyen complicaciones frecuentes de la diabetes mellitus crónica no controlada. Estas alteraciones causan, a su vez, trastornos reflejos cardiovasculares, alteraciones del control vesical, disminución de la sensibilidad de los miembros y otros síntomas de lesión de los nervios periféricos.

Los mecanismos exactos que inducen las lesiones tisulares de la diabetes no se conocen por completo, pero es probable que se deban a los numerosos efectos que la hiperglucemia y otras anomalías metabólicas ejercen sobre las proteínas de las células endoteliales y del músculo liso vascular, así como de otros tejidos. Además, los enfermos con diabetes desarrollan a menudo una *hipertensión* secundaria a la lesión renal y *aterosclerosis*, secundaria al metabolismo anómalo de los lípidos, que multiplican el daño tisular causado por la hiperglucemia.

La diabetes mellitus aumenta la utilización de las grasas y produce **acidosis metabólica**. El cambio del metabolismo de los hidratos de carbono al de los lípidos en la diabetes favorece la liberación de cetoácidos, como el ácido acetoacético y el ácido  $\beta$ -hidroxibutírico, hacia el plasma; esta liberación es más rápida que su captación y oxidación por las células de los tejidos. En consecuencia, el enfermo sufre una *acidosis metabólica* grave por exceso de cetoácidos que, junto con la deshidratación inducida por la excesiva diuresis, provocan una acidosis intensa. De este modo se establece enseguida el *coma diabético* y sobreviene la muerte, salvo que la situación se corrija de inmediato con grandes dosis de insulina.

En la acidosis diabética se ponen en marcha las compensaciones fisiológicas habituales de la acidosis metabólica, entre ellas una *respiración rápida y profunda* para incrementar la eliminación de dióxido de carbono. Con ello se amortigua la acidosis, pero también se



reducen las reservas extracelulares de bicarbonato. Los riñones compensan esta pérdida reduciendo la eliminación de bicarbonato y produciendo nuevo bicarbonato, que se añade al líquido extracelular.

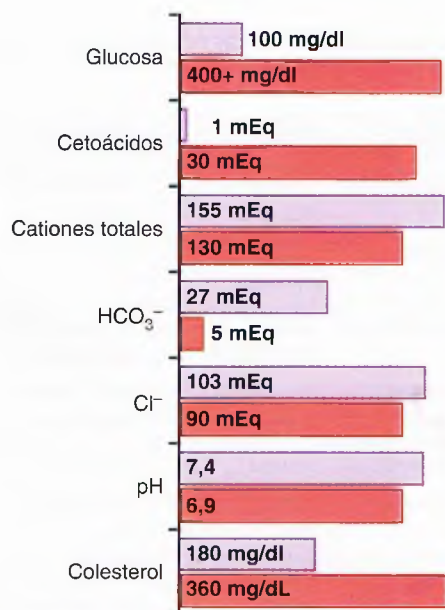
Aunque la acidosis extrema sólo sucede en los casos más graves de diabetes no controlada, cuando el pH de la sangre cae por debajo de 7, el *coma acidótico* y la muerte pueden producirse en horas. La figura 78-11 ilustra los cambios generales de los electrolitos de la sangre en una acidosis diabética intensa.

La utilización excesiva de las grasas por el hígado durante mucho tiempo hace que la sangre circulante se sature de colesterol y que este se deposite en las paredes arteriales. Por tanto, se desarrollan una *arteriosclerosis* grave y otras lesiones vasculares, como se señaló con anterioridad.

La diabetes provoca la pérdida de las proteínas del organismo. La falta de uso de glucosa con fines energéticos conlleva una mayor utilización y un menor almacenamiento de las proteínas y de la grasa. Por tanto, la persona con una diabetes mellitus grave no tratada experimenta un adelgazamiento rápido y *astenia* (falta de energía), aunque consuma grandes cantidades de alimento (*polifagia*). En ausencia de tratamiento, estas alteraciones metabólicas provocan una gran atrofia de los tejidos corporales y la muerte a las pocas semanas.

### Diabetes de tipo II: resistencia a los efectos metabólicos de la insulina

La diabetes de tipo II es mucho más frecuente que la de tipo I y representa alrededor del 90% de todos los casos de diabetes mellitus. En la mayoría de los pacientes, la diabetes de tipo II se manifiesta después de los 30 años, sobre todo entre los 50 y 60 años, y se desarrolla de manera gradual, por lo que ha recibido el nombre de *diabetes de aparición en el adulto*. Sin embargo, desde hace unos años se asiste a un aumento progresivo del número de pacientes más jóvenes, algunos menores de 20 años, con diabetes de tipo II. Parece que esta tendencia obedece sobre todo a la creciente prevalencia de la *obesidad*, el *factor de riesgo más importante para la diabetes de tipo II*, tanto en los niños como en los adultos.



**Figura 78-11** Variaciones de los componentes sanguíneos durante el coma diabético: se ilustran los valores normales (barras violeta) y durante el coma diabético (barras rojas).

El desarrollo de la diabetes de tipo II suele ir precedido de *obesidad*, *resistencia a la insulina* y «*síndrome metabólico*». Al contrario que la diabetes de tipo I, la de tipo II se asocia a un *aumento* de la concentración plasmática de insulina (*hiperinsulinemia*), que es la respuesta compensadora de las células beta del páncreas a la disminución de la sensibilidad de los tejidos efectores a los efectos metabólicos de la insulina, fenómeno conocido como *resistencia a la insulina*. La reducción de la sensibilidad a la insulina altera la utilización y el almacenamiento de los hidratos de carbono, eleva la glucemia e induce un incremento compensador de la secreción de insulina.

El desarrollo de resistencia a la insulina y la alteración del metabolismo de la glucosa suelen ser procesos graduales, que comienzan con una ganancia de peso que conduce a la *obesidad*, aunque aún no se conoce el mecanismo que vincula ambos trastornos. Algunos estudios indican que el número de receptores de insulina es menor en las personas obesas que en las delgadas, sobre todo en el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo. Sin embargo, parece que la mayor parte de la resistencia a la insulina se debe a anomalías de las vías de señalización que relacionan la activación del receptor con múltiples efectos celulares. Se cree que existe una estrecha relación entre la alteración de la señalización insulínica y los efectos tóxicos de la acumulación de lípidos en tejidos tales como el músculo esquelético y el hígado, que se debería a la excesiva ganancia de peso.

La resistencia a la insulina forma parte de una serie consecutiva de trastornos que se conoce como «*síndrome metabólico*» y que, entre otras cosas, se caracteriza por: 1) *obesidad*, sobre todo con acumulación de grasa abdominal; 2) *resistencia a la insulina*; 3) *hiperglucemia* en ayunas; 4) anomalías de los lípidos, con aumento de los triglicéridos en la sangre y disminución del colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad, y 5) *hipertensión*. Todas las manifestaciones del síndrome metabólico están estrechamente relacionadas con la acumulación de un exceso de tejido adiposo en la cavidad abdominal, alrededor de las vísceras.

No se ha establecido la importancia de la resistencia a la insulina en lo que se refiere a su contribución a algunos de los componentes del síndrome metabólico, pero sí se sabe que esta resistencia es la causa más importante del incremento de la glucemia. La consecuencia adversa principal del síndrome metabólico es la enfermedad cardiovascular, con aterosclerosis y lesiones de varios órganos de todo el cuerpo. Varias de las anomalías metabólicas asociadas al síndrome elevan el riesgo de enfermedad cardiovascular y la resistencia a la insulina predispone al desarrollo de diabetes mellitus de tipo II, otra causa importante de enfermedad cardiovascular.

Otros factores que pueden producir resistencia a la insulina y diabetes de tipo II. Aunque la mayoría de los pacientes con diabetes de tipo II tienen sobrepeso o una acumulación importante de grasa visceral, también pueden encontrarse casos graves de resistencia a la insulina o de diabetes de tipo II debidos a otros cuadros adquiridos o genéticos que alteran la señalización de la insulina en los tejidos periféricos (tabla 78-2).

Así, el *síndrome de poliquistosis ovárica* (SPQO) se caracteriza por un notable incremento de la producción ovárica de andrógenos y por resistencia a la insulina y es uno de los trastornos endocrinológicos más frecuentes de la mujer, ya que afecta a alrededor del 6% de la población femenina en edad fértil. Aunque la patogenia del SPQO sigue siendo oscura, el 80% de las mujeres afectadas presentan resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. Las consecuencias a largo plazo consisten en un mayor riesgo de diabetes mellitus, de hiperlipidemia y de enfermedad cardiovascular.

**Tabla 78-2** Algunas causas de resistencia a la insulina

- Obesidad/sobrepeso (sobre todo exceso de adiposidad visceral)
- Exceso de glucocorticoides (síndrome de Cushing o tratamiento con esteroides)
- Exceso de hormona del crecimiento (acromegalia)
- Embarazo, diabetes gestacional
- Poliquistosis ovárica
- Lipodistrofia (adquirida o genética, asociada a acumulación de lípidos en el hígado)
- Autoanticuerpos frente al receptor de insulina
- Mutaciones del receptor de insulina
- Mutaciones del receptor activador  $\gamma$  de los proliferadores de peroxisomas (PPAR $\gamma$ )
- Mutaciones que producen obesidad genética (p. ej., mutaciones del receptor de melanocortina)
- Hemocromatosis (enfermedad hereditaria que produce acumulación del hierro en los tejidos)

La producción excesiva de glucocorticoides (síndrome de Cushing) o de hormona del crecimiento (acromegalia) también reducen la sensibilidad de varios tejidos a los efectos metabólicos de la insulina y pueden provocar el desarrollo de diabetes mellitus. Las causas genéticas de obesidad y de resistencia a la insulina, si son suficientemente graves, también darán lugar a una diabetes de tipo II y a muchas de las demás manifestaciones del síndrome metabólico, entre ellas la enfermedad cardiovascular.

**Desarrollo de diabetes de tipo II durante los estados prolongados de resistencia a la insulina** Cuando la resistencia a la insulina es prolongada y grave, ni siquiera las concentraciones elevadas de insulina bastan para mantener una regulación normal de la glucemia. En las primeras fases de la enfermedad, la consecuencia es una hiperglucemia moderada tras la ingestión de hidratos de carbono.

Cuando la diabetes de tipo II progresa, las células beta del páncreas se «agotan» o están dañadas y son incapaces de producir insulina suficiente para evitar una hiperglucemia más grave, sobre todo cuando el paciente consume comidas ricas en hidratos de carbono.

Algunas personas obesas, a pesar de tener una notable resistencia a la insulina y presentar cifras de glucemia superiores a las normales tras las comidas, nunca llegan a desarrollar una diabetes mellitus clínicamente significativa. Parece que, en ellas, el páncreas produce insulina suficiente para evitar las alteraciones graves del metabolismo de la glucosa. Sin embargo, en otros casos, el páncreas deja de secretar gradualmente las grandes cantidades de insulina necesarias o resulta dañado por factores asociados con la acumulación de lípidos en el páncreas, y así aparece la diabetes plenamente desarrollada. Algunos estudios indican que los factores genéticos son importantes para determinar si el páncreas de un paciente podrá mantener durante muchos años la elevada producción de insulina necesaria para evitar los trastornos graves del metabolismo de la glucosa en la diabetes de tipo II.

En muchos casos, la diabetes de tipo II puede tratarse de manera eficaz, al menos en sus primeras fases, con ejercicio, restricción calórica y adelgazamiento, sin necesidad de recurrir a la administración exógena de insulina. También pueden usarse fármacos que aumentan la sensibilidad a la insulina, tales como

las *tiazolidinedionas*, unos fármacos que suprimen la producción de glucosa en el hígado, como la *metformina*, o los fármacos que estimulan la liberación adicional de insulina por el páncreas, como las *sulfonilureas*. Sin embargo, en las fases avanzadas de la diabetes de tipo II, suele ser necesario administrar insulina para poder controlar la glucemia plasmática.

**Fisiología del diagnóstico de la diabetes mellitus**

En la tabla 78-3 se comparan algunos rasgos clínicos de los dos tipos de diabetes. Los métodos habituales para diagnosticar esta enfermedad se basan en diversos análisis químicos de la sangre o la orina.

**Glucosuria (glucosa en la orina)** Se pueden emplear pruebas sencillas en la consulta o pruebas cuantitativas de laboratorio más complejas para determinar la cantidad de glucosa que se elimina con la orina. En general, una persona sana elimina cantidades indetectables de glucosa, pero un enfermo con diabetes pierde glucosa de forma variable y proporcional a la gravedad de la enfermedad y a la ingestión de hidratos de carbono.

**Glucosa e insulina sanguíneas en ayunas** La glucosa plasmática en ayunas, en las primeras horas de la mañana, varía normalmente entre 80 y 90 mg/100 ml; el límite superior de la normalidad se considera 110 mg/100 ml. Todo valor de glucemia en ayunas superior a este suele indicar una diabetes mellitus o al menos una resistencia marcada a la insulina.

Los valores plasmáticos de insulina de la diabetes de tipo I son muy bajos o indetectables en ayunas e incluso después de las comidas. La concentración plasmática de insulina en la diabetes de tipo II se eleva varias veces por encima de lo normal y suele incrementarse todavía más tras ingerir una sobrecarga normalizada de glucosa durante la prueba que lleva este nombre (v. siguiente apartado).

**Prueba de tolerancia a la glucosa (sobrecarga de glucosa).** Como se observa en la parte inferior de la curva de la figura 78-12, conocida como «curva de tolerancia a la glucosa», cuando una persona sana ingiere 1 g de glucosa por kilogramo de peso corporal en ayunas, la glucemia se eleva desde aproximadamente 90 mg/100 ml hasta 120 a 140 mg/100 ml y luego retorna a la normalidad en unas 2 h.

**Tabla 78-3** Características clínicas de los pacientes con diabetes mellitus de tipo I y de tipo II

Característica	Tipo I	Tipo II
Edad de comienzo	Generalmente <20 años	Generalmente >30 años
Masa corporal	Baja (emaciación) o normal	Obeso
Insulina plasmática	Baja o indetectable	Normal o alta al principio
Glucagón plasmático	Alto, puede suprimirse	Alto, resistente a la supresión
Glucosa plasmática	Elevada	Elevada
Sensibilidad a la insulina	Normal	Reducida
Tratamiento	Insulina	Adelgazamiento, tiazolidinedionas, metformina, sulfonilureas, insulina



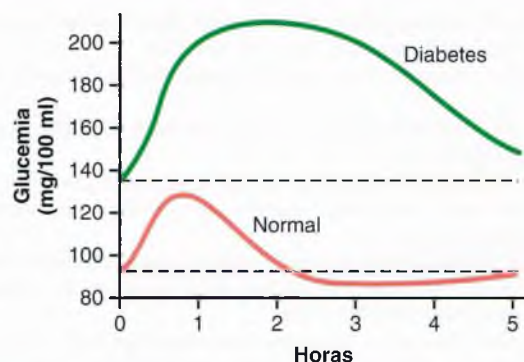


Figura 78-12 Curva de tolerancia a la glucosa en una persona sana y en un enfermo diabético.

La glucosa sanguínea en ayunas de una persona diabética suele encontrarse por encima de 110 mg/100 ml y muchas veces por encima de 140 mg/100 ml. Además, la tolerancia a la glucosa suele resultar anormal. Cuando estas personas ingieren glucosa, la concentración de esta aumenta mucho más en la sangre, como revela la curva superior de la figura 78-12, y tarda en regresar a los valores de control unas 4 a 6 h; más aún, ni siquiera desciende por *debajo* del valor de control. Este descenso lento de la curva y la ausencia de caída por debajo de las cifras de control demuestra que: 1) el incremento normal en la secreción de insulina tras la ingestión de glucosa no ha tenido lugar o que 2) la sensibilidad a la insulina está reducida. El diagnóstico de diabetes mellitus suele establecerse a partir de estas curvas; la diabetes de tipo I puede diferenciarse de la de tipo II midiendo la insulina plasmática; esta es baja o no llega a detectarse en la diabetes de tipo I y aumenta en la de tipo II.

**Olor del aliento a acetona.** Como se expuso en el capítulo 68, las pequeñas cantidades de ácido acetoacético en la sangre, que se elevan mucho en la diabetes grave, se transforman en acetona, compuesto volátil que se disuelve en el aire espirado. Por ello, el diagnóstico de diabetes de tipo I puede efectuarse a menudo simplemente oliendo el aliento del enfermo («huele a acetona»). Además, se pueden detectar los cetoácidos en la orina con métodos químicos; su cuantificación ayuda a conocer la gravedad de la diabetes. De cualquier manera, en las primeras fases de la diabetes de tipo II no suelen generarse cantidades excesivas de cetoácidos. Sin embargo, cuando la resistencia a la insulina es grave y aumenta mucho la utilización de las grasas para obtener energía, su producción aumenta mucho.

### Tratamiento de la diabetes

Un tratamiento eficaz de la diabetes mellitus de tipo I requiere la administración de la insulina suficiente para que el metabolismo de los hidratos de carbono, lipídico y proteico del enfermo vuelva a la normalidad en la medida de lo posible. La insulina se comercializa en varias formas. La insulina «regular» se caracteriza porque sus efectos duran de 3 a 8 h, mientras que otras formas de insulina (precipitadas con cinc o con diversos derivados proteicos) se absorben lentamente desde el lugar de inyección y sus efectos se prolongan hasta 10 a 48 h. En general, un paciente con diabetes de tipo I grave recibe una sola dosis de una de las insulinas de acción prolongada al día para aumentar el metabolismo de los hidratos de carbono general durante el día. Luego se inyectan cantidades supletorias de insulina regular en los momentos en que la glucemia tiende a elevarse en exceso, como sucede con las comidas. Así pues, cada paciente recibe una pauta personalizada de tratamiento.

La dieta y el ejercicio se recomiendan, a menudo, a los enfermos con diabetes de tipo II, con la idea de que adelgacen y de que ello anule la resistencia a la insulina. Si estas medidas fracasan, podrán administrarse fármacos que aumenten la sensibilidad a la insulina o estimulen su producción por el páncreas. Sin embargo, muchos enfermos precisan insulina por vía exógena para regular la glucemia.

En otras épocas, la insulina utilizada para el tratamiento provenía de páncreas animales. Sin embargo, desde hace poco, se produce insulina humana mediante técnicas de recombinación del ADN, porque algunos enfermos presentaban reacciones inmunitarias y alérgicas frente a la insulina animal que limitaban su eficacia.

**Relación entre el tratamiento y la arteriosclerosis.** Los enfermos diabéticos desarrollan aterosclerosis, arterioesclerosis, enfermedad coronaria grave y numerosas lesiones microcirculatorias con mucha más frecuencia que las personas sanas, sobre todo por la elevación del colesterol y de otros lípidos en la sangre circulante. De hecho, los pacientes con una diabetes mal controlada en la infancia tienen más probabilidad de fallecer por cardiopatía en los albores de la vida adulta.

En las primeras épocas del tratamiento de la diabetes se tendía a reducir mucho los hidratos de carbono de la dieta para minimizar las necesidades de insulina. De esta manera se impedía que la glucemia aumentara en exceso y se atenúa la glucosuria, pero no se evitaban muchas de las anomalías del metabolismo lipídico. Por tanto, la tendencia actual es que el enfermo siga una dieta con un contenido casi normal de hidratos de carbono y reciba insulina en cantidades suficientes para metabolizar dichos hidratos. Ello reduce la tasa del metabolismo lipídico y también las cifras elevadas de colesterol en la sangre.

Debido a la estrecha relación entre las complicaciones de la diabetes, como aterosclerosis, mayor frecuencia de infecciones, retinopatía diabética, cataratas, hipertensión y enfermedad renal crónica, y los valores sanguíneos de los lípidos y de la glucosa, casi todos los médicos también administran fármacos hipolipemiantes para evitar estas alteraciones.

### Insulinoma: hiperinsulinismo

La producción excesiva de insulina, aunque mucho más rara que la diabetes, se asocia a veces a adenomas de los islotes de Langerhans. Entre el 10 y el 15% de estos tumores son malignos y, en ocasiones, las metástasis se dispersan por el organismo y provocan una síntesis muy exagerada de insulina en el tumor primario y las metástasis. De hecho, se han llegado a administrar más de 1.000 g de glucosa cada 24 h para evitar la hipoglucemia de algunos de estos enfermos.

**Shock insulínico e hipoglucemia.** Como ya se expuso, el sistema nervioso central suele extraer casi toda la energía del metabolismo de la glucosa y no necesita insulina. Sin embargo, si la secreción de esta aumenta, la glucemia descenderá hasta valores bajos y el metabolismo del sistema nervioso central se deprimirá. Por tanto, los enfermos con tumores secretores de insulina o los pacientes con diabetes que se inyectan insulina en exceso pueden sufrir el síndrome denominado *shock insulínico*.

A medida que la glucemia desciende hasta el intervalo de 50 a 70 mg/100 ml, el sistema nervioso central suele excitarse, puesto que este grado de hipoglucemia sensibiliza la actividad neuronal. A veces se producen alucinaciones de diferente naturaleza, pero, en general, el enfermo sólo refiere nerviosismo extremo, temblores generalizados y brotes de sudor. Según desciende la glucemia hasta 20 a 50 mg/100 ml, aparecen convulsiones clónicas y pérdida de conocimiento. Si la glucemia continuara descendiendo, cesaría la actividad convulsiva y sólo permanecería

el estado de coma. De hecho, a veces resulta difícil, mediante la simple observación clínica, diferenciar entre un coma diabético por una acidosis insulínopénica y un coma por hipoglucemia causado por el exceso de insulina. El olor a acetona del aliento y la respiración rápida y profunda del coma diabético no tienen lugar en el coma hipoglucémico.

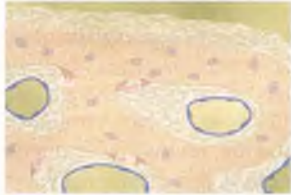
El tratamiento correcto del paciente con un shock o coma hipoglucémico consiste en la administración intravenosa inmediata de grandes cantidades de glucosa. Al cabo de 1 min o más, el enfermo suele recuperarse del shock. Asimismo, la administración de glucagón (o, aunque es menos eficaz, de adrenalina) puede inducir la glucogenólisis del hígado y elevar la glucemia con extraordinaria rapidez. En ausencia de administración inmediata del tratamiento suele producirse un daño permanente de las neuronas del sistema nervioso central.

## Bibliografía

- Ahrn B: Islet G protein-coupled receptors as potential targets for treatment of type 2 diabetes, *Nat Rev Drug Discov* 8:369, 2009.
- Bansal P, Wang Q: Insulin as a physiological modulator of glucagon secretion, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295:E751, 2008.
- Barthel A, Schmoll D: Novel concepts in Insulin regulation of hepatic gluconeogenesis, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285:E685, 2003.
- Bashan N, Kovsan J, Kachko I, et al: Positive and negative regulation of insulin signaling by reactive oxygen and nitrogen species, *Physiol Rev* 89:27, 2009.
- Bryant NJ, Govers R, James DE: Regulated transport of the glucose transporter GLUT4, *Nat Rev Mol Cell Biol* 3:267, 2002.
- Civitaresse AE, Ravussin E: Mitochondrial energetics and insulin resistance, *Endocrinology* 149:950, 2008.
- Concannon P, Rich SS, Nepom GT: Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med* 360:1646, 2009.
- Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, et al: The metabolic syndrome, *Endocr Rev* 29:777, 2008.
- Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RM, et al: Hyperinsulinism in infancy: from basic science to clinical disease, *Physiol Rev* 84:239, 2004.
- Hall JE, Summers RL, Brands MW, et al: Resistance to the metabolic actions of insulin and its role in hypertension, *Am J Hypertens* 7:772, 1994.
- Hattersley AT: Unlocking the secrets of the pancreatic beta cell: man and mouse provide the key, *J Clin Invest* 114:314, 2004.
- Holst JJ: The physiology of glucagon-like peptide 1, *Physiol Rev* 87:1409, 2007.
- Hussain MA, Theise ND: Stem-cell therapy for diabetes mellitus, *Lancet* 364:203, 2004.
- Ishiki M, Klip A: Recent developments in the regulation of glucose transporter-4 traffic: new signals, locations, and partners, *Endocrinology* 146:5071, 2005.
- Kowluru A: Regulatory roles for small G proteins in the pancreatic beta-cell: lessons from models of impaired insulin secretion, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285:E669, 2003.
- MacDonald PE, Rorsman P: The ins and outs of secretion from pancreatic beta-cells: control of single-vesicle exo- and endocytosis, *Physiology (Bethesda)* 22:113, 2007.
- Møller N, Jørgensen JO: Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects, *Endocr Rev* 30:152, 2009.
- Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A: Gestational diabetes: the need for a common ground, *Lancet* 373:1789, 2009.
- Roden M: How free fatty acids inhibit glucose utilization in human skeletal muscle, *News Physiol Sci* 19:92, 2004.
- Salehi M, Aulinger BA, D'Alessio DA: Targeting beta-cell mass in type 2 diabetes: promise and limitations of new drugs based on incretins, *Endocr Rev* 29:367, 2008.
- Saltiel AR: Putting the brakes on insulin signaling, *N Engl J Med* 349:2560, 2003.
- Savage DB, Petersen KF, Shulman GI: Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance, *Physiol Rev* 87:507, 2007.
- Scheuner D, Kaufman RJ: The unfolded protein response: a pathway that links insulin demand with beta-cell failure and diabetes, *Endocr Rev* 29:317, 2008.
- Stefan N, Kantartzis K, Häring HU: Causes and metabolic consequences of fatty liver, *Endocr Rev* 29:939, 2008.
- Thaler JP, Cummings DE: Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery, *Endocrinology* 150:2518, 2009.
- Williams DL: Finding the sweet spot: peripheral versus central glucagon-like peptide 1 action in feeding and glucose homeostasis, *Endocrinology* 150:2997, 2009.
- Wang H, Eckel RH: Lipoprotein lipase: from gene to obesity, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297:E271, 2009.



# Hormona paratiroidea, calcitonina, metabolismo del calcio y el fosfato, vitamina D, huesos y dientes



La fisiología del metabolismo del calcio y del fosfato, la formación del hueso y de los dientes, así como la regulación de la *vitamina D*, la *hormona paratiroidea* (PTH) y la *calcitonina* son procesos íntimamente rela-

cionados. Por ejemplo, la concentración extracelular del ion calcio depende de la relación entre su absorción intestinal, su excreción renal y la captación y liberación ósea del calcio, todas las cuales están reguladas por las hormonas citadas. Debido a que la homeostasis del fosfato y del calcio están tan estrechamente asociadas, se expondrán en conjunto en este capítulo.

## Sinopsis de la regulación del calcio y el fosfato en el líquido extracelular y el plasma

En condiciones normales, la concentración de calcio en el líquido extracelular está regulada con gran exactitud y sólo en situaciones infrecuentes varía más allá de un pequeño porcentaje respecto a su valor normal de aproximadamente 9,4 mg/dl, lo que equivale a 2,4 mmol de calcio por litro. Este control preciso es esencial, debido a que el calcio desempeña un papel clave en muchos procesos fisiológicos, como la contracción del músculo esquelético, cardíaco y liso, la coagulación de la sangre y la transmisión de los impulsos nerviosos, por citar sólo algunos. Las células excitables, como las neuronas, son muy sensibles a las modificaciones de la concentración de iones calcio, de manera que el aumento de la misma por encima de su valor normal (*hipercalcemia*) provoca una depresión progresiva del sistema nervioso; por el contrario, la disminución de la concentración de calcio (*hipocalcemia*) causa excitación del sistema nervioso.

Una característica importante de la regulación del calcio extracelular es que sólo aproximadamente el 0,1% del calcio corporal total se localiza en el líquido extracelular, alrededor del 1% se encuentra en el interior de las células y sus orgánulos, y el resto permanece almacenado en los huesos. Por tanto, los huesos pueden actuar como grandes reservorios, liberando calcio cuando disminuye la concentración del mismo en el líquido extracelular y almacenándolo en situaciones de exceso.

Alrededor del 85% del fosfato corporal permanece almacenado en los huesos, del 14 al 15% es intracelular y menos del 1% se encuentra en el líquido extracelular. Aunque la concentración del fosfato en el líquido extracelular no está tan estrechamente regulada como la de calcio, el fosfato también desempeña funciones importantes y está controlado por muchos de los mismos factores que regulan el calcio.

## Calcio en el plasma y el líquido intersticial

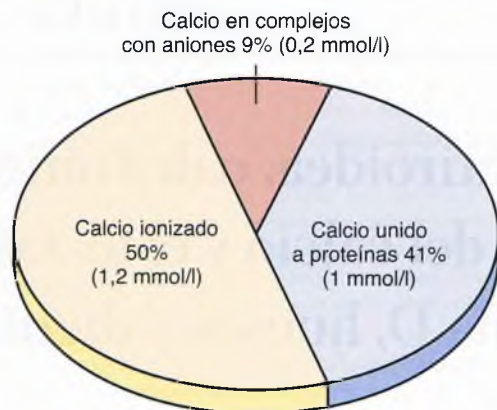
El calcio existe en el plasma en tres formas, como se muestra en la figura 79-1: 1) aproximadamente el 41% (1 mmol/l) circula combinado con proteínas plasmáticas y en esta forma no se difunde a través de las membranas capilares; 2) alrededor del 9% del calcio (0,2 mmol/l) difunde a través de las membranas capilares, pero está combinado con los aniones del plasma y los líquidos intersticiales (p. ej., citrato y fosfato) de una forma no ionizada, y 3) el 50% restante del calcio plasmático difunde a través de las membranas capilares y está ionizado.

Por tanto, el plasma y los líquidos intersticiales contienen una concentración normal de *ion* calcio que se aproxima a 1,2 mmol/l (2,4 mEq/l, porque se trata de un ion divalente), lo que supone sólo la mitad de su concentración plasmática total. Este calcio iónico es la forma de calcio importante para la mayor parte de las funciones del mismo en el organismo, incluidos los efectos sobre el corazón y el sistema nervioso, así como la formación de hueso.

## Fosfato inorgánico en los líquidos extracelulares

El fosfato inorgánico se encuentra en el plasma en dos formas principales:  $\text{HPO}_4^-$  y  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ . La concentración de  $\text{HPO}_4^-$  oscila en torno a 1,05 mmol/l y la concentración de  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ , alrededor de 0,26 mmol/l. Cuando la cantidad total de fosfato en el líquido extracelular se eleva, lo hace la cantidad de cada uno de estos dos tipos de iones fosfato. Además, cuando el pH del líquido extracelular se vuelve más ácido, se produce un aumento relativo del  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  y un descenso del  $\text{HPO}_4^-$ , mientras que lo contrario ocurre cuando el líquido extracelular se hace alcalino. Estas relaciones se expusieron al tratar del equilibrio acidobásico en el capítulo 30.

Debido a que es difícil determinar químicamente las cantidades exactas de  $\text{HPO}_4^-$  y de  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  presentes en sangre, la cantidad total de fosfato se expresa por lo general en términos de miligramos de *fósforo* por decilitro (100 ml) de sangre.



**Figura 79-1** Distribución del calcio ionizado ( $\text{Ca}^{++}$ ), del calcio difusible pero no ionizado que forma complejos con aniones y del calcio no difusible unido a las proteínas del plasma.

La cantidad media total de fósforo inorgánico representada por ambos iones fosfato es aproximadamente de 4 mg/dl y varía entre unos límites normales de 3 a 4 mg/dl en los adultos y de 4 a 5 mg/dl en los niños.

### Efectos fisiológicos extraósseos de las concentraciones alteradas de calcio y fosfato en los líquidos corporales

Las variaciones de las concentraciones de fosfato en el líquido extracelular, entre un valor muy inferior al normal a dos o tres veces superior a la cifra normal, no tienen efectos corporales significativos inmediatos. Por el contrario, las elevaciones o descensos ligeros del calcio iónico en el líquido extracelular provocan con frecuencia efectos fisiológicos inmediatos y manifiestos. Además, la hipocalcemia o la hipofosfatemia crónicas reducen mucho la mineralización ósea, como se explicará más adelante en este capítulo.

**La hipocalcemia produce excitación del sistema nervioso y tetania.** Cuando la concentración extracelular de iones calcio desciende a valores inferiores a los normales, el sistema nervioso se hace progresivamente más excitable, debido a que este fenómeno aumenta la permeabilidad de la membrana neuronal a los iones sodio y permite un inicio rápido de los potenciales de acción. Cuando la concentración plasmática de calcio iónico es aproximadamente un 50% menor de la normal, las fibras nerviosas periféricas se vuelven tan excitables que comienzan a descargar de manera espontánea, iniciando salvas de impulsos nerviosos que pasan a los músculos esqueléticos periféricos y provocan la contracción muscular tetánica. En consecuencia, la hipocalcemia provoca tetania. También causa, a veces, convulsiones por su acción de aumento de la excitabilidad cerebral.

La figura 79-2 muestra la tetania de la mano, que habitualmente comienza antes que en la mayor parte de las restantes partes del cuerpo. Este signo se denomina «espasmo carpopedio».

La tetania suele manifestarse cuando la concentración sanguínea de calcio desciende de su valor normal de 9,4 mg/dl a unos 6 mg/dl, cifra sólo un 35% menor que la concentración normal de calcio, y, por lo general, los valores de alrededor de 4 mg/dl son mortales.



**Figura 79-2** Tetania hipocalcémica de la mano, conocida como *espasmo carpopedio*.

En los animales de experimentación, en los cuales puede reducirse poco a poco la cifra de calcio por debajo del valor mortal habitual, la hipocalcemia muy extrema causa otros efectos que rara vez se manifiestan en el ser humano. Estos efectos consisten en una dilatación notable del corazón, variaciones de las actividades enzimáticas celulares, aumento de la permeabilidad de la membrana de algunas células (además de las neuronas) y alteración de la coagulación sanguínea.

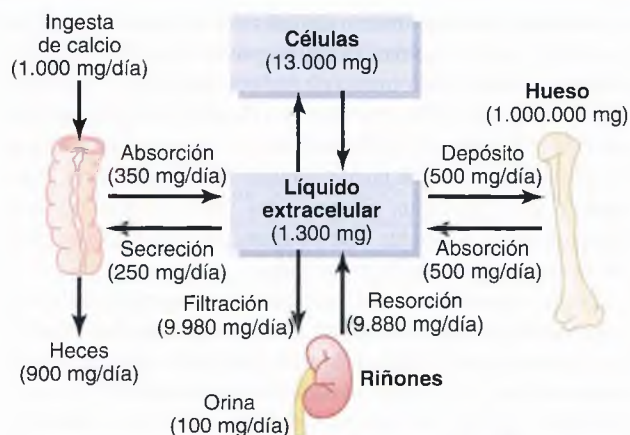
**La hipercalcemia deprime la actividad del sistema nervioso y del músculo.** Cuando la cifra de calcio de los líquidos corporales se eleva por encima de su valor normal, el tejido nervioso se deprime y las actividades reflejas del sistema nervioso central se vuelven lentas. Además, el aumento de la concentración de calcio iónico disminuye el intervalo QT del corazón y causa estreñimiento y pérdida de apetito, probablemente por disminución de la contractilidad de las paredes musculares del tubo digestivo.

Estos efectos depresores comienzan a aparecer cuando la concentración sanguínea de calcio asciende por encima de unos 12 mg/dl y pueden hacerse muy evidentes cuando se eleva por encima de 15 mg/dl. Cuando el nivel de calcio se hace mayor de unos 17 mg/dl, es probable que precipiten cristales de fosfato cálcico por todo el cuerpo; este trastorno se comentará brevemente en relación con el hiperparatiroidismo.

### Absorción y excreción de calcio y fosfato

**Absorción intestinal y excreción fecal de calcio y fosfato.** La ingestión diaria habitual de calcio es de aproximadamente 1.000 mg e igual para el fósforo. Estos valores equivalen a las cantidades contenidas en 1 l de leche. En condiciones normales, los cationes divalentes, como los de calcio, se absorben mal en el intestino. Sin embargo, como se expondrá más adelante, la *vitamina D* facilita la absorción de calcio en el intestino y hace que, por lo general, se absorba el 35% (350 mg/día) del calcio ingerido; el calcio restante en el intestino es eliminado con las heces. Al aparato digestivo llegan 250 mg/día adicionales con las secreciones gastrointestinales y las células mucosas desprendidas. Por tanto,





**Figura 79-3** Características generales del intercambio de calcio entre los diferentes compartimientos tisulares en una persona que ingiere 1.000 mg de calcio al día. Puede observarse que la mayor parte del calcio ingerido se elimina normalmente con las heces, aunque los riñones tienen capacidad para excretar grandes cantidades mediante una reducción de su resorción tubular.

alrededor del 90% (900 mg/día) de la cantidad diaria ingerida de calcio se elimina con las heces (fig. 79-3).

La absorción intestinal de fosfato se produce con mucha facilidad. Excepto en lo que se refiere a la porción del fosfato eliminada con las heces en combinación con el calcio no absorbido, casi todo el fosfato de la dieta se absorbe en el intestino y hacia el torrente sanguíneo, para ser eliminado más tarde con la orina.

**Excreción renal de calcio y fosfato.** Aproximadamente el 10% (100 mg/día) del calcio ingerido se elimina con la orina. Alrededor del 41% del calcio del plasma está unido a proteínas plasmáticas y, por tanto, no se filtra a través de los capilares glomerulares. El resto está combinado con aniones como el fosfato (9%) o ionizado (50%) y se filtra por los glomerulos hacia los túbulos renales.

En condiciones normales, los túbulos reabsorben el 99% del calcio filtrado y cada día se eliminan alrededor de 100 mg con la orina. Cerca del 90% del calcio del filtrado glomerular se reabsorbe en los túbulos proximales, las asas de Henle y la porción inicial de los túbulos distales.

Más adelante, en las zonas finales de los túbulos distales y en las iniciales de los túbulos colectores, la reabsorción del 10% restante es muy selectiva y depende de la concentración del ion calcio en la sangre.

Cuando la concentración disminuye, la reabsorción es intensa, de manera que apenas se pierde calcio por la orina. Por el contrario, incluso pequeños incrementos de la concentración sanguínea de calcio iónico provocan un gran aumento de la excreción del ion. Más adelante se expondrá en este capítulo que el principal mecanismo de control de la reabsorción de calcio en las porciones distales de la nefrona y que, por tanto, regula la tasa de excreción de calcio es la PTH.

La excreción renal de fosfato está controlada por un mecanismo de rebosamiento, tal como se explicó en el capítulo 29. Este mecanismo consiste en que cuando la concentración de fosfato en el plasma es menor de un valor crítico de aproximadamente 1 mmol/l, se reabsorbe todo el fosfato del filtrado glomerular y no se pierde nada de fosfato con la

orina. Sin embargo, por encima de este valor crítico, el ritmo de pérdida de fosfato es directamente proporcional a cada fracción adicional de aumento. Así, el riñón regula la concentración de fosfato en el líquido extracelular a través de la modificación del ritmo de excreción de fosfato, dependiendo de la concentración plasmática de éste y según la velocidad de filtración de fosfato en los riñones.

Por otra parte, como se expondrá más adelante en este capítulo, la PTH favorece en gran medida la excreción de fosfato por los riñones, desempeñando de esta manera un papel importante en el control de las concentraciones plasmáticas de fosfato y también de calcio.

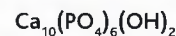
### El hueso y su relación con el calcio y el fosfato extracelulares

El hueso se compone de una recia *matriz orgánica* que se fortalece notablemente gracias a los depósitos de *sales de calcio*. El *hueso compacto* está compuesto en el 30% de su peso por matriz y en el 70% por sales. El *hueso neoformado* puede tener un porcentaje considerablemente mayor de matriz en relación con las sales.

**Matriz orgánica del hueso.** La matriz orgánica del hueso está formada en el 90 al 95% por *fibras de colágeno* y el resto es un medio gelatinoso homogéneo denominado *sustancia fundamental*. Las fibras de colágeno se disponen fundamentalmente siguiendo las líneas de fuerza de tensión y confieren al hueso su gran resistencia a la tensión.

La sustancia fundamental está compuesta por líquido extracelular al que se asocian *proteoglucanos*, sobre todo *condroitina sulfato* y *ácido hialurónico*. La función precisa de cada uno de ellos se desconoce, pero se sabe que ayudan a controlar el depósito de sales de calcio.

**Sales óseas.** Las sales cristalinas que se depositan en la matriz orgánica del hueso están compuestas principalmente por *calcio* y por *fosfato*. La fórmula de la principal sal cristalina, denominada *hidroxiapatita*, es la siguiente:



Cada cristal, de unos 400 angstroms de longitud, 10 a 30 angstroms de espesor y 100 angstroms de anchura, tiene forma de lámina larga y plana. La proporción relativa entre el calcio y el fósforo puede cambiar notablemente según las diferentes condiciones nutricionales, y el cociente Ca/P varía según el peso corporal entre 1,3 y 2.

En las sales óseas también existen iones *magnesio*, *sodio*, *potasio* y *carbonato*, aunque los estudios de difracción de rayos X no demuestran que formen cristales definidos. Por tanto, se cree que se conjugan con los cristales de hidroxiapatita en vez de organizarse por sí mismas en cristales independientes. Esta capacidad que tienen muchos iones de conjugarse con los cristales del hueso se extiende a muchos iones que en condiciones normales son ajenos al mismo, como el *estroncio*, el *uranio*, el *plutonio*, los *otros elementos transuránicos*, el *plomo*, el *oro*, *otros metales pesados* y *al menos 9 de los 14 principales productos radiactivos liberados por la explosión de la bomba de hidrógeno*. El depósito



de sustancias radiactivas en el hueso puede causar una irradiación prolongada de los tejidos óseos y, si se depositan en cantidad suficiente, el desarrollo de sarcomas osteogénicos (cáncer de hueso) será una consecuencia casi invariable.

**Resistencia del hueso a la tensión y a la compresión.** Cada fibra de colágeno del hueso *compacto* está compuesta por segmentos que se repiten con una periodicidad de 640 angstroms en toda su longitud; los cristales de hidroxiapatita están situados sobre cada segmento de la fibra y estrechamente ligados a ella. Este enlace íntimo evita la «cizalladura» del hueso; es decir, evita que los cristales y las fibras de colágeno se deslicen fuera de su posición, lo cual resulta esencial para proporcionar resistencia al tejido. Además, los segmentos de las fibras de colágeno se superponen entre sí, lo que hace que los cristales de hidroxiapatita se superpongan, a su vez, como los ladrillos en una pared.

Las fibras colágenas de los huesos, como las de los tendones, tienen una gran resistencia a la tensión, mientras que las sales de calcio muestran gran resistencia a la compresión. La combinación de estas propiedades, más el grado de entrecruzamiento existente entre las fibras de colágeno y los cristales, proporciona una estructura ósea con resistencia extrema a la tensión y resistencia a la compresión.

### Precipitación y absorción de calcio y fosfato en el hueso: equilibrio con los líquidos extracelulares

La sobresaturación de iones calcio y fosfato no se asocia a precipitación de hidroxiapatita en los líquidos extracelulares. Las concentraciones de iones calcio y fosfato en el líquido extracelular son considerablemente superiores a las necesarias para causar la precipitación de la hidroxiapatita. Sin embargo, en casi todos los tejidos del organismo, así como en el plasma, existen inhibidores que evitan esa precipitación; uno de ellos es el *pirofosfato*. Por tanto, en los tejidos normales, excepto en el hueso, no se produce precipitación de cristales de hidroxiapatita, pese al estado de sobresaturación de los iones.

**Mecanismo de la calcificación ósea.** La fase inicial de la formación de hueso es la secreción de *moléculas de colágeno* (denominadas monómeros de colágeno) y de *sustancia fundamental* (sobre todo de proteoglicanos) por los *osteoblastos*. Los monómeros de colágeno se polimerizan con rapidez para formar fibras de colágeno; el tejido resultante se convierte en *osteoides*, un material parecido al cartilago pero que difiere de éste en la facilidad con que las sales de calcio precipitan en él. A medida que se forma el osteoide, algunos de los osteoblastos quedan atrapados en su interior y entran en fase de reposo, pasando a llamarse *osteocitos*.

En pocos días tras la formación del osteoide, comienzan a precipitar sales de calcio sobre las superficies de las fibras colágenas. El precipitado aparece primero con intervalos a lo largo de cada fibra de colágeno, formando diminutos nidos que se multiplican enseguida y crecen durante días o semanas para formar el producto final, los *cristales de hidroxiapatita*.

Las sales de calcio que se depositan primero no son cristales de hidroxiapatita, sino compuestos amorfos (no cristalinos),

constituidos por una mezcla de sales como  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  y otros. Después, por un proceso de sustitución y adición de átomos o de reabsorción y nueva precipitación, estas sales se convierten en cristales de hidroxiapatita a lo largo de un período de semanas o meses. Sin embargo, un pequeño porcentaje puede persistir en forma amorfa. Este aspecto es importante, porque estas sales amorfas pueden reabsorberse con rapidez cuando existe una necesidad adicional de calcio en el líquido extracelular.

No se sabe qué es lo que hace que se precipiten las sales de calcio en el osteoide. Una teoría sostiene que, en el momento de su formación, las fibras de colágeno están especialmente preparadas *a priori* para inducir esa precipitación de sales de calcio. Se supone también que los osteoblastos secretan hacia el osteoide una sustancia para neutralizar al inhibidor (que se cree es el pirofosfato) que normalmente impide la cristalización de la hidroxiapatita. Una vez neutralizado el pirofosfato, la afinidad natural de las fibras de colágeno por las sales de calcio determinaría la precipitación.

**Precipitación de calcio en tejidos no óseos en condiciones patológicas.** Aunque las sales de calcio casi nunca precipitan en tejidos normales diferentes del hueso, sí que lo hacen en condiciones anormales. Por ejemplo, precipitan en las paredes arteriales en *arteriosclerosis* y hacen que las arterias se transformen en tubos parecidos al hueso. De igual manera, las sales de calcio se depositan a menudo en tejidos degenerados o en coágulos de sangre viejos. Es de suponer que, en estos casos, los factores inhibidores que habitualmente evitan el depósito de sales de calcio desaparecen de los tejidos, permitiendo la precipitación.

### Intercambio de calcio entre el hueso y el líquido extracelular

Mediante la inyección de sales solubles de calcio por vía intravenosa puede conseguirse que la concentración de ion calcio se eleve de inmediato a valores muy altos. Sin embargo, en el plazo de 0,5 a 1 h o más, la concentración de calcio iónico vuelve a la normalidad. De igual manera, si se eliminan de los líquidos corporales grandes cantidades de iones calcio, su concentración se normalizará en un plazo de 30 a 60 min. Estos efectos son en gran medida consecuencia de que el hueso contiene un tipo de calcio *intercambiable* que siempre está en equilibrio con los iones calcio de los líquidos extracelulares.

Una pequeña porción de este calcio intercambiable es también el calcio que se encuentra en todas las células de los tejidos, sobre todo en las que son muy permeables a él, como las del hígado y las del tubo digestivo. Sin embargo, la mayor parte del calcio intercambiable está en el hueso. En estado normal, supone entre el 0,4 y el 1% de todo el calcio óseo. Este calcio está depositado en los huesos en una forma salina fácil de movilizar, como  $\text{CaHPO}_4$  y otras sales amorfas de calcio.

La importancia del calcio intercambiable es que brinda un mecanismo rápido de *amortiguamiento* para evitar que la concentración de calcio iónico de los líquidos extracelulares se eleve o descienda en situaciones transitorias de exceso o falta de disponibilidad de calcio.



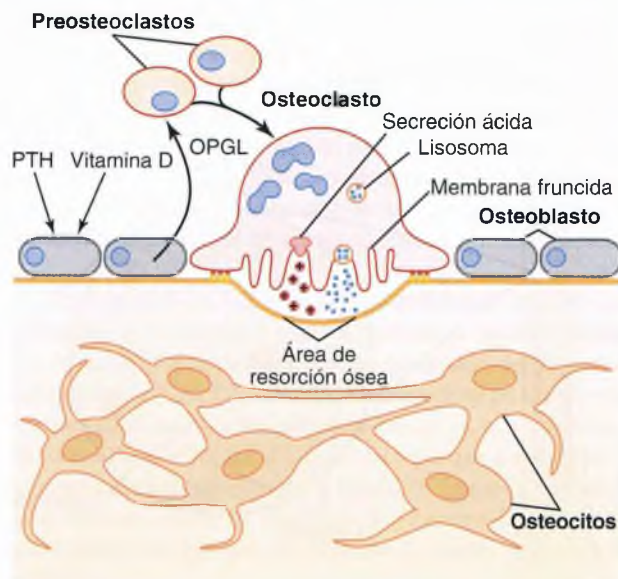
**Depósito y absorción de hueso: remodelación del hueso**

**Depósito de hueso por los osteoblastos.** Los *osteoblastos* depositan hueso de manera continua y éste se absorbe también de forma continua en los lugares donde existen *osteoclastos* activos (fig. 79-4). Los osteoblastos se encuentran en las superficies externas de los huesos y en las cavidades óseas. En todos los huesos vivos existe un pequeño grado de actividad osteoblástica (aproximadamente el 4% de todas las superficies óseas del adulto en cualquier momento), de forma que por lo menos algo de hueso nuevo se está formando siempre.

**Absorción de hueso: función de los osteoclastos.** El hueso también experimenta una resorción continua por los osteoclastos, que son células fagocitarias, grandes, multinucleadas (con hasta 50 núcleos), derivadas de monocitos o células análogas a monocitos que se forman en la médula ósea. En el adulto sano, la actividad de los osteoclastos afecta a menos del 1% de las superficies óseas. Más adelante en este capítulo veremos cómo la PTH controla la actividad absorptiva de los osteoclastos.

Histológicamente, la resorción de hueso se produce en la inmediata vecindad de los osteoclastos. Se cree que el mecanismo de esta resorción es el siguiente: los osteoclastos emiten proyecciones análogas a vellosidades hacia el hueso, formando lo que se conoce como un borde fruncido contiguo al hueso (fig. 79-5). Las vellosidades secretan dos tipos de sustancias: 1) enzimas proteolíticas, liberadas de los lisosomas de los osteoclastos, y 2) varios ácidos, como el ácido cítrico y el ácido láctico, liberados por las mitocondrias y las vesículas secretoras. Las enzimas digieren o disuelven la matriz orgánica del hueso y los ácidos disuelven las sales óseas. Las células osteoclásticas también ingieren por fagocitosis diminutas partículas de matriz ósea y de cristales, que se acaban disolviendo y liberando hacia la sangre.

Como se expondrá más adelante, la hormona paratiroidea (PTH) estimula la actividad de osteoclastos y la resorción ósea, pero a través de un mecanismo indirecto. La PTH se une a receptores en los osteoblastos adyacentes, lo que hace que liberen citocinas, incluido el *ligando de la osteoprotegerina (OPGL)*, denominado asimismo *ligando RANK*. La OPGL activa los receptores de las células preosteoclásticas, y las hace diferenciarse en osteoclastos multinucleados maduros. Los osteoclastos maduros desarrollan entonces un borde fruncido y liberan enzimas y ácidos que promueven la resorción ósea.

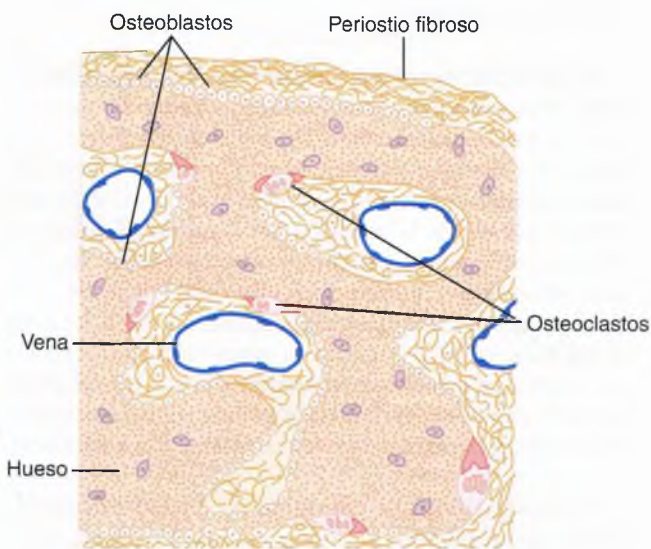


**Figura 79-5** Resorción ósea por los osteoclastos. La hormona paratiroidea (PTH) se une a los receptores en los osteoblastos, para provocar la liberación de ligando de osteoprotegerina (OPGL), que se une a receptores en las células preosteoclásticas. Esto hace que las células se diferencien en osteoclastos maduros. Después, los osteoclastos desarrollan un borde fruncido y liberan enzimas de los lisosomas, así como ácidos que promueven la resorción ósea. Los osteocitos son osteoblastos que se han encajado en la matriz ósea durante la producción de tejido óseo; los osteocitos forman un sistema de células interconectadas que se extienden por todo el hueso.

Los osteoblastos producen asimismo osteoprotegerina (OPG), a veces llamada *factor inhibidor de osteoclastogénesis (OCIF)*, una citocina que inhibe la resorción ósea. La OPG actúa como un receptor de «señuelo», que se une al OPGL e impide que el OPGL interacte con su receptor, para inhibir así la diferenciación de preosteoclastos en osteoclastos maduros que provocan resorción ósea. La OPG se opone a la actividad de resorción ósea de la PTH y en ratones con deficiencia genética de OPG se ha observado una disminución acusada de masa ósea en comparación con ratones con formación de OPG normal. Aunque los factores que regulan la OPG no se entienden bien, la vitamina D y la PTH parecen estimular la producción de osteoclastos maduros a través de la doble acción de inhibir la producción de OPG y estimular la formación de OPGL. Por otra parte, el estrógeno hormonal estimula la producción de OPG.

La importancia terapéutica de la ruta OPG-OPGL se encuentra en la actualidad en fase de aprovechamiento. Los nuevos fármacos que emulan la acción de OPG mediante el bloqueo de la interacción de OPGL con su receptor parecen de utilidad para tratar pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas y en algunos pacientes con cáncer de huesos.

**Equilibrio entre el depósito y la resorción de hueso.** En condiciones normales, excepto en los huesos en crecimiento, las tasas de depósito y de resorción de hueso son iguales entre sí, de forma que la masa ósea total permanece constante. Los osteoclastos suelen formar masas pequeñas pero concentradas y una vez que comienza a desarrollarse una masa de osteoclastos, suele fagocitar hueso durante unas tres semanas, excavando un túnel de entre 0,2 a 1 mm de diámetro y varios milímetros de longitud. Al cabo de este tiempo, los osteoclastos desaparecen y en su lugar aparecen osteoblastos que invaden el túnel; entonces comienza a desarrollarse hueso nuevo. El depósito de hueso continúa durante varios meses y el hueso nuevo se va depositando



**Figura 79-4** Actividad osteoblástica y osteoclástica en el mismo hueso.



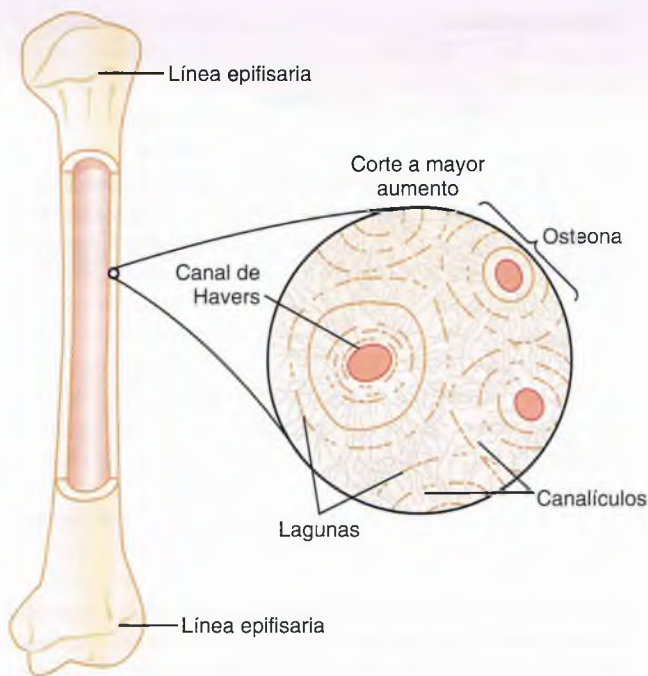


Figura 79-6 Estructura del hueso.

en sucesivas capas concéntricas (*laminillas*) en las superficies internas de la cavidad hasta que se rellena el túnel. El depósito de hueso nuevo cesa cuando el hueso comienza a invadir los vasos sanguíneos que riegan el área. El canal a través del cual discurren estos vasos, denominado *conducto de Havers*, es por tanto lo único que queda de la cavidad original. Cada nueva área de hueso depositada de esta manera se denomina *osteona*, tal como se muestra en la figura 79-6.

**Importancia de la remodelación continua del hueso.** El depósito y la resorción continuos de hueso tienen cierto número de funciones fisiológicas importantes. En primer lugar, el hueso suele adaptarse a su resistencia al grado de tensión al que se encuentra sometido. En consecuencia, el hueso aumenta de espesor cuando está sometido a cargas importantes. En segundo lugar, incluso la forma del hueso puede cambiar de disposición para soportar adecuadamente las fuerzas mecánicas, pues el depósito y la resorción óseos se adaptan a los patrones de sobrecarga. En tercer lugar, debido a que el hueso viejo se vuelve relativamente frágil y débil, se necesita nueva matriz orgánica a medida que la vieja va degenerando. De esta forma, la dureza normal del hueso se mantiene. De hecho, los huesos de los niños, en los que las velocidades de depósito y resorción son rápidas, son poco frágiles en comparación con los de las personas de edad avanzada, en quienes esas velocidades de depósito y resorción son más bajas.

**Control de la velocidad de depósito de hueso por la «carga» que recibe.** El hueso se deposita de forma proporcional a las cargas de compresión que ha de soportar. Por ejemplo, los huesos de los deportistas se vuelven considerablemente más pesados que los de los sujetos no entrenados. También, cuando una persona tiene una pierna escayolada y continúa caminando sobre la pierna opuesta, el hueso de la pierna inmovilizada adelgaza y se puede descalcificar hasta en un 30% a las pocas semanas, mientras que el del lado contrario sigue siendo grueso y normalmente calcificado. Por tanto, la sobrecarga física continua estimula el depósito por los osteoblastos y la calcificación del hueso.

La sobrecarga sobre el hueso también determina, en ciertas circunstancias, la forma de los huesos. Por ejemplo, si se fractura un hueso largo de la pierna por la mitad y después forma un

callo en ángulo, la sobrecarga de compresión en el lado interno del ángulo inducirá un grado mayor de depósito de hueso y en el lado externo del ángulo (donde no experimenta compresión) habrá más resorción. Al cabo de muchos años de depósito en el lado interno del hueso angulado y de resorción en la parte externa, el hueso puede quedar casi recto, sobre todo en los niños, dada la rapidez del remodelado óseo en las edades más jóvenes.

La reparación de una fractura activa los osteoblastos. La fractura de un hueso activa al máximo todos los osteoblastos periósticos e intraóseos implicados en la misma. También se forman cantidades importantes de nuevos osteoblastos de forma casi inmediata a partir de las denominadas *células osteoprogenitoras*, que son células precursoras del hueso existentes en el tejido superficial que reviste al hueso, conocido como «*periostio*». Por tanto, en poco tiempo, se forma entre los dos extremos de la fractura una gran protuberancia de tejido osteoblástico y nueva matriz orgánica ósea, seguida al poco tiempo del depósito de sales de calcio. Esta protuberancia se denomina *callo*.

Muchos traumatólogos utilizan el fenómeno de la sobrecarga ósea para acelerar la velocidad de consolidación de las fracturas. Para ello utilizan aparatos especiales de fijación mecánica que mantienen unidos los extremos del hueso roto, de forma que el paciente puede continuar utilizando el hueso de inmediato. Esto provoca sobrecarga sobre los extremos opuestos de los huesos rotos, lo que acelera la actividad osteoblástica en el foco de la fractura y, con frecuencia, acorta el período de convalecencia.

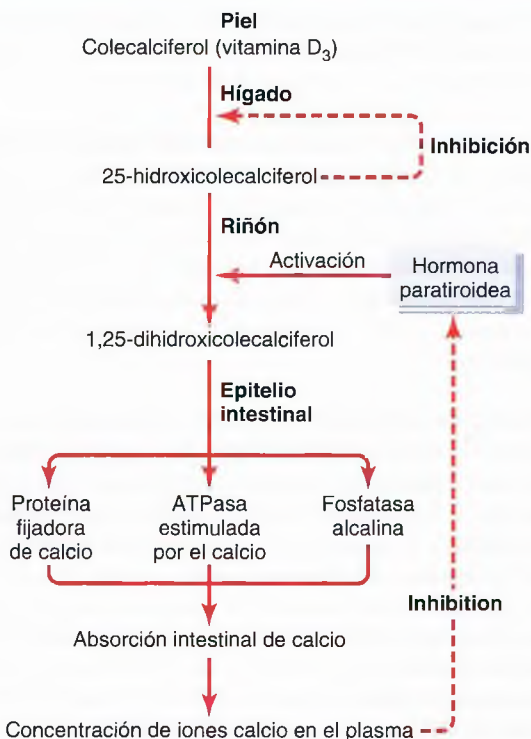
## Vitamina D

La vitamina D ejerce un potente efecto facilitador de la absorción de calcio en el tubo digestivo; también tiene importantes efectos tanto sobre el depósito como sobre la resorción de hueso, como veremos más adelante. Sin embargo, la vitamina D no es, por sí misma, la sustancia activa que provoca estos efectos. Por el contrario, la vitamina D debe convertirse primero, mediante reacciones sucesivas en el hígado y en el riñón, en el producto final activo, el *1,25-dihidroxicolecalciferol*, también denominado  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . La figura 79-7 muestra la sucesión de etapas que culmina con la formación de esta sustancia a partir de la vitamina D. A continuación se describirán estas etapas.

**El colesterciferol (vitamina  $\text{D}_3$ ) se forma en la piel.** Varios compuestos derivados de los esteroides pertenecen a la familia de la vitamina D y todos ellos realizan más o menos las mismas funciones. El más importante (denominado vitamina  $\text{D}_3$ ) es el *colecalciferol* y se forma en la piel como resultado de la radiación del *7-dehidrocolecalciferol*, una sustancia que se encuentra presente en la piel en condiciones normales, por los rayos ultravioleta de la luz solar. En consecuencia, la exposición adecuada a la luz solar evita el déficit de vitamina D. Los otros compuestos de vitamina D que ingerimos con la comida son idénticos al colesterciferol formado en nuestra piel, excepto porque contienen sustituciones en uno o más átomos que no afectan a la función.

**El colesterciferol se convierte en 25-hidroxicolecalciferol en el hígado.** El primer paso de la activación del colesterciferol es su conversión en 25-hidroxicolecalciferol, que tiene lugar en el hígado. El proceso está limitado, debido

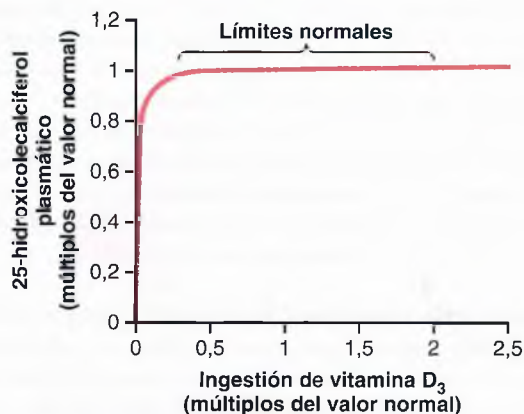




**Figura 79-7** Activación de la vitamina D<sub>3</sub> para formar 1,25-dihidroxicolecalciferol y efecto de la vitamina D en el control de la concentración plasmática de calcio.

a que el 25-hidroxicolecalciferol ejerce un efecto inhibitorio mediante retroalimentación sobre las reacciones de conversión. Este efecto de retroalimentación tiene una importancia extrema por dos razones.

Primero, el mecanismo de retroalimentación regula con precisión la concentración de 25-hidroxicolecalciferol en el plasma, tal y como revela la figura 79-8. Obsérvese que la ingestión de vitamina D<sub>3</sub> puede aumentar muchas veces y que, sin embargo, la concentración de 25-hidroxicolecalciferol permanece casi normal. Este alto grado de control por



**Figura 79-8** Efecto del aumento de la ingesta de vitamina D<sub>3</sub> sobre la concentración plasmática de 25-hidroxicolecalciferol. Esta figura demuestra que las modificaciones extremas de la ingestión de vitamina D, hasta 2,5 veces lo normal, tienen escaso efecto sobre la cantidad final de vitamina D activada que se forma. La deficiencia de vitamina D activada tiene lugar únicamente a niveles muy bajos de ingestión de vitamina D.

retroalimentación evita la actividad excesiva de la vitamina D cuando su ingesta se altera en un intervalo muy amplio.

Segundo, esta conversión controlada de vitamina D<sub>3</sub> en 25-hidroxicolecalciferol conserva la vitamina D almacenada en el hígado para su utilización futura. Una vez que ha sido transformada, sólo persiste en el organismo durante unas cuantas semanas, mientras que en su forma de vitamina D puede ser almacenada en el hígado durante muchos meses.

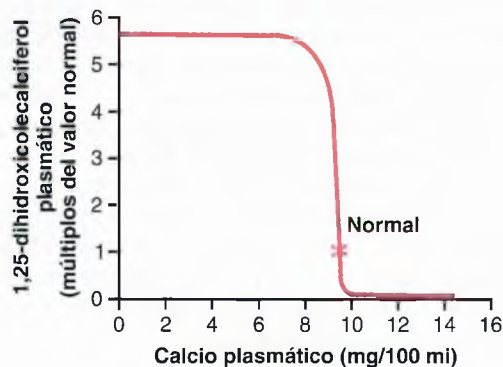
**Formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol en los riñones y su control por la hormona paratiroidea.**

La figura 79-7 muestra también la conversión del 25-hidroxicolecalciferol en 1,25-dihidroxicolecalciferol en los túbulos renales proximales. Esta última sustancia es, con diferencia, la forma más activa de la vitamina D, porque los productos precedentes del esquema de la figura 79-7 poseen menos de una milésima parte de efecto de la vitamina D. Por tanto, en ausencia de riñones, la vitamina D pierde casi toda su eficacia.

Obsérvese también en la figura 79-7 que la conversión de 25-hidroxicolecalciferol en 1,25-dihidroxicolecalciferol requiere la presencia de la hormona paratiroidea (PTH). En ausencia de esta hormona, no se forma casi nada de 1,25-dihidroxicolecalciferol. Por tanto, la PTH desempeña un papel fundamental a la hora de determinar los efectos funcionales de la vitamina D en el organismo.

**Efecto de la concentración de calcio iónico sobre el control de la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol.**

La figura 79-9 muestra que la concentración plasmática de 1,25-dihidroxicolecalciferol está en relación inversa con la concentración plasmática de calcio. Existen dos razones para ello. En primer lugar, el propio ion calcio ejerce un discreto efecto negativo sobre la conversión de 25-hidroxicolecalciferol en 1,25-dihidroxicolecalciferol. En segundo lugar, e incluso más importante, como veremos más adelante en este capítulo, el ritmo de secreción de PTH se suprime en gran medida cuando la concentración plasmática de calcio aumenta por encima de 9-10 mg/100 ml. Por tanto, con concentraciones de calcio inferiores a estos valores, la PTH promueve la conversión de 25-hidroxicolecalciferol



**Figura 79-9** Efecto de la concentración plasmática de calcio sobre la concentración plasmática de 1,25-dihidroxicolecalciferol. Este gráfico demuestra que una ligera disminución de la concentración de calcio por debajo de su valor normal produce un aumento de la formación de vitamina D activada que, a su vez, potencia en gran medida la absorción intestinal del ion.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en 1,25-dihidroxicolecalciferol en los riñones. Con concentraciones de calcio más elevadas se suprime la secreción de PTH y el 25-hidroxicolecalciferol se convierte en un compuesto diferente, el 24,25-dihidroxicolecalciferol, que prácticamente carece de efecto de vitamina D.

Así pues, cuando la concentración plasmática de calcio es ya excesiva, la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol disminuye mucho. A su vez, esta menor formación reduce la absorción de calcio desde el intestino, los huesos y los túbulos renales, lo que hace que las concentraciones de calcio iónico desciendan hacia su nivel normal.

### Acciones de la vitamina D

La forma activa de la vitamina D, el 1,25-dihidroxicolecalciferol, tiene varios efectos sobre el intestino, los riñones y los huesos que incrementan la absorción de calcio y fosfato hacia el líquido extracelular y contribuyen a la regulación de estas sustancias mediante mecanismos de retroalimentación.

Los receptores de vitamina D están presentes en la mayoría de las células del organismo y se sitúan principalmente en los núcleos de las células diana. Análogo a los receptores de esteroides y a la hormona tiroidea, el receptor de vitamina D tiene dominios de unión a hormonas y a ADN. El receptor de vitamina D forma un complejo con otro receptor intracelular, el *receptor retinoide X*, y este complejo se une a ADN y activa la transcripción en la mayoría de las situaciones. Sin embargo, en algunos casos la vitamina D suprime la transcripción. Aunque el receptor de vitamina D se une a varias formas de colecalciferol, su afinidad por 1,25-dihidroxicolecalciferol es aproximadamente 1.000 veces la de 25-hidroxicolecalciferol, lo que explica sus potencias biológicas relativas.

**Efecto «hormonal» promotor de la vitamina D sobre la absorción intestinal de calcio.** El 1,25-dihidroxicolecalciferol en sí mismo funciona como si fuera una «hormona» para promover la absorción intestinal de calcio. Lo hace sobre todo aumentando (durante unos 2 días) la formación de *calbindina*, una *proteína fijadora de calcio* en las células epiteliales intestinales. Esta proteína actúa en el borde en cepillo de estas células. Así, el calcio se desplaza al interior del citoplasma celular. Luego ese calcio se desplaza después a través de la membrana basolateral de la célula por difusión facilitada. La velocidad de absorción de calcio es directamente proporcional a la cantidad de esta proteína fijadora de calcio. Además, esta proteína permanece en las células durante varias semanas después de que el 1,25-dihidroxicolecalciferol se haya eliminado del organismo, causando así un efecto prolongado sobre la absorción de calcio.

Otros efectos del 1,25-dihidroxicolecalciferol que también pueden facilitar la absorción de calcio son: 1) la formación de una ATPasa estimulada por el calcio en el borde en cepillo de las células epiteliales, y 2) la formación de una fosfatasa alcalina en las células epiteliales. Se desconocen los detalles precisos de todos estos efectos.

**La vitamina D facilita la absorción de fosfato en el intestino.** El fosfato se absorbe con facilidad, a pesar de lo cual el flujo de fosfato a través del epitelio gastrointestinal está facilitado por la vitamina D. Se cree que ello se debe a un efecto directo del 1,25-dihidroxicolecalciferol, pero es

posible que más bien sea secundario a la acción de esta hormona sobre la absorción del calcio, y que este, a su vez, actúe como mediador del transporte de fosfato.

**La vitamina D reduce la excreción renal de calcio y fosfato.** La vitamina D también incrementa la reabsorción de calcio y fosfato por parte de las células epiteliales de los túbulos renales, lo que hace que la excreción de estas sustancias por la orina disminuya. No obstante, este es un efecto débil y probablemente no tiene gran importancia en la regulación de las concentraciones de calcio y fosfato en el líquido extracelular.

**Efecto de la vitamina D sobre el hueso y su relación con la actividad de la hormona paratiroidea.** La vitamina D desempeña importantes funciones tanto en la resorción de hueso como en su depósito. La administración de *cantidades extremas de vitamina D causa resorción de hueso*. En ausencia de vitamina D, el efecto de la PTH de provocar resorción ósea (expuesto en la sección siguiente) disminuye mucho o incluso desaparece. El mecanismo de esta acción de la vitamina D se desconoce, pero se cree que es consecuencia del efecto que tiene el 1,25-dihidroxicolecalciferol de aumentar el transporte de calcio a través de las membranas celulares.

*La vitamina D en cantidades más pequeñas promueve la calcificación ósea.* Uno de los mecanismos implicados es el aumento de la absorción de calcio y de fósforo en el intestino. Sin embargo, incluso en ausencia de este incremento, facilita la mineralización ósea. Una vez más, se desconoce el mecanismo en este caso, pero es probable que también sea el resultado de la capacidad del 1,25-dihidroxicolecalciferol para inducir el transporte de iones de calcio a través de las membranas, si bien, en este caso, quizás en la dirección opuesta, a través de las membranas de las células osteoblásticas u osteocíticas.

## Hormona paratiroidea

La hormona paratiroidea (PTH) constituye un potente mecanismo para el control de las concentraciones extracelulares de calcio y fosfato porque regula la absorción intestinal, la excreción renal y el intercambio de estos iones entre el líquido extracelular y el hueso. El exceso de actividad de la glándula paratiroides causa una resorción rápida de sales de calcio en los huesos, con la consiguiente *hipercalcemia* en el líquido extracelular; por el contrario, la hipofunción de las glándulas paratiroides da lugar a *hipocalcemia*, a menudo con tetania.

**Anatomía fisiológica de las glándulas paratiroides.** El ser humano posee cuatro glándulas paratiroides, situadas inmediatamente por detrás de la glándula tiroides, una detrás de cada uno de los polos superiores e inferiores del órgano. Cada glándula paratiroides mide unos 6 mm de longitud, 3 mm de anchura y unos 2 mm de espesor y tiene el aspecto macroscópico de grasa parda oscura. Las glándulas paratiroides son difíciles de localizar durante las intervenciones de tiroides debido a que con frecuencia parecen sólo un lobulillo más del tiroides. Por esta razón, antes de que se

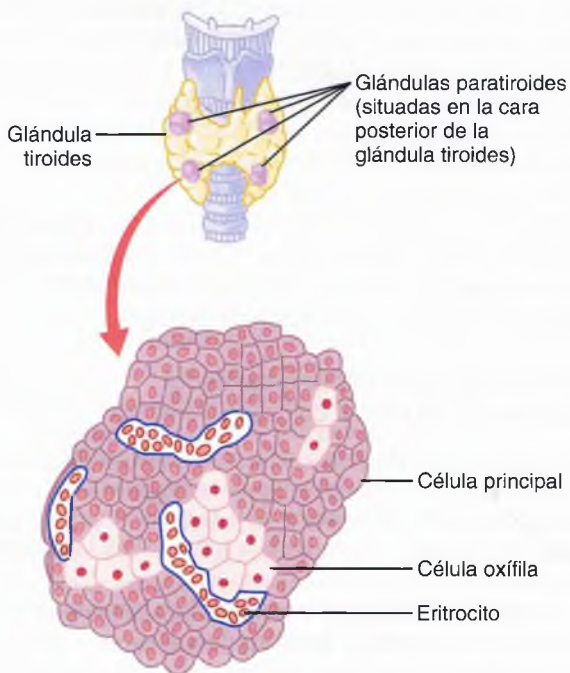


reconociera su importancia, una consecuencia frecuente de la tiroidectomía total o subtotal era a menudo la extirpación total de las paratiroides.

La extirpación de la mitad del tejido paratiroideo suele causar pocas alteraciones fisiológicas. Sin embargo, si se extirpan tres de las cuatro glándulas paratiroides normales, se producirá un hipoparatiroidismo transitorio. No obstante, basta con conservar una pequeña cantidad de tejido paratiroideo, porque normalmente es capaz de hipertrofiarse de forma satisfactoria para realizar todas las funciones de todas las glándulas.

La glándula paratiroides del ser humano adulto, que se muestra en la figura 79-10, está compuesta sobre todo por *células principales* y contiene un moderado número de *células oxifilas* que, sin embargo, no existen en muchos animales y en los seres humanos jóvenes. Se cree que las células principales secretan la mayoría, si no toda, la PTH. No está clara la función de las células oxifilas; se cree que son células principales modificadas o vacías, que ya no secretan hormona.

**Química de la hormona paratiroidea.** La hormona paratiroidea, que se ha aislado en forma pura, se sintetiza en los ribosomas en forma de una preprohormona, una cadena polipeptídica de 110 aminoácidos. A continuación se divide y se convierte en una prohormona de 90 aminoácidos y después, en la hormona propiamente dicha, de 84 aminoácidos, en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi; por último, se empaqueta en gránulos secretores en el citoplasma de las células. La hormona final tiene un peso molecular de alrededor de 9.500. También se han aislado de las glándulas paratiroides compuestos más pequeños de tan sólo 34 aminoácidos contiguos al extremo N-terminal de la molécula que muestran



**Figura 79-10** Las cuatro glándulas paratiroides se localizan por detrás de la glándula tiroidea. Casi toda la hormona paratiroidea (PTH) se sintetiza y secreta en las células principales. La función de las células oxifilas se desconoce, pero pueden ser células principales modificadas o vacías que han dejado de secretar PTH.

actividad plena de PTH. De hecho, dado que los riñones eliminan con rapidez la hormona completa de 84 aminoácidos en un plazo de minutos, mientras que los fragmentos permanecen en la sangre durante horas, una gran proporción de la actividad hormonal se debe a estos fragmentos.

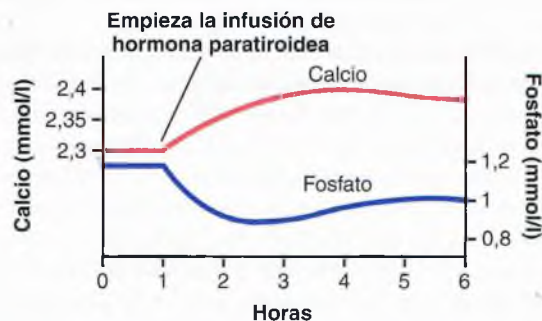
**Efecto de la hormona paratiroidea sobre las concentraciones de calcio y fosfato en el líquido extracelular**

La figura 79-11 muestra los efectos aproximados sobre las concentraciones sanguíneas de calcio y de fosfato producidos por una infusión brusca de PTH en un animal de experimentación que se mantiene durante unas horas. Obsérvese que, al inicio de la infusión, la concentración del ion calcio comienza a elevarse y alcanza una meseta en unas 4 h. Por otra parte, el descenso de la concentración de fosfato es más rápido que la elevación del calcio y alcanza su valor mínimo en 1 o 2 h. El ascenso de la concentración de calcio se debe sobre todo a dos efectos: 1) un efecto de la PTH consistente en provocar la resorción del calcio y del fosfato del hueso, y 2) un efecto rápido de la PTH consistente en reducir la excreción de calcio por los riñones. El descenso de la concentración de fosfato, por otra parte, se debe a un potente efecto de la PTH, que aumenta la excreción renal de este ion y que suele ser lo bastante marcado como para superar el aumento de la resorción de fosfato del hueso.

**La hormona paratiroidea aumenta la resorción de calcio y fosfato en el hueso**

La PTH parece tener dos efectos sobre el hueso, ambos destinados a favorecer la resorción de calcio y de fosfato. Uno es una fase rápida que se inicia en minutos y aumenta progresivamente durante varias horas. Esta fase es el resultado de la activación de las células óseas ya existentes (sobre todo de los osteocitos) para provocar la resorción de calcio y de fosfato. La segunda fase es mucho más lenta y requiere para su desarrollo pleno varios días o incluso semanas; es el resultado de la proliferación de los osteoclastos, seguida de un gran incremento de la resorción osteoclástica del propio hueso y no sólo de las sales de fosfato cálcico que contiene.

**Fase rápida de la resorción de calcio y fosfato en el hueso: osteólisis.** Cuando se inyectan grandes cantidades de PTH, la concentración de calcio iónico de la sangre comienza a elevarse en minutos, mucho antes de que puedan desarrollarse nuevas células óseas. Estudios histológicos y



**Figura 79-11** Modificaciones aproximadas de las concentraciones de calcio y fosfato durante las primeras 5 h de infusión de hormona paratiroidea a velocidad moderada.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



fisiológicos han mostrado que la hormona paratiroidea provoca la liberación de las sales del hueso de dos zonas: 1) de la matriz ósea de la vecindad de los osteocitos del interior del propio hueso, y 2) la vecindad de los osteoclastos a lo largo de la superficie de hueso.

En general, no se piensa en los osteoblastos y los osteocitos como causantes de la resorción de las sales del hueso, porque ambos tipos celulares son de naturaleza osteoblástica y, en condiciones normales, se asocian al depósito y calcificación del tejido óseo. Estudios recientes han demostrado, no obstante, que los osteoblastos y los osteocitos forman un sistema de células interconectadas que se extiende por el hueso y sobre todas las superficies óseas, excepto las pequeñas zonas superficiales adyacentes a los osteoclastos (v. fig. 79-5). De hecho, prolongaciones largas y laminares se extienden de un osteocito a otro por toda la estructura ósea y estas prolongaciones también conectan con los osteocitos superficiales y los osteoblastos. Este extenso sistema se denomina *sistema de membranas osteocíticas* y se cree representa una membrana que separa al propio hueso del líquido extracelular.

Entre la membrana osteocítica y el hueso existe una pequeña cantidad de líquido que se denomina simplemente *líquido óseo*. Los estudios experimentales indican que la membrana osteocítica bombea iones calcio desde el líquido óseo al líquido extracelular, creando una concentración de calcio en el líquido óseo que equivale sólo a la tercera parte de la presente en el líquido extracelular. Cuando la bomba osteocítica se activa en exceso, la concentración de calcio del líquido óseo desciende todavía más y entonces se resorben sales de fosfato cálcico del hueso. Este efecto se denomina *osteólisis* y ocurre sin absorción de la matriz fibrosa ni del gel del hueso. Cuando la bomba se inactiva, la concentración de calcio del líquido óseo aumenta y las sales de fosfato cálcico se depositan de nuevo en la matriz.

Sin embargo, ¿dónde encaja en este cuadro la PTH? En primer lugar, las membranas celulares de los osteoblastos y los osteocitos tienen proteínas receptoras que se unen a la PTH. Parece que la PTH puede provocar una activación energética de la bomba de calcio, provocando así la rápida extracción de los cristales de fosfato cálcico asociados a los cristales de hueso amorfo situados en la vecindad de las células. Se cree que la PTH estimula esta bomba a través del aumento de la permeabilidad al calcio del lado del líquido óseo de la membrana osteocítica, lo que permite que los iones calcio difundan al interior de las células de esta membrana desde el líquido óseo. Después, la bomba de calcio del otro lado de la membrana celular transfiere los iones calcio a lo largo del resto del camino hasta el líquido extracelular.

**Fase lenta de la absorción ósea y liberación de fosfato cálcico: activación de los osteoclastos.** Un efecto mucho mejor conocido de la PTH, y del que existen pruebas mucho más claras, es la activación de los osteoclastos. Sin embargo, los osteoclastos no tienen proteínas de membrana receptoras de PTH. Por el contrario, se cree que los osteoblastos y osteocitos envían «señales» secundarias a los osteoclastos. Como se comenta anteriormente, una señal secundaria importante es el *ligando de osteoprotegerina*, que activa los receptores en las células preosteoclásticas y los transforma en osteoclastos maduros que emprenden su tarea habitual de engullir el hueso durante un período de semanas o meses.

La activación de los osteoclastos se produce en dos etapas: 1) activación inmediata de los osteoclastos ya formados, y 2) formación de nuevos osteoclastos. Cuando el exceso de PTH se mantiene durante varios días, el sistema de osteoclastos se desarrolla bien, pero puede continuar creciendo durante meses cuando la estimulación por la PTH es potente.

Tras unos cuantos meses de exceso de PTH, la resorción osteoclástica de los huesos puede hacer que estos se debiliten y se produzca una estimulación secundaria de los osteoblastos, que intenta corregir la debilidad. Por tanto, el efecto tardío consiste en una estimulación tanto de los osteoblastos como de los osteoclastos. Sin embargo, aun en las fases más tardías, en presencia de un exceso persistente de PTH, la resorción supera al depósito de hueso.

El hueso contiene tales cantidades de calcio, comparado con la cantidad total presente en todos los líquidos extracelulares (unas 1.000 veces más), que incluso cuando la PTH causa una gran elevación de la concentración de calcio en los líquidos es imposible discernir ningún efecto inmediato sobre los huesos. La administración o secreción prolongada de PTH a lo largo de un período de muchos meses o años termina por causar una resorción ósea muy evidente de todos los huesos e incluso el desarrollo de importantes cavidades llenas de grandes osteoclastos multinucleados.

### La hormona paratiroidea reduce la excreción renal de calcio y aumenta la excreción renal de fosfato

La administración de PTH produce una pérdida rápida e inmediata de fósforo por la orina, debida a la disminución de la resorción tubular proximal de los iones fosfato.

La PTH también favorece la resorción tubular renal de calcio, al tiempo que disminuye la resorción de fosfato. Además, incrementa el ritmo de resorción de iones magnesio e iones hidrógeno, al tiempo que reduce la resorción de iones sodio, potasio y aminoácidos, de una forma muy semejante a como actúa sobre el fosfato. La mayor resorción de calcio tiene lugar sobre todo en la parte final de los *túbulos distales* y en los *túbulos colectores* y en la parte proximal de los conductos colectores, quizá con una contribución menor de las ramas ascendentes de las asas de Henle.

De no ser por el efecto de la PTH sobre los riñones para aumentar la resorción de calcio, la eliminación continua de este elemento por la orina conllevaría la desaparición completa del calcio óseo y del líquido extracelular.

### La hormona paratiroidea incrementa la absorción intestinal de calcio y fosfato

Al llegar a este punto, conviene recordar una vez más que la PTH facilita mucho la absorción de calcio y de fosfato en el intestino, a través del fomento de la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol a partir de la vitamina D en los riñones, como se mencionó ya en este capítulo.

**El monofosfato de adenosina cíclico interviene en el efecto de la hormona paratiroidea.** Una gran parte del efecto de la PTH sobre sus órganos diana está mediado por el mecanismo de *segundo mensajero* del monofosfato de adenosina cíclico (AMPC). A los pocos minutos de la administración de PTH, la concentración de AMPC aumenta en los osteocitos, osteoclastos y otras células efectoras. Es probable



que, a su vez, este AMPc sea el responsable de funciones, como la secreción de enzimas y ácidos por los osteoclastos para provocar la resorción ósea y la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol en los riñones. Es probable que existan otros efectos directos de la PTH, independientes del mecanismo del segundo mensajero.

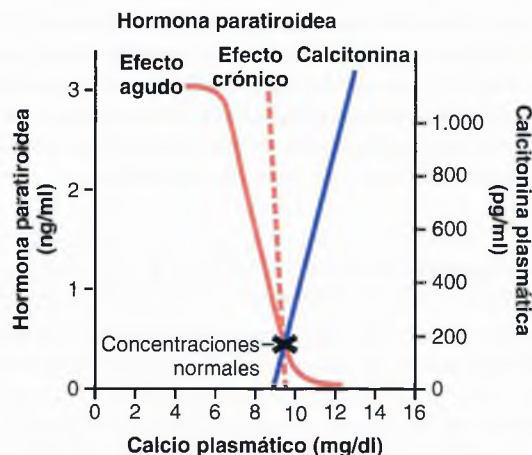
### Control de la secreción paratiroidea por la concentración de iones calcio

Incluso una mínima disminución de la concentración de calcio iónico en el líquido extracelular hace que las glándulas paratiroides incrementen en un plazo de minutos su ritmo de secreción; si la concentración de calcio se mantiene baja, las glándulas se hipertrofiarán hasta alcanzar, en ocasiones, un tamaño cinco veces mayor o incluso mayor. Por ejemplo, las glándulas paratiroides aumentan mucho de tamaño en el *raquitismo*, en el que la concentración de calcio es sólo ligeramente inferior a la normal; también crecen mucho en la *gestación*, aunque la disminución de la concentración de calcio en el líquido extracelular materno es apenas medible, y son muy grandes durante la *lactancia*, debido a que el calcio se utiliza para la formación de la leche.

Por otra parte, cualquier situación que incremente la concentración de calcio iónico hasta cifras superiores a las normales reducirá la actividad y el tamaño de las glándulas paratiroides. Entre estas situaciones figuran: 1) la presencia de cantidades excesivas de calcio en la dieta; 2) el aumento del contenido dietético de vitamina D, y 3) la reabsorción de hueso causada por factores diferentes de la PTH (p. ej., resorción ósea debida a la falta de uso de los huesos).

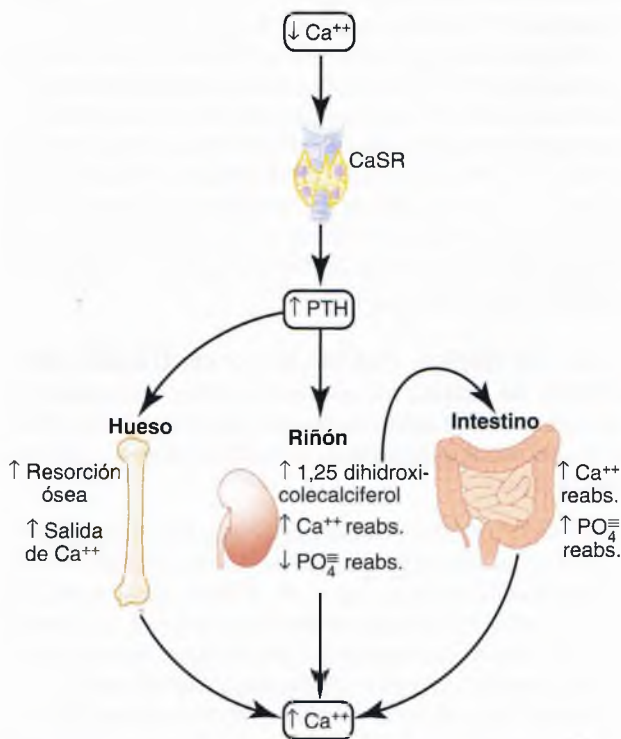
Los cambios en la concentración de ion calcio en el líquido extracelular se detectan por medio de un *receptor de detección de calcio* (CaSR) en las membranas de las células paratiroides. El CaSR es un receptor acoplado a proteína G que, cuando es estimulado por iones calcio, activa la fosfolipasa C y aumenta la formación intracelular de 1,4,5-trifosfato de inositol y diacilglicerol. Así se estimula la liberación de calcio desde los depósitos intracelulares lo que, a su vez, *reduce* la secreción de PTH. Por el contrario, el descenso en la concentración de ion calcio en el líquido extracelular inhibe estas rutas y estimula la secreción de PTH. Esto contrasta con los numerosos tejidos endocrinos en los que la secreción hormonal se estimula cuando se activan estas rutas.

La figura 79-12 muestra la relación aproximada entre la concentración plasmática de calcio y la concentración plasmática de PTH. La curva roja continua revela la acción aguda de esta última cuando la concentración de calcio varía en un período de pocas horas y demuestra que incluso un ligero descenso de la concentración de calcio por debajo de la normalidad puede duplicar o triplicar la concentración plasmática de PTH. Por otra parte, el efecto crónico aproximado cuando la concentración de ion calcio se modifica en el transcurso de varias semanas, lo que permite a las glándulas hipertrofiarse mucho, queda reflejado por la línea roja discontinua; la curva indica que un descenso de la concentración plasmática de calcio de sólo una fracción de miligramo por decilitro puede duplicar la secreción de PTH. Esta es la base del sistema corporal de retroalimentación extremadamente potente para controlar a largo plazo la concentración plasmática de calcio iónico.



**Figura 79-12** Efecto aproximado de la concentración plasmática de calcio sobre las concentraciones plasmáticas de hormona paratiroidea y calcitonina. Puede observarse especialmente que los cambios crónicos y a largo plazo de la concentración de calcio de sólo unos pocos puntos porcentuales pueden dar lugar a modificaciones de hasta el 100% en la concentración de hormona paratiroidea.

**Resumen de los efectos de la hormona paratiroidea.** La figura 79-13 resume los efectos principales del aumento en la secreción de PTH en respuesta a una disminución de la concentración de ion calcio en el líquido extracelular: 1) la PTH estimula la resorción ósea, para provocar la liberación de calcio en el líquido extracelular; 2) la PTH aumenta la reabsorción de calcio y reduce la reabsorción de fosfato en los túbulos renales, lo que conduce a una disminución de la



**Figura 79-13** Resumen de los efectos de la hormona paratiroidea (PTH) en el hueso, los riñones y el intestino en respuesta a una disminución en la concentración de ion calcio del líquido extracelular. CaSR, receptor de detección de calcio.

excreción de calcio y a un aumento en la excreción de fosfato, y 3) la PTH es necesaria para la conversión de 25-hidroxico-lecalciferol en 1,25-dihidroxico-lecalciferol, lo que, a su vez, aumenta la absorción de calcio en el intestino. Estas acciones en conjunto proporcionan un medio poderoso para regular la concentración de calcio en el líquido extracelular.

## Calcitonina

La calcitonina es una hormona peptídica secretada por la glándula tiroides que tiende a *reducir* las concentraciones plasmáticas de calcio y, en general, sus efectos se oponen a los de la PTH. No obstante, desde el punto de vista cuantitativo, el papel que desempeña la calcitonina es mucho menor que el de la PTH en lo relativo a la regulación de la concentración de iones calcio.

La síntesis y la secreción de calcitonina tienen lugar en las *células parafoliculares*, o *células C*, situadas en el líquido intersticial entre los folículos de la glándula tiroides. Estas células constituyen sólo alrededor del 0,1% de la glándula tiroides humana y son restos de las *glándulas ultimobranciales* de ciertos animales inferiores, como peces, anfibios, reptiles y pájaros. La calcitonina es un polipéptido grande, de un peso molecular aproximado de 3.400 y una cadena de 32 aminoácidos.

**El ascenso de la concentración plasmática de calcio estimula la secreción de calcitonina.** El estímulo principal para la secreción de calcitonina es el incremento de la concentración plasmática de calcio iónico. Este efecto es contrario al que afecta a la secreción de PTH, que aumenta cuando la concentración de calcio disminuye.

En los animales jóvenes y en mucha menor medida en los viejos y en el ser humano, el ascenso de la concentración plasmática de calcio de alrededor del 10% provoca un aumento inmediato de la secreción de calcitonina, que llega al doble o más, como revela la línea azul de la figura 79-12. Se trata de un segundo mecanismo de retroalimentación hormonal para el control de la concentración de calcio iónico plasmático, aunque relativamente débil y que funciona en dirección opuesta al mecanismo de la PTH.

**La calcitonina reduce la concentración plasmática de calcio.** La calcitonina reduce con rapidez la concentración de calcio iónico en algunos animales jóvenes, a los pocos minutos de la inyección y al menos por dos mecanismos.

1. El efecto inmediato consiste en reducir la actividad absorptiva de los osteoclastos y, quizás, el efecto osteolítico de la membrana osteocítica en todo el hueso, desplazando así el equilibrio a favor del depósito de calcio en las sales de calcio óseas intercambiables. Este efecto es especialmente significativo en los animales jóvenes, debido al rápido intercambio entre el calcio resorbido y el calcio depositado.
2. El segundo efecto de la calcitonina, más prolongado, consiste en reducir la formación de nuevos osteoclastos. También, debido a que la resorción osteoclástica del hueso induce secundariamente la actividad osteoblástica, cuando

disminuye el número de osteoclastos, lo hace también la población de osteoblastos. Por tanto, cuando el efecto se prolonga durante mucho tiempo, el resultado neto es tan sólo una gran reducción de la actividad osteoclástica y osteoblástica; en consecuencia, no existe un efecto prolongado significativo sobre la concentración plasmática de calcio iónico. Así pues, el efecto sobre el calcio plasmático es principalmente transitorio, ya que dura unas cuantas horas o, a lo sumo, unos pocos días.

La calcitonina tiene también efectos menos importantes sobre la manipulación del calcio por los túbulos renales y el intestino. De nuevo, estos efectos se oponen a los de la PTH, pero cuantitativamente parecen tener tan poca importancia que rara vez se les tiene en cuenta.

## La calcitonina produce un efecto débil sobre la concentración plasmática de calcio en el ser humano adulto.

La calcitonina sólo tiene un efecto débil sobre la concentración plasmática de calcio y ello se explica por dos razones. En primer lugar, cualquier reducción inicial de la concentración de calcio iónico causada por la calcitonina lleva, en horas, a una poderosa estimulación de la secreción de PTH, que casi supera al efecto de la primera. Tras una tiroidectomía, con la consiguiente supresión en la secreción de calcitonina, la concentración sanguínea de calcio iónico a largo plazo no presenta alteraciones cuantificables, lo que demuestra una vez más la superioridad del sistema de control de la PTH.

En segundo lugar, en el adulto, los ritmos diarios de resorción y depósito de calcio son bajos e incluso, aunque la calcitonina reduzca la velocidad de absorción, el efecto sobre la concentración plasmática de calcio iónico seguirá siendo escaso. El efecto de la calcitonina en los niños es mucho más llamativo, pues la remodelación ósea es rápida en ellos, con una resorción y depósito de calcio de hasta 5 g diarios o más, lo cual supone entre 5 y 10 veces el calcio total en todo el líquido extracelular. También, en ciertas enfermedades óseas, como la *enfermedad de Paget*, en la que está muy acelerada la actividad osteoclástica, la calcitonina tiene un efecto mucho más potente a la hora de reducir la resorción de calcio.

## Resumen del control de la concentración de iones calcio

En ocasiones, la cantidad de calcio que se absorbe a los líquidos corporales o se pierde desde estos es de hasta 0,3 g en 1 h. Por ejemplo, en casos de diarrea, pueden secretarse a los jugos intestinales varios gramos de calcio, que pasan al tubo digestivo y se pierden por las heces cada día.

Por el contrario, con la ingestión de grandes cantidades de calcio, en especial cuando existe también un exceso de actividad de la vitamina D, una persona puede absorber hasta 0,3 g en 1 h. Esta cifra contrasta con una *cantidad total de calcio en todo el líquido extracelular de 1 g aproximadamente*. La adición o sustracción de 0,3 g a una cantidad tan pequeña de calcio en el líquido extracelular provocarían una hiper- o hipocalcemia grave. Sin embargo, existe una primera línea de defensa que evita que esto ocurra, incluso antes de que tengan



oportunidad de actuar los sistemas de retroalimentación de la PTH y de la calcitonina.

**Función amortiguadora del calcio intercambiable en los huesos: la primera línea de defensa.** Las sales de calcio intercambiable de los huesos, ya mencionadas en este capítulo, son compuestos de fosfato cálcico amorfo, probablemente  $\text{CaHPO}_4$  u otro compuesto similar unido de forma laxa al hueso y en equilibrio reversible con los iones calcio y fosfato del líquido extracelular.

La cantidad de estas sales que está disponible para el intercambio supone entre el 0,5 y el 1% del conjunto de sales de calcio del hueso, un total de 5 a 10g de calcio. Debido a lo fácil que resulta que estas sales intercambiables se depositen y que se vuelvan a disolver, un aumento de la concentración de iones calcio y fosfato en el líquido extracelular por encima de lo normal causará el depósito inmediato de sales intercambiables. A la inversa, una disminución de estas concentraciones provocaría la inmediata reabsorción de sal intercambiable. Este efecto rápido se explica porque los cristales del hueso amorfo son extremadamente pequeños y porque la superficie total de ellos expuesta a los líquidos del hueso es quizá de 40 áreas o más.

Además, el 5% de toda la sangre fluye a través de los huesos cada minuto, lo que equivale a aproximadamente el 1% del total del líquido extracelular en cada minuto. Por tanto, alrededor de la mitad de cualquier exceso de calcio que aparezca en el líquido extracelular se eliminará por la acción amortiguadora de los huesos en unos 70 min.

Además de la función amortiguadora de los huesos, las *mitocondrias* de muchos tejidos del organismo, sobre todo del hígado y del intestino, contienen una cantidad importante de calcio intercambiable (un total de unos 10g en todo el cuerpo), que brinda un sistema amortiguador adicional para ayudar a mantener la constancia de la concentración en el líquido extracelular de calcio iónico.

**Control hormonal de la concentración de calcio iónico: la segunda línea de defensa.** Al mismo tiempo que el mecanismo del calcio intercambiable de los huesos hace de «amortiguador» del calcio en el líquido extracelular, comienzan a actuar los sistemas hormonales de las glándulas paratiroides y de la calcitonina. Pasados 3 a 5 min de un aumento agudo de la concentración de calcio iónico, el ritmo de secreción de PTH disminuye. Como ya se explicó, esto pone en marcha múltiples mecanismos destinados a reducir la concentración de calcio iónico hacia la normalidad.

Por otra parte, a la vez que desciende la PTH, se eleva la calcitonina. En los animales jóvenes y, quizás, en el niño pequeño (pero probablemente poco en los adultos), la calcitonina induce un depósito rápido de calcio en los huesos, y tal vez en algunas células de otros tejidos. Por tanto, en animales muy jóvenes, el exceso de calcitonina puede hacer que una concentración elevada de ion calcio se normalice, quizá de una forma mucho más rápida que si sólo actuara el mecanismo amortiguador del calcio intercambiable.

En los casos de exceso o deficiencia prolongados de calcio, parece que sólo el mecanismo de la PTH tiene una importancia real en el mantenimiento de una concentración normal de calcio iónico. Cuando una persona sufre una deficiencia

dietética continua de calcio, a menudo la PTH puede estimular lo suficiente la resorción de calcio de los huesos como para mantener una concentración plasmática normal de calcio iónico durante un año o más, pero, en última instancia, también los huesos se quedan sin calcio. Por tanto, los huesos son, en realidad, un gran reservorio tampón de calcio que puede ser manipulado por la PTH. Sin embargo, cuando el reservorio óseo se agota o, por el contrario, se satura de calcio, el control a largo plazo de la concentración extracelular de calcio iónico depende por completo en las funciones de la PTH y de la vitamina D para la regulación de la absorción de calcio en el intestino y de la excreción de calcio por la orina.

### Fisiopatología de la hormona paratiroidea, la vitamina D y las enfermedades óseas

#### Hipoparatiroidismo

Cuando las glándulas paratiroides no secretan suficiente PTH, la resorción de calcio intercambiable por los osteocitos disminuye y los osteoclastos se inactivan casi por completo. Como consecuencia, disminuye tanto la resorción de calcio de los huesos que la concentración de calcio de los líquidos corporales desciende. Sin embargo, debido a que no se están resorbiendo calcio y fosfato de los huesos, estos se mantienen resistentes.

Cuando se extirpan repentinamente las glándulas paratiroides, la concentración sanguínea de calcio cae desde su valor normal de 9,4 mg/dl a 6 o 7 mg/dl en 2 a 3 días y la concentración sanguínea de fosfato puede duplicarse. Cuando se alcanza este valor tan bajo de calcio, aparecen los signos habituales de tetania. Entre los músculos del cuerpo especialmente sensibles al espasmo tetánico se encuentran los músculos laríngeos. El espasmo de estos músculos obstruye la respiración, causa habitual de muerte en la tetania cuando no se aplica el tratamiento adecuado.

**Tratamiento del hipoparatiroidismo con PTH y vitamina D.** A veces se emplea PTH para tratar el hipoparatiroidismo. Sin embargo, debido al coste económico de esta hormona, a que su efecto dura sólo como mucho unas pocas horas y a que la tendencia del organismo a desarrollar anticuerpos contra ella reduce poco a poco su eficacia, el tratamiento del hipoparatiroidismo con PTH es raro en la actualidad.

En la mayoría de los pacientes con hipoparatiroidismo, la administración de cantidades ingentes de vitamina D, de hasta 100.000 unidades diarias, junto con la ingestión de 1 a 2 g de calcio, bastará para mantener la concentración de calcio iónico en los límites normales. A veces puede ser necesario administrar 1,25-dihidroxicolecalciferol en vez de la forma no activada de la vitamina D, debido a que su potencia y rapidez de acción son mucho mayores. Esto puede causar también efectos adversos, porque a veces es difícil evitar la hiperactividad de esta forma activada de la vitamina D.

#### Hiperparatiroidismo primario

En el hiperparatiroidismo primario, la alteración de las glándulas paratiroides causa una secreción excesiva e inadecuada de PTH. Con gran frecuencia, la causa del hiperparatiroidismo es un tumor de una de las glándulas paratiroides; estos tumores son más frecuentes en las mujeres que en los varones o en los niños, principalmente porque el embarazo y la lactancia estimulan las glándulas paratiroides y las predisponen al desarrollo de estas neoplasias.

El hiperparatiroidismo induce una actividad osteoclástica extrema en los huesos, con la consiguiente elevación de la concentración de calcio iónico en el líquido extracelular, a la vez que



suele disminuir la concentración de iones fosfato por aumento de la excreción renal de fosfato.

**Enfermedad ósea en el hiperparatiroidismo.** Aunque en el hiperparatiroidismo leve se puede depositar hueso nuevo con la suficiente rapidez como para compensar el aumento de la resorción osteoclástica del hueso, en el hiperparatiroidismo grave la actividad osteoclástica supera pronto al depósito osteoblástico y el hueso puede ser devorado casi por completo. De hecho, la razón por la que los pacientes con hiperparatiroidismo consultan al médico es, con frecuencia, una fractura ósea. Las radiografías óseas muestran una descalcificación extensa y, en ocasiones, grandes áreas quísticas en sacabocados que están llenas de osteoclastos y constituyen los llamados «tumores» osteoclásticos de células gigantes. Los huesos debilitados pueden sufrir múltiples fracturas por pequeños traumatismos, sobre todo en las zonas donde se han desarrollado quistes. La enfermedad quística del hueso en el hiperparatiroidismo recibe el nombre de *osteítis fibrosa quística*.

La actividad osteoblástica de los huesos también aumenta mucho en un intento vano de formar suficiente hueso nuevo para compensar la destrucción del hueso viejo asociada a la actividad osteoclástica. Cuando los osteoblastos se activan, secretan grandes cantidades de *fosfatasa alcalina*. Por tanto, uno de los hallazgos diagnósticos importantes del hiperparatiroidismo es una concentración elevada de fosfatasa alcalina en el plasma.

**Efectos de la hipercalcemia en el hiperparatiroidismo.** En ocasiones, el hiperparatiroidismo provoca un incremento de la concentración plasmática de calcio de hasta 12 a 15 mg/dl y, aunque raras veces, aún más. Los efectos de estos valores tan altos de calcio, ya expuestos en este capítulo, son: depresión del sistema nervioso central y periférico, debilidad muscular, estreñimiento, dolor abdominal, úlcera péptica, anorexia y disminución de la relajación cardíaca durante la diástole.

**Intoxicación paratiroidea y calcificación metastásica.** Cuando, en raras ocasiones, se secretan grandes cantidades de PTH, la concentración de calcio de los líquidos corporales aumenta con rapidez a cifras elevadas. Incluso la concentración de fosfato en el líquido extracelular experimenta un marcado ascenso en lugar de descender como suele ser habitual, probablemente porque los riñones no pueden excretar con la suficiente premura todo el fosfato que se está resorbiendo desde los huesos. Por tanto, se produce una gran sobresaturación de calcio y de fosfato en los líquidos corporales y comienzan a depositarse cristales de fosfato cálcico ( $\text{CaHPO}_4$ ) en los alvéolos pulmonares, los túbulos renales, la glándula tiroidea, la zona productora de ácido de la mucosa gástrica y las paredes arteriales de todo el cuerpo. Este extenso depósito *metastásico* de fosfato cálcico puede desarrollarse en pocos días.

Como norma, la concentración de calcio sanguíneo debe elevarse por encima de 17 mg/dl antes de que ocurra el riesgo de intoxicación paratiroidea, pero una vez producido este ascenso con elevación simultánea de fosfato, la muerte puede ocurrir en pocos días.

**Formación de cálculos renales en el hiperparatiroidismo.** En general, los pacientes con hiperparatiroidismo leve muestran pocos signos de enfermedad ósea y escasas alteraciones generales como consecuencia de la elevación del calcio, pero sí presentan una gran tendencia a formar cálculos renales. La razón es que, en el hiperparatiroidismo, el exceso de calcio y de fosfato absorbidos en el intestino o movilizados desde los huesos debe ser excretado por los riñones, lo que causa una elevación proporcional de estas sustancias en la orina. En consecuencia, se forman cristales de fosfato cálcico que tienden a precipitar en los riñones y a generar cálculos. También se desarrollan cálculos de oxalato cálcico, pues incluso las concentraciones normales

de oxalato favorecen la precipitación del calcio cuando este se encuentra en grandes concentraciones.

Como la solubilidad de la mayor parte de los cálculos renales es escasa en medio alcalino, la tendencia a la formación de cálculos renales es considerablemente mayor en la orina alcalina que en la ácida. Por esta razón suelen prescribirse dietas y fármacos que acidifican la orina para tratar los cálculos renales.

### Hiperparatiroidismo secundario

En el hiperparatiroidismo secundario aparecen concentraciones elevadas de PTH como compensación de la *hipocalcemia*, más que como consecuencia de una alteración primaria de las glándulas paratiroides. Este mecanismo es el opuesto al del hiperparatiroidismo primario, que se asocia a hipercalcemia.

El hiperparatiroidismo secundario puede deberse a una deficiencia de vitamina D o a nefropatía crónica en la que los riñones no sintetizan cantidades suficientes de la forma activa de la vitamina D, el 1,25-dihidroxicolecalciferol. Como se expone con mayor detalle en la sección siguiente, la deficiencia de vitamina D da lugar a una *osteomalacia* (mineralización insuficiente de los huesos) y las concentraciones altas de PTH inducen la resorción de los huesos.

### Raquitismo: carencia de vitamina D

El raquitismo afecta sobre todo a los niños. Se debe a una deficiencia de calcio o de fosfato en el líquido extracelular, por lo general secundaria a una carencia de vitamina D. Cuando la exposición a la luz solar es suficiente, los rayos ultravioleta activan al 7-deshidrocolesterol de la piel y se forma vitamina  $\text{D}_3$ , que evita el raquitismo estimulando la absorción de calcio y fosfato en el intestino, como se ha expuesto ya en este capítulo.

Los niños que permanecen en el interior durante todo el invierno no adquieren cantidades adecuadas de vitamina D, salvo que reciban suplementos dietéticos. El raquitismo tiende a manifestarse sobre todo en los meses de primavera, debido a que la vitamina D formada durante el verano anterior se almacena en el hígado y está disponible para su utilización durante los primeros meses del invierno. Al mismo tiempo, la resorción de calcio y de fosfato de los huesos puede evitar los signos clínicos de raquitismo en los primeros meses de déficit de vitamina D.

**Las concentraciones plasmáticas de calcio y de fosfato disminuyen en el raquitismo.** La concentración plasmática de calcio en el raquitismo sólo está ligeramente disminuida, pero el nivel de fosfato es muy bajo. Ello se explica porque las glándulas paratiroides evitan la caída de la concentración de calcio promoviendo la resorción ósea cada vez que aquella comienza a descender. Sin embargo, no existe un buen sistema regulador que impida el descenso del nivel de fosfato y la mayor actividad de las paratiroides incrementa, de hecho, la excreción de estos en la orina.

**El raquitismo debilita los huesos.** Durante el raquitismo prolongado, el notable aumento compensador de la secreción de PTH provoca la resorción ósea osteoclástica extrema; esto, a su vez, hace que los huesos se debiliten progresivamente e impone un estrés físico notable sobre ellos, lo que también desencadena una gran actividad osteoblástica. Los osteoblastos depositan grandes cantidades de osteoide, que no se calcifica porque la cantidad de iones de calcio y de fosfato es insuficiente. En consecuencia, el osteoide neoformado, decalcificado y débil va reemplazando al hueso antiguo que está siendo resorbido.

**Tetania en el raquitismo.** En las etapas iniciales del raquitismo, casi nunca aparece tetania, pues las glándulas paratiroides inducen una estimulación continua de la resorción osteoclástica del hueso y, por tanto, mantienen un nivel casi normal de calcio en el líquido extracelular. Sin embargo, cuando por fin se agota el



calcio óseo, el nivel de calcio puede descender con gran rapidez. Cuando el nivel de calcio desciende por debajo de 7 mg/dl, se desarrollan los signos habituales de tetania y el niño puede morir por espasmo respiratorio tetánico, salvo que reciba calcio por vía intravenosa, que alivia de inmediato la tetania.

**Tratamiento del raquitismo.** El tratamiento del raquitismo consiste en aportar cantidades adecuadas de calcio y fosfato con la dieta y, lo que es igualmente importante, de grandes cantidades de vitamina D. En ausencia de esta, se absorben poco calcio y poco fosfato en el intestino.

**Osteomalacia: «raquitismo del adulto».** Los adultos sanos rara vez sufren deficiencias dietéticas graves de vitamina D o de calcio, debido a que no necesitan grandes cantidades de calcio para su crecimiento óseo, como ocurre en los niños. Sin embargo, en ocasiones, se producen serias carencias de vitamina D y de calcio como consecuencia de la *esteatorrea* (incapacidad de absorber la grasa), porque la vitamina D es liposoluble y el calcio tiende a formar jabones insolubles con las grasas; en consecuencia, en la *esteatorrea* se pierden por las heces tanto vitamina D como calcio. En estas condiciones, un adulto tiene una absorción tan escasa de calcio y de fosfato que desarrolla osteomalacia y, aunque casi nunca manifiestan tetania, puede haber un deterioro óseo grave.

**Osteomalacia y raquitismo causados por enfermedades renales.** El «raquitismo renal» es un tipo de osteomalacia producido por una enfermedad renal prolongada. La causa de este trastorno es principalmente la incapacidad de los riñones enfermos para formar 1,25-dihidroxicolecalciferol, la forma activa de la vitamina D. En pacientes tratados con hemodiálisis por extirpación o destrucción de los riñones, el problema del raquitismo renal suele ser grave.

Otro tipo de enfermedad renal que causa raquitismo y osteomalacia es la *hipofosfatemia congénita*, debida a una disminución congénita de la resorción de fosfatos en los túbulos renales. Este tipo de raquitismo debe ser tratado con compuestos de fosfato en vez de con calcio y vitamina D y se denomina *raquitismo resistente a la vitamina D*.

**Osteoporosis: disminución de la matriz ósea**

La osteoporosis es la enfermedad ósea más frecuente en los adultos, sobre todo a edades avanzadas. Es una enfermedad diferente de la osteomalacia y del raquitismo, porque es consecuencia de la falta de matriz ósea orgánica y no de una insuficiente calcificación del hueso. En la osteoporosis, la actividad osteoblástica del hueso suele ser inferior a la normal y, por tanto, el ritmo de depósito de osteoide es menor. No obstante y como en el hiperparatiroidismo, la causa de la pérdida de hueso es el exceso de actividad osteoclástica.

Las múltiples causas comunes de osteoporosis son: 1) *falta de tensión física sobre los huesos* como consecuencia de la inactividad; 2) *malnutrición* profunda que no permite la formación de una matriz proteica suficiente; 3) *falta de vitamina C*, necesaria para la secreción de sustancias intercelulares por todas las células, incluyendo la formación de osteoide por los osteoblastos; 4) *falta de secreción de estrógenos en la posmenopausia*, debido a que los estrógenos tienen una actividad estimulante de los osteoblastos; 5) *edad avanzada*, en la que la hormona del crecimiento y otros factores estimuladores del crecimiento son más reducidos, además del hecho de que muchas de las funciones del anabolismo proteico son escasas, de forma que no se puede depositar satisfactoriamente la matriz ósea, y 6) *síndrome de Cushing*, debido a que las cantidades masivas de glucocorticoides secretados en esta enfermedad reducen el depósito de proteínas por todo el cuerpo y aumentan el catabolismo proteico y tienen el efecto específico de deprimir la actividad osteoblástica. Por

tanto, muchas enfermedades con alteraciones del metabolismo proteico pueden causar osteoporosis.

**Fisiología de los dientes**

Los dientes cortan, trituran y mezclan los alimentos que comemos. Para realizar estas funciones, las mandíbulas tienen potentes músculos capaces de proporcionar una fuerza de oclusión entre los dientes anteriores de 20 a 45 kg y de 70 a 90 kg entre los molares. Además, los dientes superiores e inferiores están dotados de proyecciones y carillas que se interdigitan, de forma que la hilera de dientes superiores encaja con la de los inferiores. Este encaje se denomina *oclusión* y permite que incluso partículas pequeñas de comida sean atrapadas y molidas entre las superficies dentarias.

**Función de las diferentes partes de los dientes**

La figura 79-14 muestra el corte sagital de un diente con sus principales partes funcionales: el *esmalte*, la *dentina*, el *cemento* y la *pulpa*. El diente puede dividirse también en *corona*, que es la porción que hace relieve hacia la cavidad oral desde la encía, y la *raíz*, que es la porción que se aloja en el alvéolo óseo del maxilar. El anillo entre la corona y la raíz, donde el diente está rodeado por la encía, se denomina *cuello*.

**Esmalte.** La superficie externa del diente está revestida por una capa de esmalte, formado antes de la erupción del diente por células epiteliales especiales denominadas *ameloblastos*. Una vez que ha brotado el diente, no se forma más esmalte. El esmalte está formado por cristales de hidroxiapatita grandes y densos con carbonato, magnesio, sodio, potasio y otros iones adsorbidos, incrustados en una fina malla de una proteína resistente y casi insoluble que tiene unas características físicas similares (pero que no es químicamente idéntica) a las de la queratina del pelo.

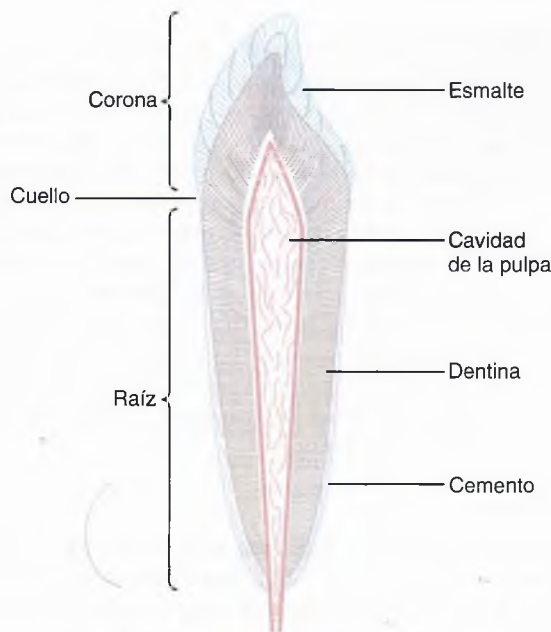


Figura 79-14 Partes funcionales del diente.

La estructura cristalina de las sales hace que el esmalte sea muy duro, muchísimo más duro que la dentina. También la trama especial de fibras proteicas, aunque sólo constituye el 1% de la masa total del esmalte, hace que este sea resistente a ácidos, enzimas y otros agentes corrosivos, porque esta proteína es una de las más insolubles y resistentes que se conocen.

**Dentina.** El cuerpo principal del diente está compuesto de dentina, que tiene una estructura ósea fuerte. La dentina está constituida en su mayor parte por cristales de hidroxiapatita similares a los del hueso, pero mucho más densos. Estos cristales están incluidos en una fuerte malla de fibras de colágeno. En otras palabras, los principales componentes de la dentina son en gran medida los mismos que los del hueso. La principal diferencia radica en la organización histológica, pues la dentina no contiene osteoblastos, osteocitos, osteoclastos ni espacios para los vasos sanguíneos o los nervios. Por el contrario, es depositada y alimentada por una capa de células denominadas *odontoblastos*, que revisten su superficie interna a lo largo de toda la pared de la cavidad de la pulpa.

Las sales de calcio de la dentina la hacen muy resistente a las fuerzas de compresión, mientras que las fibras colágenas la hacen dura y resistente a las fuerzas de tensión que pueden generarse cuando los dientes chocan contra objetos sólidos.

**Cemento.** El cemento es una sustancia ósea secretada por células de la *membrana periodontal*, que reviste el alvéolo dentario. Muchas fibras de colágeno pasan directamente desde el hueso de la mandíbula a través de esta membrana hasta alcanzar el cemento. Estas fibras de colágeno y el cemento mantienen el diente en su posición. Cuando los dientes están sometidos a una tensión excesiva, la capa de cemento se hace más gruesa y resistente. También aumenta de espesor y resistencia con la edad, haciendo que los dientes estén anclados con más firmeza en las mandíbulas cuando se alcanza la edad adulta y después.

**Pulpa.** La cavidad interna de cada diente está llena de *pulpa*, compuesta por tejido conjuntivo con abundante provisión de fibras nerviosas, vasos sanguíneos y linfáticos. Las células que revisten la cavidad de la pulpa son los odontoblastos, que durante los años de formación del diente depositan la dentina y que al mismo tiempo van comprimiendo cada vez más la cavidad y haciéndola más pequeña. En etapas posteriores de la vida, la dentina deja de crecer y la cavidad de la pulpa mantiene un tamaño prácticamente constante. Sin embargo, los odontoblastos continúan siendo viables y envían proyecciones al interior de los pequeños *túbulos de la dentina* que penetran a través de todo el espesor de la dentina y que participan en el intercambio de calcio, fosfato y otros minerales con la dentina.

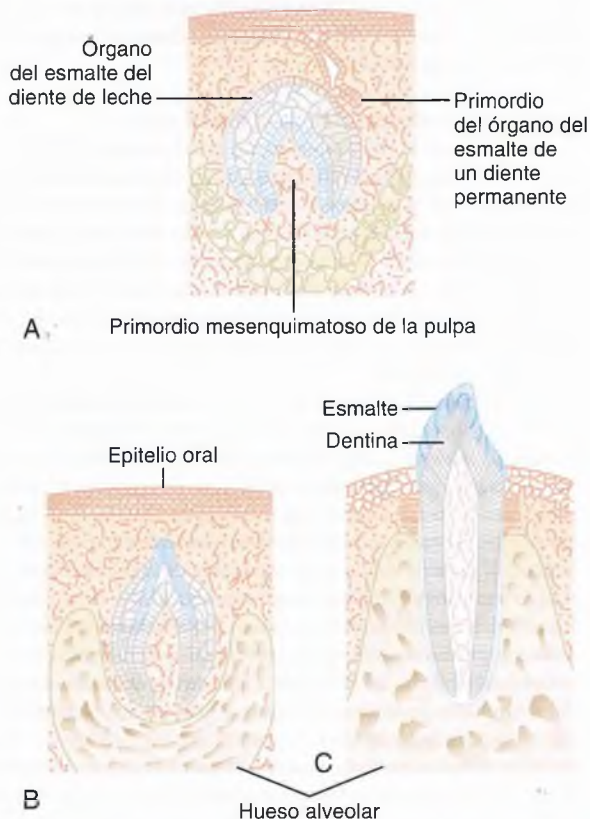
### Dentición

Cada ser humano y la mayor parte de los restantes mamíferos desarrollan dos conjuntos de dientes durante su vida. Los primeros dientes se denominan dientes temporales o dientes de leche y su número en el ser humano es de 20. Brotan entre el 7.º mes y el 2.º año de vida y duran hasta el 6.º al 13.º años.

Tras la caída de cada diente provisional, este es sustituido por uno permanente y en la parte posterior aparecen de 8 a 12 molares adicionales, haciendo que el número total de dientes permanentes varíe de 28 a 32, dependiendo de si terminan por aparecer también las cuatro muelas del juicio o terceros molares, que no brotan en todas las personas.

**Formación de los dientes.** La figura 79-15 muestra la formación y erupción de los dientes. En la figura 79-15A puede verse la invaginación del epitelio bucal que forma la *lámina dentaria*, a la que sigue el desarrollo del órgano productor del diente. Las células epiteliales de la parte superior dan origen a los ameloblastos, que generan el esmalte de la parte externa del diente. Las células epiteliales de la zona inferior se invaginan hacia arriba, hacia la parte media del diente, para constituir la cavidad de la pulpa y los odontoblastos que secretan la dentina. Por tanto, el esmalte se forma desde fuera del diente y la dentina, desde dentro, dando lugar a un diente precoz, como el ilustrado en la figura 79-15B.

**Erupción de los dientes.** Al principio de la niñez, los dientes comienzan a hacer relieve hacia fuera, a través del epitelio bucal, hacia la cavidad bucal. La causa que desencadena la «erupción» se desconoce, pero se han propuesto varias teorías para explicar el fenómeno. La hipótesis más verosímil es que el crecimiento de la raíz dentaria, así como del hueso situado bajo el diente, empujan progresivamente al diente hacia adelante.



**Figura 79-15** A. Órgano primordial del diente. B. Diente en desarrollo. C. Diente en erupción.



**Desarrollo de los dientes permanentes.** Durante la vida embrionaria, se constituye también un órgano formador de diente en la lámina dentaria más profunda por cada diente permanente que deba surgir una vez desprendidos los dientes temporales. Estos órganos formadores de diente se constituyen poco a poco en los dientes permanentes, entre los 6 y los 20 años de la vida. Cuando cada diente permanente está completamente formado, también él, como el diente temporal, empuja hacia fuera a través del hueso. Al hacerlo, erosiona la raíz del diente provisional y termina por hacer que este se afloje y caiga. Poco tiempo después, el diente permanente brota para ocupar el lugar del anterior.

**Factores metabólicos del desarrollo dentario.** La tasa de desarrollo y la velocidad de erupción de los dientes puede acelerarse tanto por las hormonas tiroideas como por la hormona del crecimiento. El depósito de sales en los dientes en formación temprana depende también, en gran medida, de diversos factores metabólicos, como la disponibilidad de calcio y de fosfato de la dieta, la cantidad de vitamina D presente y el ritmo de secreción de PTH. Si todos estos factores son normales, la dentina y el esmalte serán sanos, pero si son deficientes, la calcificación de los dientes también será defectuosa, de forma que los dientes serán anormales durante toda la vida.

### Intercambio mineral en los dientes

Las sales de los dientes, como las de los huesos, consisten en hidroxapatita con carbonatos adsorbidos y diversos cationes unidos en una estructura cristalina dura. También se depositan continuamente sales nuevas mientras se reabsorben las antiguas, igual que sucede en el hueso. El depósito y la resorción ocurren sobre todo en la dentina y el cemento y apenas en el esmalte. La mayor parte de lo que sucede en el esmalte obedece al intercambio de minerales con la saliva por difusión, más que con los líquidos de la cavidad de la pulpa.

La velocidad de absorción y depósito de minerales en el cemento es aproximadamente igual a la del hueso del maxilar vecino, mientras que la tasa de depósito y resorción de minerales en la dentina es sólo una tercera parte de la del hueso. El cemento tiene características casi idénticas a las del hueso convencional, como la presencia de osteoblastos y osteocitos, mientras que la dentina carece de ellas, como se explicó en párrafos anteriores. Sin duda, esta diferencia explica los diferentes ritmos de intercambio mineral.

En resumen, en la dentina y en el cemento de los dientes se produce un intercambio continuo de minerales, aunque no está claro el mecanismo de este intercambio en la dentina. Por otra parte, el esmalte muestra un intercambio mineral muy lento, por lo que la mayor parte de la dotación mineral inicial se mantiene a lo largo de toda la vida.

### Anomalías dentales

Las dos anomalías dentarias más frecuentes son las *caries* y la *maloclusión*. Caries significa erosión del diente, mientras que maloclusión significa que no se produce una interdigitación adecuada entre los dientes superiores e inferiores.

**Las caries y el efecto de las bacterias y de la ingestión de hidratos de carbono.** En general, existe acuerdo entre los investigadores de la caries dental de que esta es consecuencia de la acción de las bacterias, de las cuales la más frecuente es *Streptococcus mutans*. El primer fenómeno en el desarrollo de la caries es el depósito de la *placa*, una lámina de productos precipitados de la saliva y los alimentos, sobre los dientes. Grandes cantidades de bacterias habitan esta placa y pueden provocar la caries con facilidad. En gran medida, estas bacterias dependen de los hidratos de carbono para su nutrición. Cuando disponen de ellos, sus sistemas metabólicos experimentan una gran activación y se produce la consiguiente proliferación. Además, forman ácidos (en especial, ácido láctico) y enzimas proteolíticas. Los ácidos son los mayores culpables de la génesis de la caries, debido a que las sales de calcio de los dientes se disuelven lentamente en los medios muy ácidos. Una vez reabsorbidas las sales, la matriz orgánica restante es presa fácil de las enzimas proteolíticas.

El esmalte dentario es la primera barrera que se opone al desarrollo de las caries. Es mucho más resistente a la desmineralización por los ácidos que la dentina, sobre todo porque los cristales de esmalte son densos, pero también porque cada cristal de esmalte tiene un volumen 200 veces mayor que el del cristal de la dentina. Una vez que la caries penetra a través del esmalte hasta la dentina, el proceso se desarrolla mucho más deprisa, por el elevado grado de solubilidad de las sales de la dentina.

Dada la dependencia que tienen las bacterias de las caries de los hidratos de carbono para su nutrición, se ha dicho con frecuencia que las dietas ricas en ellos provocan un desarrollo excesivo de caries. Sin embargo, la cantidad de hidratos de carbono ingerida no es tan importante como la frecuencia con la que ingieren. Si se comen en pequeñas porciones durante todo el día en forma de caramelos, se suministrará a las bacterias su sustrato metabólico preferido durante muchas horas y el desarrollo de caries será muy rápido.

**Importancia del flúor en la prevención de la caries.** Los dientes de los niños que beben agua con pequeñas cantidades de flúor desarrollan un esmalte más resistente a la caries que el esmalte de aquellos que beben agua sin fluorar. El flúor no hace que el esmalte sea más duro de lo habitual, pero los iones flúor reemplazan a muchos de los iones hidroxilo de los cristales de hidroxapatita, lo que hace que el esmalte sea varias veces menos soluble. También se cree que el flúor podría ser tóxico para las bacterias. Por último, cuando se desarrollan pequeños hoyuelos en el esmalte, se cree que el flúor promueve el depósito de fosfato cálcico y «cura» la superficie del esmalte. Cualquiera que sea el mecanismo preciso por el cual el flúor protege los dientes, se sabe que las pequeñas cantidades de flúor depositadas sobre el esmalte hacen que los dientes sean unas tres veces más resistentes a las caries que los dientes sin flúor.

**Maloclusión.** La maloclusión suele deberse a una anomalía hereditaria que hace que los dientes de un maxilar crezcan en posiciones anormales. En la maloclusión, los dientes no se interdigitan bien y, por tanto, no pueden realizar adecuadamente su función de triturar o cortar. La maloclusión

provoca a veces un desplazamiento anormal de la mandíbula sobre el maxilar superior y genera efectos adversos, como el dolor en la articulación temporomandibular y el deterioro de los dientes.

Por lo general, el especialista en ortodoncia puede corregir la maloclusión aplicando una presión suave y prolongada sobre los dientes con los aparatos apropiados. La presión suave provoca resorción del hueso alveolar del maxilar en el lado comprimido del diente y depósito de hueso nuevo en el lado distendido. De esta forma, el diente se desplaza poco a poco a su nueva posición, dirigido por la presión aplicada.

## Bibliografía

- Berndt T, Kumar R: Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis, *Physiology (Bethesda)* 24:17, 2009.
- Bilezikian JP, Silverberg SJ: Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism, *N Engl J Med* 350:1746, 2004.
- Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP: Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis, *N Engl J Med* 357:905, 2007.
- Chen RA, Goodman WG: Role of the calcium-sensing receptor in parathyroid gland physiology, *Am J Physiol Renal Physiol* 286:F1005, 2004.
- Compston JE: Sex steroids and bone, *Physiol Rev* 81:419, 2001.
- Delmas PD: Treatment of postmenopausal osteoporosis, *Lancet* 359:2018, 2002.
- Fraser WD: Hyperparathyroidism, *Lancet* 374:145, 2009.
- Goodman WG, Quarles LD: Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics, *Kidney Int* 74:276, 2008.
- Hoenderop JC, Nilius B, Bindels RJ: Calcium absorption across epithelia, *Physiol Rev* 85:373, 2005.
- Holick MF: Vitamin D deficiency, *N Engl J Med* 357:266, 2007.
- Hofer AM, Brown EM: Extracellular calcium sensing and signalling, *Nat Rev Mol Cell Biol* 4:530, 2003.
- Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF: Current understanding of the molecular actions of vitamin D, *Physiol Rev* 78:1193, 1998.
- Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ: Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease, *Endocr Rev* 29:155, 2008.
- Khosla S, Amin S, Orwoll E: Osteoporosis in men, *Endocr Rev* 29:441, 2008.
- Khosla S, Westendorf JJ, Oursler MJ: Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures, *J Clin Invest* 118:421, 2008.
- Marx SJ: Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders, *N Engl J Med* 343:1863, 2000.
- Peng JB, Brown EM, Hediger MA: Apical entry channels in calcium-transporting epithelia, *News Physiol Sci* 18:158, 2003.
- Quarles LD: Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation, *J Clin Invest* 118:3820, 2008.
- Seeman E, Delmas PD: Bone quality—the material and structural basis of bone strength and fragility, *N Engl J Med* 354:2250, 2006.
- Shoback D: Clinical practice. Hypoparathyroidism, *N Engl J Med* 359:391, 2008.
- Silver J, Naveh-Many T: Phosphate and the parathyroid, *Kidney Int* 75:898, 2009.
- Silver J, Kilav R, Naveh-Many T: Mechanisms of secondary hyperparathyroidism, *Am J Physiol Renal Physiol* 283:F367, 2002.
- Smajilovic S, Tfelt-Hansen J: Novel role of the calcium-sensing receptor in blood pressure modulation, *Hypertension* 52:994, 2008.
- Tordoff MG: Calcium: taste, intake, and appetite, *Physiol Rev* 81:1567, 2001.
- Wharton B, Bishop N: Rickets, *Lancet* 362:1389, 2003.
- Zaidi M: Skeletal remodeling in health and disease, *Nat Med* 13:791, 2007.



# Funciones reproductoras y hormonales masculinas (y función de la glándula pineal)



Las funciones reproductoras masculinas pueden dividirse en tres apartados principales: 1) la espermatogonia, que significa la formación de los espermatozoides; 2) la realización del acto sexual masculino, y 3) la regulación de las funciones reproductoras del varón por diversas hormonas. Asociados a estas funciones reproductoras están los efectos de las hormonas sexuales masculinas en los órganos sexuales accesorios, el metabolismo celular, el crecimiento y otras funciones del organismo.

## Anatomía fisiológica de los órganos sexuales masculinos

La figura 80-1A muestra las distintas partes del aparato reproductor masculino y la figura 80-1B, la estructura del testículo y del epidídimo con mayor detalle. El testículo está compuesto por hasta 900 *túbulos seminíferos* espirales, cada uno de más de 0,5 m de longitud, en los que se forman los espermatozoides. Estos se vacían después al *epidídimo*, otro tubo espiral de unos 6 m de longitud. El epidídimo se abre al *conducto deferente*, que se ensancha para formar la *ampolla del conducto deferente* inmediatamente antes de su desembocadura en el cuerpo de la *glándula prostática*.

Dos *vesículas seminales*, localizadas una a cada lado de la próstata, desembocan en el extremo prostático de la ampolla y el contenido de esta y de las vesículas seminales pasa al *conducto eyaculador*, que atraviesa el cuerpo de la glándula prostática para finalizar en la *uretra interna*. Los *conductos prostáticos* van desde la próstata al conducto eyaculador y desde él a la uretra prostática.

Por último, la *uretra* es el eslabón final de la comunicación del testículo con el exterior. La uretra está provista de moco procedente de numerosas *glándulas uretrales* diminutas localizadas en toda su longitud y, todavía en mayor cantidad, de las *glándulas bulbouretrales* (glándulas de Cowper) bilaterales situadas cerca del origen de la uretra.

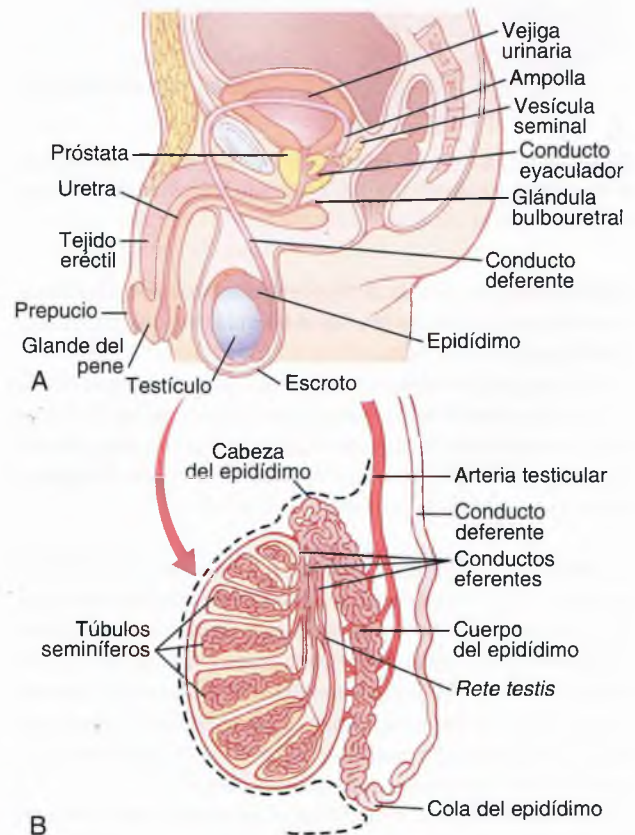
## Espermatogonia

Durante la formación del embrión, las *células germinales primordiales* emigran hacia los testículos y se convierten en células germinales inmaduras llamadas *espermatogonias*, que

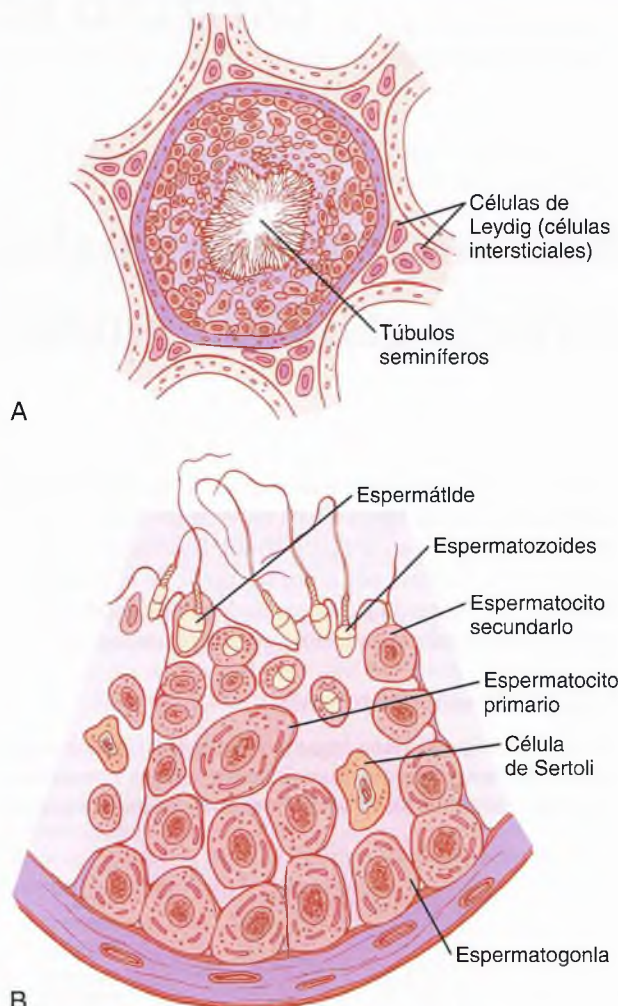
ocupan las dos o tres capas más internas de los *túbulos seminíferos* (de los que la figura 80-2A muestra un corte transversal). Como aparece en la figura 80-2B, las espermatogonias comienzan a dividirse por mitosis a partir de la pubertad y continúan proliferando y diferenciándose a los estadios definitivos de desarrollo para formar espermatozoides.

## Pasos de la espermatogonia

La espermatogonia tiene lugar en todos los túbulos seminíferos durante la vida sexual activa, como consecuencia de la estimulación por las hormonas gonadótropas de



**Figura 80-1** A. Aparato reproductor masculino. (Modificado de Bloom V, Fawcett DW: Textbook of Histology, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975.) B. Estructura interna del testículo y su relación con el epidídimo. (Reproducido a partir de Guyton AC: Anatomy and Physiology. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1985.)



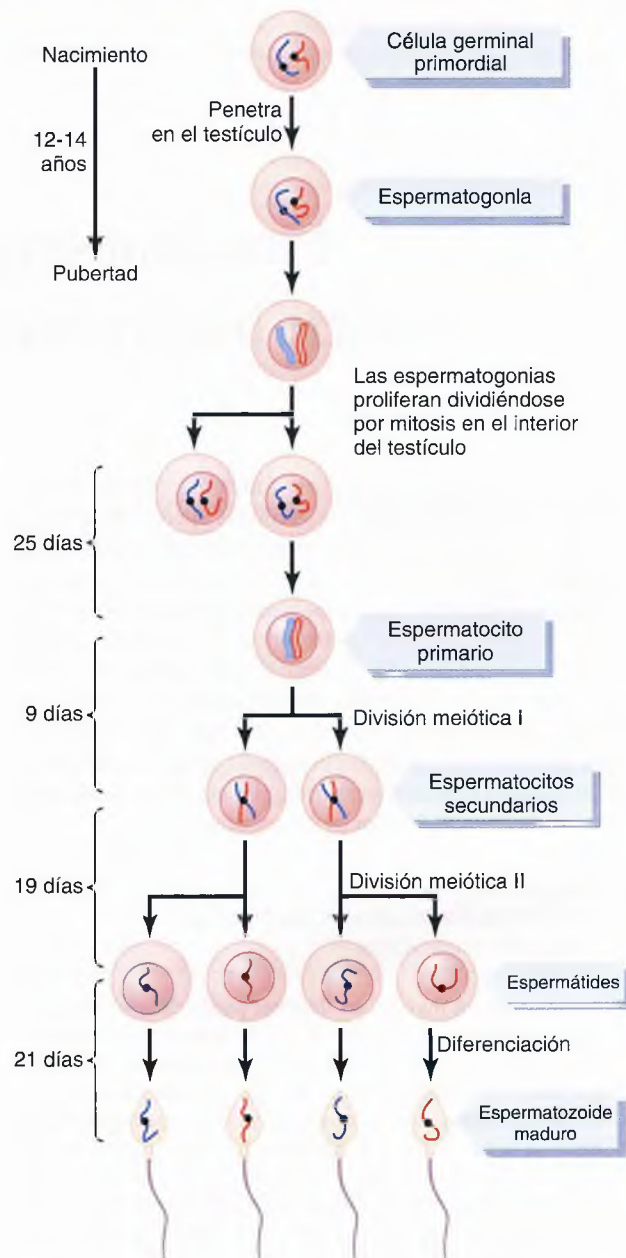
**Figura 80-2** A. Corte transversal en un túbulo seminífero. B. Fases del desarrollo de los espermatozoides a partir de las espermatogonias.

la adenohipófisis, comenzando por término medio a los 13 años y continuando durante el resto de la vida, aunque disminuye notablemente en la vejez.

En esta primera fase, las espermatogonias emigran hacia la luz central del túbulo seminífero entre las *células de Sertoli*. Las células de Sertoli son muy grandes, con cubiertas de citoplasma redundantes que rodean a las espermatogonias en desarrollo hasta la luz central del túbulo.

**Meiosis.** Las espermatogonias que atraviesan la barrera y penetran en la capa de células de Sertoli se modifican progresivamente y aumentan de tamaño para formar *espermatocitos primarios* grandes (fig. 80-3). Cada espermatocito primario se divide para formar dos *espermatocitos secundarios*. Al cabo de unos pocos días, estos espermatocitos se dividen a su vez para formar *espermátides*, que tras varias modificaciones acaban convirtiéndose en *espermatozoides* (esperma).

Durante la etapa de modificación desde la fase de espermatocito a la de espermátide, los 46 cromosomas (23 pares de cromosomas) del espermatocito se reparten, de manera que 23 cromosomas van a una espermátide y los otros 23, a la otra. Esto también hace que se dividan los genes cromosómicos, de manera que sólo una mitad del material genético



**Figura 80-3** Divisiones celulares durante la espermatogonia. Durante el desarrollo embrionario las células germinales primordiales emigran al testículo, donde se convierten en espermatogonias. Durante la pubertad (en general a los 12-14 años de edad) las espermatogonias proliferan con rapidez mediante mitosis. Algunas empiezan la meiosis para convertirse en espermatocitos primarios y siguen a la división meiótica I para convertirse en espermatocitos secundarios. Tras completar la división meiótica II los espermatocitos secundarios producen espermátides, que se diferencian en espermatozoides.

de un posible feto procede del padre y la otra mitad procede del ovocito de la madre.

Todo el período de espermatogonia, desde la espermatogonia hasta el espermatozoide, tiene una duración aproximada de 74 días.

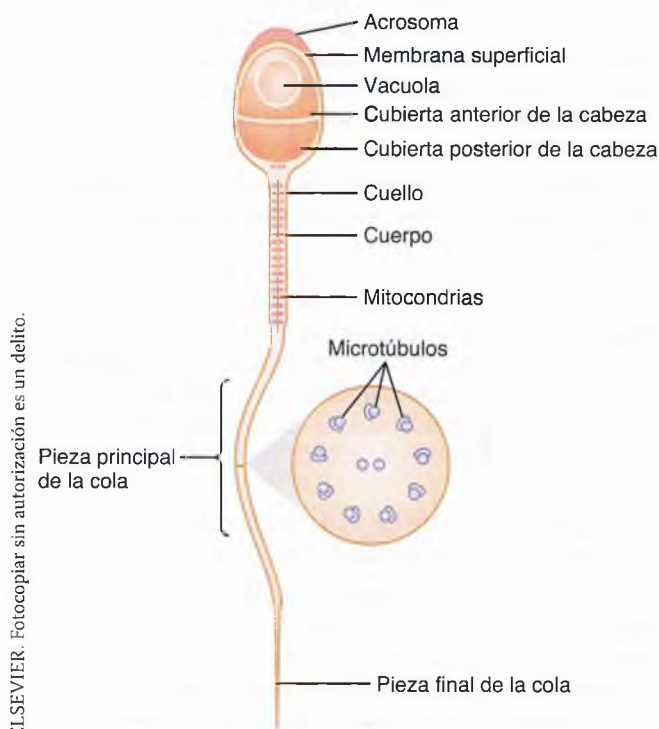
**Cromosomas sexuales.** En cada espermatogonia, uno de los 23 pares de cromosomas transporta la información genética que determina el sexo del descendiente. Este par



está compuesto por un cromosoma X, denominado *cromosoma femenino*, y un cromosoma Y, el *cromosoma masculino*. Durante la división meiótica, el cromosoma masculino Y se dirige a una espermátide, que se convierte en un *espermatozoide masculino*, y el cromosoma femenino X va a otra espermátide, que se convierte en un *espermatozoide femenino*. El sexo de la descendencia dependerá de cuál de estos dos tipos de espermatozoides fecunde al óvulo, como se estudiará más a fondo en el capítulo 82.

**Formación del espermatozoide.** Cuando las espermátides se forman por primera vez, tienen todavía las características habituales de las células epitelioides, pero pronto cada espermátide comienza a alargarse para constituir los espermatozoides, como se muestra en la figura 80-4, cada uno compuesto por *cabeza* y *cola*. La cabeza está formada por el núcleo celular condensado revestido tan sólo de una fina capa de citoplasma y de membrana celular en torno a su superficie. En la parte externa de los dos tercios anteriores de la cabeza existe una capa gruesa denominada *acrosoma*, consistente sobre todo en el aparato de Golgi. Este contiene cierto número de enzimas similares a las que se encuentran en los lisosomas de las células típicas, incluida la *hialuronidasa* (que puede digerir los filamentos de proteoglicanos de los tejidos) y poderosas *enzimas proteolíticas* (que pueden digerir proteínas). Estas enzimas desempeñan funciones importantes, pues permiten al espermatozoide entrar en el óvulo y fecundarlo.

La cola del espermatozoide, denominada *flagelo*, tiene tres componentes principales: 1) un esqueleto central constituido por 11 microtúbulos, denominados en conjunto *axonema*, cuya estructura es similar a la de los cilios de las superficies de otros tipos de células, descritos en el capítulo 2; 2) una fina membrana celular que reviste el axonema, y 3) una serie



© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 80-4 Estructura del espermatozoide humano.

de mitocondrias que rodean el axonema de la porción proximal de la cola (denominada *cuerpo de la cola*).

El movimiento de vaivén de la cola (movimiento flagelar) determina la motilidad del espermatozoide. Este movimiento es el resultado de un movimiento rítmico de deslizamiento longitudinal entre los túbulos anteriores y posteriores que constituyen el axonema. La energía necesaria para este proceso procede del trifosfato de adenosina sintetizado por las mitocondrias del cuerpo de la cola.

Los espermatozoides normales se mueven en medio líquido a una velocidad de 1 a 4 mm/min, lo que les permite desplazarse a través del aparato genital femenino en busca del óvulo.

### Factores hormonales que estimulan la espermatogénia

Más adelante se describe el papel de las hormonas en la reproducción, pero en este punto es necesario señalar que varias hormonas desempeñan funciones esenciales en la espermatogénia. He aquí algunas de ellas:

1. La *testosterona*, secretada por las *células de Leydig* localizadas en el intersticio testicular (v. fig. 80-2), es esencial para el crecimiento y la división de las células germinales testiculares, que es el primer paso en la formación de los espermatozoides.
2. La *hormona luteinizante*, secretada por la adenohipófisis, estimula la secreción de testosterona por las células de Leydig.
3. La *hormona foliculoestimulante*, también secretada por la adenohipófisis, estimula a las *células de Sertoli*; sin esta estimulación no se produciría la conversión de espermátides en espermatozoides (el proceso de la espermatogénia).
4. Los *estrógenos*, formados a partir de la testosterona por las células de Sertoli cuando son estimuladas por la hormona foliculoestimulante, también son, probablemente, esenciales para la espermatogénia.
5. La *hormona del crecimiento* (al igual que la mayor parte de las restantes hormonas) es necesaria para controlar las funciones metabólicas básicas de los testículos. En concreto, la hormona del crecimiento promueve la división temprana de las propias espermatogonias; en su ausencia, como ocurre en el enanismo hipofisario, la espermatogénia es muy deficiente o nula, lo que se traduce en esterilidad.

### Maduración del espermatozoide en el epidídimo

Tras su formación en los túbulos seminíferos, los espermatozoides tardan varios días en recorrer el *epidídimo*, un tubo de 6 m de largo. Los espermatozoides extraídos de los túbulos seminíferos y de las primeras porciones del epidídimo son inmóviles e incapaces de fecundar un óvulo. Sin embargo, tras haber permanecido en el epidídimo entre 18 y 24 h, desarrollan la *capacidad de motilidad*, aunque diversas proteínas inhibitorias del líquido del epidídimo impiden el movimiento real hasta después de la eyaculación.

**Almacenamiento de los espermatozoides en los testículos.** Los dos testículos del ser humano adulto forman unos 120 millones de espermatozoides diarios. Una pequeña cantidad de ellos puede almacenarse en el epidídimo, pero la

mayoría se conservan en el conducto deferente. Pueden permanecer almacenados, manteniendo su fertilidad, durante por lo menos un mes. En este tiempo se mantienen en un estado de profunda inhibición provocado por múltiples sustancias inhibitorias de las secreciones de los conductos. Por el contrario, con una actividad sexual y eyaculaciones excesivas, el almacenamiento a veces no dura más de unos pocos días a lo sumo.

Tras la eyaculación, los espermatozoides se vuelven móviles y también capaces de fecundar al óvulo, un proceso denominado *maduración*. Las células de Sertoli y el epitelio del epidídimo secretan un líquido nutritivo especial que es eyaculado junto con los espermatozoides. Este líquido contiene hormonas (testosterona y estrógenos), enzimas y nutrientes especiales, imprescindibles para la maduración de los espermatozoides.

**Fisiología del espermatozoide maduro.** Los espermatozoides normales, móviles y fértiles, son capaces de movimientos flagelares a través de un medio líquido a una velocidad de 1 a 4 mm/min. La actividad de los espermatozoides es mucho más fácil en el medio neutro y algo alcalino del semen eyaculado, pero se deprime mucho en los medios ligeramente ácidos. Los medios muy ácidos provocan la muerte rápida de los espermatozoides.

La actividad de los espermatozoides aumenta notablemente a medida que se eleva la temperatura, pero también lo hace su metabolismo, lo que acorta de manera considerable su supervivencia. Aunque los espermatozoides pueden sobrevivir muchas semanas en los conductos genitales de los testículos, su supervivencia en el aparato genital femenino es de sólo 1 o 2 días.

### Función de las vesículas seminales

Cada vesícula seminal es un túbulo tortuoso, lobulado, revestido por un epitelio secretor que genera un material mucoide rico en *fructosa*, *ácido cítrico* y otras sustancias nutritivas, así como grandes cantidades de *prostaglandinas* y *fibrinógeno*. Durante el proceso de emisión y eyaculación, cada vesícula seminal vacía su contenido al conducto eyaculador poco tiempo después de que el conducto deferente libere los espermatozoides. Esta contribución aumenta mucho el volumen de semen eyaculado y la fructosa y otras sustancias del líquido seminal tienen un considerable valor nutritivo para los espermatozoides eyaculados, hasta que uno de ellos fecunda el óvulo.

Se cree que las prostaglandinas ayudan de dos maneras a la fecundación: 1) reaccionando con el moco cervical femenino, para hacerlo más receptivo al movimiento de los espermatozoides, y 2) posiblemente, desencadenando contracciones peristálticas invertidas del útero y de las trompas de Falopio para desplazar a los espermatozoides hacia los ovarios (unos pocos espermatozoides alcanzan el extremo superior de las trompas de Falopio en 5 min).

### Función de la próstata

La próstata secreta un líquido poco denso, lechoso, que contiene iones citrato, calcio y fosfato, una enzima de coagulación y una profibrinolisisina. Durante la emisión, la cápsula de la próstata se contrae en paralelo con las contracciones

del conducto deferente, de forma que el líquido poco denso y lechoso de la próstata contribuye aún más al volumen de semen. El carácter ligeramente alcalino de este líquido podría ser bastante importante para el éxito de la fecundación del óvulo, pues el líquido del conducto deferente es relativamente ácido por la presencia del ácido cítrico y de los productos finales del metabolismo de los espermatozoides y, en consecuencia, ayuda a inhibir la fertilidad de los espermatozoides. Además, las secreciones vaginales de la mujer son ácidas (pH de 3,5 a 4). Los espermatozoides no alcanzan una motilidad óptima hasta que el pH del líquido que los baña se eleva de 6 a 6,5. En consecuencia, es probable que el líquido prostático, algo alcalino, ayude a neutralizar la acidez de estos otros líquidos tras la eyaculación y facilite la movilidad y fertilidad de los espermatozoides.

### Semen

El semen, eyaculado durante el acto sexual masculino, se compone del líquido y los espermatozoides del conducto deferente (aproximadamente el 10% del total), el líquido de las vesículas seminales (aproximadamente el 60%), el líquido de la glándula prostática (aproximadamente el 30%) y pequeñas cantidades procedentes de las glándulas mucosas, sobre todo de las glándulas bulbouretrales. Por tanto, el grueso del volumen del semen es líquido de las vesículas seminales, que es el último en ser eyaculado y sirve para lavar los espermatozoides del conducto eyaculador y la uretra.

El pH medio del semen mezclado es de alrededor de 7,5, pues el líquido prostático alcalino neutraliza la ligera acidez de las otras porciones del semen. El líquido prostático confiere al semen un aspecto lechoso y el líquido de las vesículas seminales y de las glándulas mucosas, la consistencia mucoide. También, una proteína coagulante del líquido prostático hace que el fibrinógeno del líquido de la vesícula seminal forme un débil coágulo de fibrina que mantiene el semen en las regiones profundas de la vagina, donde está situado el cuello uterino. El coágulo se disuelve durante los 15 a 30 min siguientes, debido a la lisis por la fibrinolisisina formada a partir de la profibrinolisisina prostática. En los primeros minutos siguientes a la eyaculación, los espermatozoides permanecen relativamente inmóviles, lo que podría deberse a la viscosidad del coágulo. A medida que este se disuelve, los espermatozoides adquieren una gran movilidad.

Aunque los espermatozoides pueden sobrevivir muchas semanas en los conductos genitales masculinos, una vez eyaculados en el semen su supervivencia máxima es sólo de 24 a 48 h a la temperatura corporal. Sin embargo, a bajas temperaturas puede almacenarse semen durante varias semanas y se han conservado espermatozoides durante años conservados a temperaturas inferiores a  $-100^{\circ}\text{C}$ .

### La «capacitación» de los espermatozoides es necesaria para la fecundación del óvulo

Aunque se dice que los espermatozoides están «maduros» cuando abandonan el epidídimo, su actividad permanece controlada por múltiples factores inhibidores secretados por los epitelios de los conductos genitales. Por tanto, inmediatamente después de su expulsión en el semen, son incapaces de fecundar el óvulo. Sin embargo, al entrar en contacto con los



líquidos del aparato genital femenino, se producen múltiples cambios que activan a los espermatozoides para los procesos finales de la fecundación. Este conjunto de cambios recibe el nombre de *capacitación de los espermatozoides* y suele tardar de 1 a 10h en producirse. Algunas de las modificaciones que se cree tienen lugar son:

1. Los líquidos del útero y de las trompas de Falopio eliminan los diversos factores inhibidores que mantenían reprimida la actividad de los espermatozoides en los conductos genitales masculinos.
2. Mientras los espermatozoides permanecen en el líquido de los conductos genitales masculinos están expuestos a numerosas vesículas flotantes de los túbulos seminíferos que contienen grandes cantidades de colesterol. Este colesterol se añade de manera continua a la membrana celular que reviste el acrosoma del espermatozoide, fortaleciéndola e impidiendo la liberación de sus enzimas. Tras la eyaculación, los espermatozoides depositados en la vagina nadan hacia arriba en el líquido uterino, alejándose de las vesículas de colesterol, y pierden poco a poco su exceso de colesterol en unas pocas horas. Al hacerlo, la membrana de la cabeza del espermatozoide (el acrosoma) se debilita mucho.
3. La membrana del espermatozoide se hace también mucho más permeable a los iones calcio, de forma que ahora penetra abundante calcio en el espermatozoide y modifica la actividad del flagelo, haciendo que adquiera una potente actividad de latigazo, en lugar del débil movimiento ondulante anterior. Además, es probable que los iones calcio produzcan alteraciones de la membrana celular que reviste la punta del acrosoma, facilitando la liberación de sus enzimas con rapidez y facilidad cuando el espermatozoide penetra en la masa de células de la granulosa que rodean al óvulo, e incluso más aún cuando trata de perforar la zona pelúcida del propio óvulo.

Por tanto, durante el proceso de capacitación se producen múltiples cambios del espermatozoide, sin los cuales este no podría realizar su viaje al interior del óvulo para fecundarlo.

### Enzimas del acrosoma, la «reacción del acrosoma» y la penetración en el óvulo

Almacenadas en el acrosoma del espermatozoide hay grandes cantidades de *hialuronidasa* y de *enzimas proteolíticas*. La hialuronidasa despolimeriza los polímeros de ácido hialurónico del cemento intercelular que mantiene unidas a las células de la granulosa del ovario. Las enzimas proteolíticas digieren las proteínas de los elementos estructurales de los tejidos que todavía permanecen adheridos al óvulo.

Cuando el óvulo es expulsado del folículo ovárico hacia la trompa de Falopio, lleva consigo muchas capas de células de la granulosa. Antes de que un espermatozoide pueda fecundarlo, deberá «disolver» esta capa de células de la granulosa y después deberá penetrar a través de la densa cubierta del propio óvulo, la *zona pelúcida*. Para conseguirlo, comienzan a liberarse pequeñas cantidades de las enzimas del acrosoma. Se cree que una de ellas, la hialuronidasa, es especialmente importante para abrir camino entre las células de la granulosa de forma que el espermatozoide pueda alcanzar el óvulo.

Al llegar a la zona pelúcida del óvulo, la membrana anterior del espermatozoide se une de forma específica a proteínas receptoras de la zona pelúcida. Después, todo el acrosoma se disuelve con rapidez y se liberan de inmediato todas las enzimas del mismo. En cuestión de minutos estas enzimas abren una vía de penetración para el paso de la cabeza del espermatozoide a través de la zona pelúcida hasta el interior del óvulo. En otros 30min se fusionan las membranas de la cabeza del espermatozoide y del ovocito, formando una sola célula. Al mismo tiempo, el material genético del espermatozoide y del ovocito se combina para formar un genoma completamente nuevo, que contiene un número igual de cromosomas y genes del padre y de la madre. Este es el proceso de *fecundación* o *fertilización*; después comienza a desarrollarse el embrión, como se explicará en el capítulo 82.

**¿Por qué sólo penetra un espermatozoide en el ovocito?** Habiendo tantos espermatozoides, ¿por qué sólo penetra uno en el ovocito? La razón no se conoce del todo, pero pocos minutos después de la penetración del primer espermatozoide en la zona pelúcida del óvulo, iones calcio difunden a través de la membrana del ovocito y hacen que este libere por exocitosis numerosos gránulos corticales al espacio perivitelino. Estos gránulos contienen sustancias que impregnan todas las porciones de la zona pelúcida e impiden la fijación de nuevos espermatozoides, e incluso hacen que se desprendan aquellos que ya se han unido. En cualquier caso, casi nunca penetra más de un espermatozoide en el ovocito durante la fecundación.

### Espermatogénia anormal y fertilidad masculina

El epitelio de los túbulos seminíferos puede destruirse por varias enfermedades. Por ejemplo, la *orquitis* (inflamación) bilateral provocada por la *parotiditis* causa esterilidad en algunos hombres afectados. También, muchos niños varones nacen con una degeneración del epitelio tubular secundaria a la estenosis de los conductos genitales o de otras anomalías. Por último, otra causa de la esterilidad, que suele ser transitoria, es la *temperatura excesiva de los testículos*.

**Efecto de la temperatura sobre la espermatogénia.** El aumento de la temperatura de los testículos puede impedir la espermatogénia y causar la degeneración de la mayor parte de las células de los túbulos seminíferos, además de las espermatogonias. Se ha afirmado repetidas veces que los testículos están situados en el escroto colgante para que puedan mantener una temperatura inferior a la temperatura interna del cuerpo, aunque habitualmente sólo unos 2°C menos. En los días fríos, los reflejos escrotales hacen que la musculatura del escroto se contraiga, acercando los testículos al cuerpo para mantener esta diferencia de 2°C. Por tanto, el escroto actúa como un mecanismo de enfriamiento de los testículos (pero un enfriamiento *controlado*), sin el cual la espermatogénia podría ser deficiente cuando el clima es muy caluroso.

### Criptorquidia

Criptorquidia significa falta de descenso de un testículo desde el abdomen al escroto en el período perinatal. Durante el desarrollo del feto masculino, los testículos se forman a partir de las crestas genitales en el abdomen. Sin embargo, entre 3 semanas y 1 mes antes del nacimiento del niño, los testículos descienden a través de los conductos inguinales al escroto. A veces, este descenso no se produce o es incompleto, de forma que uno o ambos testículos permanecen en el abdomen, en el conducto inguinal o en otro punto de la ruta de descenso.



Un testículo que permanece en el interior de la cavidad abdominal es incapaz de formar espermatozoides. El epitelio tubular degenera, dejando sólo las estructuras intersticiales del órgano. Se ha afirmado que los pocos grados más de temperatura que existen en el abdomen respecto al escroto bastan para causar la degeneración del epitelio tubular y, en consecuencia, provocar esterilidad, pero esto no es totalmente seguro. Sin embargo, por esta razón, pueden realizarse operaciones para recolocar los testículos criptorquídicos desde la cavidad abdominal al interior del escroto antes del inicio de la vida sexual adulta en niños con testículos no descendidos.

La secreción de testosterona por los testículos fetales es el estímulo normal que provoca el descenso de los testículos al escroto desde el abdomen. Por ello, muchos, si no la mayoría, de los casos de criptorquidia se deben a testículos anormales que no son capaces de secretar la testosterona suficiente. En los pacientes con esta forma de criptorquidia es improbable que la cirugía tenga éxito.

**Efecto del recuento de espermatozoides sobre la fertilidad.** La cantidad de semen eyaculado en cada coito es, como promedio, de 3,5 ml y en cada mililitro de semen hay un promedio de unos 120 millones de espermatozoides, aunque incluso en varones «normales» el recuento puede variar entre 35 y 200 millones. Esto significa que en los mililitros de cada eyaculación hay un promedio de 400 millones de espermatozoides. Cuando el número de espermatozoides por mililitro cae por debajo de unos 20 millones, es probable que la persona no sea fértil. Por tanto, a pesar de que sólo se necesita un espermatozoide para fecundar al óvulo, por razones que no se conocen por completo, el eyaculado debe contener un ingente número de ellos para que uno solo fecunde al óvulo.

**Efecto de la morfología y la motilidad de los espermatozoides sobre la fertilidad.** A veces, un varón con un recuento normal de espermatozoides es estéril. Cuando esto sucede, puede encontrarse que hasta la mitad de los espermatozoides presentan anomalías morfológicas, con dos cabezas, con cabezas de forma anormal o colas anormales, como muestra la figura 80-5. En otros casos, la estructura de los espermatozoides es normal pero, por razones no conocidas, son completa o relativamente inmóviles. Siempre que la forma de la mayoría de los espermatozoides sea anormal o no puedan moverse, será probable que el varón sea estéril, aunque el resto de los espermatozoides tengan un aspecto normal.



**Figura 80-5** Espermatozoides anómalos e infértiles, en comparación con un espermatozoide normal a la derecha.

## Acto sexual masculino

### Estímulo neuronal para el rendimiento del acto sexual masculino

La fuente más importante de señales nerviosas sensitivas para la iniciación del acto sexual masculino es el *glándulo del pene*. El glándulo contiene un órgano sensitivo muy sensible que transmite al sistema nervioso central una modalidad especial de sensación denominada *sensación sexual*. La acción de masaje del glándulo en la relación sexual estimula los órganos sensitivos terminales y las señales sexuales, a su vez, se propagan a través del nervio pudendo y después, por el plexo sacro, a la porción sacra de la médula espinal y por último ascienden a través de la médula hasta proyectarse en áreas no definidas del encéfalo.

Los impulsos también pueden penetrar en la médula espinal procedentes de áreas próximas al pene para ayudar a estimular el acto sexual. Por ejemplo, la estimulación del epitelio anal, el escroto y las estructuras perineales en general puede enviar señales a la médula que contribuyen a la sensación sexual. Las sensaciones sexuales pueden originarse incluso en estructuras internas, como en zonas de la uretra, la vejiga, la próstata, las vesículas seminales, los testículos y el conducto deferente. De hecho, una de las causas del «impulso sexual» es que los órganos sexuales estén llenos de secreciones. La infección y la inflamación leves de estos órganos sexuales pueden provocar un deseo sexual casi ininterrumpido y algunos «afrodisíacos», como las cantáridas, irritan las mucosas vesical y uretral que induce inflamación y congestión vascular.

**El elemento psíquico de la estimulación sexual masculina.** Los estímulos psicológicos adecuados pueden facilitar mucho la capacidad de una persona para realizar el acto sexual. Los simples pensamientos de contenido sexual o incluso el hecho de soñar que se está realizando el coito pueden hacer que se produzca el acto sexual masculino, culminando en la eyaculación. De hecho, en muchos varones se producen *eyaculaciones nocturnas* durante los sueños en algunas etapas de la vida sexual, especialmente durante la adolescencia.

**Integración del acto sexual masculino en la médula espinal.** Aunque los factores psicológicos desempeñan habitualmente un papel importante en el acto sexual masculino y pueden iniciarlo o inhibirlo, es probable que la función encefálica no sea necesaria para su rendimiento, debido a que la estimulación genital adecuada puede causar, tras la sección de la médula espinal por encima de la región lumbar, la eyaculación en algunos animales y a veces en el ser humano. Por tanto, el acto sexual masculino es el resultado de mecanismos reflejos intrínsecos integrados en la médula espinal sacra y lumbar, y estos mecanismos pueden iniciarse tanto por estimulación psicológica del encéfalo como por una estimulación sexual real de los órganos sexuales, aunque lo habitual es que ocurra debido a una combinación de ambas.

### Etapas del acto sexual masculino

**Erección: función de los nervios parasimpáticos.** La erección del pene es el primer efecto de la estimulación sexual masculina y el grado de erección es



proporcional al grado de estimulación, sea psíquica o física. La erección se debe a los impulsos parasimpáticos que alcanzan el pene desde la porción sacra de la médula espinal a través de los nervios pélvicos. Se cree que, a diferencia de la mayor parte del resto de fibras parasimpáticas, estas secretan *óxido nítrico*, *péptido intestinal vasoactivo* o ambos, además de acetilcolina. El óxido nítrico activa la enzima *guanililo ciclasa*, lo que provoca el aumento de la formación de *monofosfato de guanosina cíclico* (GMPc). El GMPc relaja especialmente las arterias del pene, así como la red trabecular de fibras musculares lisas del *tejido eréctil* de los *cuerpos cavernosos* y del *cuerpo esponjoso* del cuerpo del pene, que se muestran en la figura 80-6. Cuando los músculos lisos vasculares se relajan, el flujo sanguíneo en el pene aumenta, lo que provoca la liberación de óxido nítrico desde las células endoteliales vasculares y ulterior vasodilatación.

El tejido eréctil del pene no es otra cosa que un conjunto de grandes sinusoides cavernosos, que en condiciones normales contienen poca sangre, pero que experimentan una gran dilatación cuando la sangre arterial fluye a su interior a presión mientras el flujo venoso está parcialmente ocluido. Además, los cuerpos eréctiles, en especial los dos cuerpos cavernosos, están también rodeados de fuertes revestimientos fibrosos; por tanto, la elevada presión en el interior de los sinusoides provoca un abombamiento del tejido eréctil, de forma tal que el pene se endurece y se alarga. Este fenómeno se denomina *erección*.

**La lubricación es una función parasimpática.** Durante la estimulación sexual, los impulsos parasimpáticos, además de promover la erección, hacen que las glándulas uretrales y bulbouretrales secreten moco. Este moco fluye a través de la uretra durante la cópula y ayuda a la lubricación del coito. No obstante, la mayor parte de dicha lubricación procede de los órganos sexuales femeninos más que de los masculinos. Sin una lubricación satisfactoria, el acto sexual masculino rara vez tiene éxito, debido a que el coito sin lubricación provoca sensaciones de raspado, dolorosas, que inhiben en lugar de excitar las sensaciones sexuales.

La emisión y la eyaculación son funciones de los nervios simpáticos. La emisión y la eyaculación son la culminación del acto sexual masculino. Cuando el estímulo sexual es extremadamente intenso, los centros reflejos de la médula espinal comienzan a emitir *impulsos simpáticos* que abandonan la médula al nivel de T-12 a L-2 y pasan a los

órganos genitales por los plexos nerviosos simpáticos hipogástricos y pélvicos para iniciar la *emisión*, el prelude de la eyaculación.

La emisión comienza con la contracción del conducto deferente y de la ampolla para provocar la expulsión de los espermatozoides a la uretra interna. Después, las contracciones del revestimiento muscular de la glándula prostática, seguidas de la contracción de las vesículas seminales, expelen el líquido prostático y seminal hacia la uretra, empujando hacia adelante a los espermatozoides. Todos estos líquidos se mezclan en la uretra interna con el moco ya secretado por las glándulas bulbouretrales para formar el semen. El proceso, hasta este punto, es la *emisión*.

El llenado de la uretra interna por el semen desencadena señales sensitivas que se transmiten a través de los nervios pudendos a las zonas sacras de la médula, produciendo una sensación de repentina repleción de los órganos genitales internos. Estas señales sensitivas estimulan también la contracción rítmica de los órganos genitales internos y causan la contracción de los músculos isquiocavernosos y bulbocavernosos que comprimen las bases del tejido eréctil peniano. La conjunción de todos estos efectos unidos determina un aumento rítmico, en oleadas, de la presión en el tejido eréctil del pene, en los conductos genitales y en la uretra, que «eyaculan» el semen desde la uretra al exterior. Este proceso final se denomina *eyaculación*. Al mismo tiempo, las contracciones rítmicas de los músculos pélvicos e incluso de algunos músculos del tronco producen movimientos de vaivén de la pelvis y del pene, que ayudan también a propulsar el semen a las zonas más profundas de la vagina e incluso ligeramente al interior del cuello uterino.

Este período completo de la emisión y eyaculación se denomina *orgasmo masculino*. Al terminar, la excitación sexual del varón desaparece casi por completo en 1 a 2 min y la erección termina, un proceso denominado *resolución*.

## Testosterona y otras hormonas masculinas

### Secreción, metabolismo y química de las hormonas masculinas

**Secreción de testosterona por las células intersticiales de Leydig de los testículos.** Los testículos secretan varias hormonas sexuales masculinas, que en conjunto reciben el nombre de *andrógenos* y que son la *testosterona*, la *dihidrotestosterona* y la *androstenediona*. La cantidad de testosterona es tan superior a la de las demás que se puede considerar la hormona testicular más importante, si bien, como veremos más adelante, buena parte, si no la mayoría, de la testosterona se convierte en los tejidos efectores en dihidrotestosterona, una hormona más activa.

La testosterona se produce en las *células intersticiales de Leydig*, que están situadas en los intersticios existentes entre los túbulos seminíferos y que constituyen alrededor del 20% de la masa del testículo adulto, como refleja la figura 80-7. Las células de Leydig son casi inexistentes en los testículos durante la niñez, en la que los testículos apenas secretan testosterona, pero muy numerosas en el recién nacido varón

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

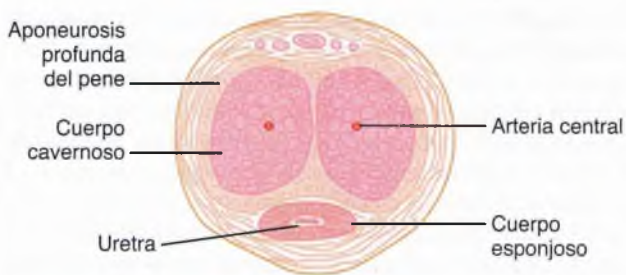
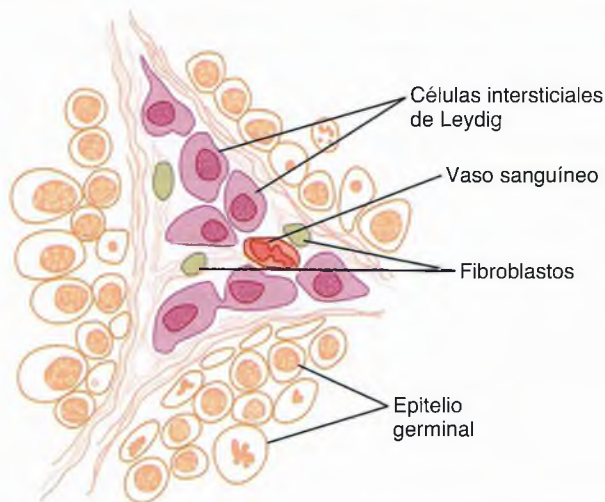


Figura 80-6 Tejido eréctil del pene.





**Figura 80-7** Las células intersticiales de Leydig, responsables de la secreción de testosterona, se encuentran en los espacios entre los túbulos seminíferos.

durante los primeros meses de vida y en el varón adulto en cualquier momento después de la pubertad; en estas dos etapas de la vida, los testículos secretan grandes cantidades de testosterona. Además, cuando se desarrollan tumores de las células intersticiales de Leydig, se producen grandes cantidades de testosterona. Por último, cuando el epitelio germinativo de los testículos se destruye a causa de la radioterapia o de un calor excesivo, las células de Leydig, que son más resistentes, continúan fabricando testosterona.

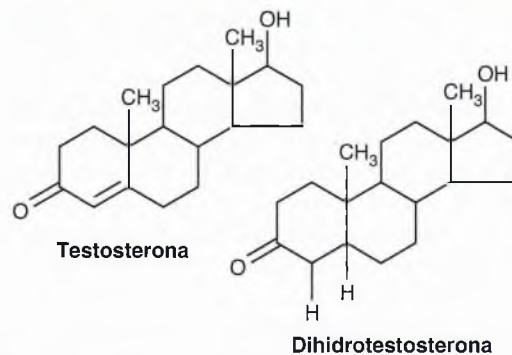
#### Secreción de andrógenos en otros lugares del organismo.

El término «andrógeno» se refiere a cualquier hormona esteroide con efectos masculinizantes, incluida la propia testosterona; también abarca a las hormonas sexuales masculinas producidas en lugares del organismo diferentes de los testículos. Por ejemplo, las glándulas suprarrenales secretan por lo menos cinco andrógenos, aunque la actividad masculinizante total de todos ellos es normalmente tan pequeña (<5% del total en el varón adulto) que no inducen caracteres masculinos significativos ni siquiera en la mujer, salvo por el crecimiento del vello axilar y pubiano. Sin embargo, cuando se desarrolla un tumor de las células suprarrenales productoras de andrógenos, la cantidad de hormonas androgénicas puede ser suficiente para inducir los caracteres sexuales secundarios masculinos habituales incluso en la mujer. Estos efectos se describen en relación con el síndrome adrenogenital en el capítulo 77.

En raras ocasiones, las células de restos embrionarios presentes en el ovario pueden desarrollar tumores que secretan cantidades excesivas de andrógenos en la mujer; uno de esos tumores es el *arrenoblastoma*. El ovario normal produce también mínimas cantidades de andrógenos, pero no son significativas.

**Química de los andrógenos.** Todos los andrógenos son compuestos esteroideos, como se muestra en las fórmulas de la *testosterona* y la *dihidrotestosterona* de la figura 80-8. Tanto en los testículos como en las suprarrenales, los andrógenos pueden sintetizarse a partir del colesterol o directamente desde la acetil coenzima A.

**Metabolismo de la testosterona.** Tras la secreción por los testículos, alrededor del 97% de la testosterona se une de forma laxa a la albúmina plasmática o, con mayor afinidad, a una globulina beta denominada *globulina fijadora de hormonas sexuales*. De esta forma, circula por la sangre durante períodos que oscilan



**Figura 80-8** Testosterona y dihidrotestosterona.

desde 30 min a varias horas. En este intervalo, la testosterona se fija a los tejidos o se degrada a productos inactivos que luego se excretan.

Gran parte de la testosterona que pasa a los tejidos se convierte en el interior de sus células en *dihidrotestosterona*, en especial en ciertos órganos efectores tales como la glándula prostática en el adulto y los genitales externos del feto varón. Algunas acciones de la testosterona dependen de esta conversión, mientras que otras son independientes de ella. Las funciones intracelulares se comentarán más adelante en este capítulo.

**Degradación y excreción de la testosterona.** La testosterona que no se fija a los tejidos se convierte con rapidez, sobre todo en el hígado, en *androsterona* y *dehidroepiandrosterona*, al mismo tiempo que se conjuga para formar glucurónidos o sulfatos (en especial, glucurónidos), que se excretan al intestino con la bilis hepática o a la orina por los riñones.

**Producción de estrógenos en el varón.** Además de la testosterona, en el varón se forman pequeñas cantidades de estrógenos (una quinta parte de la cantidad formada en la mujer no gestante) y puede recuperarse una cantidad razonable de ellos en la orina del varón. Es dudosa la procedencia exacta de estos estrógenos en el varón, pero se sabe que: 1) la concentración de estrógenos en el líquido de los túbulos seminíferos es bastante elevada y es probable que desempeñen un papel importante en la espermatogénesis. Se cree que estos estrógenos se forman en las células de Sertoli por conversión de una parte de la testosterona en estradiol; 2) la mayor parte de los estrógenos se forma a partir de la testosterona y del androstenodiol en otros tejidos del organismo, especialmente en el hígado, lo que podría suponer hasta un 80% de la producción total de estrógenos en el varón.

## Funciones de la testosterona

En general, la testosterona es la responsable de las características distintivas del cuerpo masculino. Incluso durante la vida fetal, la gonadotropina coriónica placentaria estimula a los testículos para que produzcan cantidades moderadas de testosterona durante todo el período de desarrollo fetal y durante 10 semanas o más luego del nacimiento; durante la niñez y hasta la edad de 10 a 13 años, la producción de testosterona es casi nula. A partir de ese momento, la secreción de la hormona aumenta con rapidez bajo el estímulo de las gonadotropinas hipofisarias al comienzo de la pubertad y continúa durante la mayor parte del resto de la vida, como se muestra en la figura 80-9, descendiendo rápidamente más allá de los 50 años, para situarse entre el 20 y el 50% del valor máximo a los 80 años.



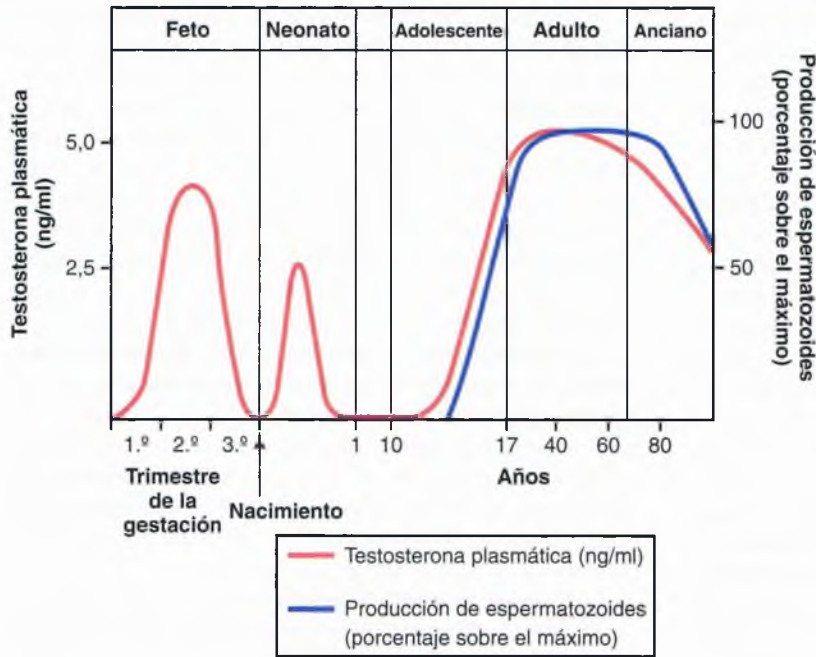


Figura 80-9 Las concentraciones plasmáticas medias de testosterona (línea roja) reflejan las distintas etapas de la función sexual masculina (línea roja) y la producción de espermatozoides (línea azul) a distintas edades. (Modificado de Griffin JF, Wilson JD: The testis. In: Bondy PK, Rosenberg LE [eds]; Metabolic Control and Disease, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1980.)

### Funciones de la testosterona durante el desarrollo fetal

La elaboración de testosterona en los testículos fetales se inicia hacia la séptima semana de vida embrionaria. De hecho, una de las principales diferencias funcionales entre los cromosomas sexuales femenino y masculino es que este último tiene el gen *SRY* (región Y de determinación del sexo) que codifica una proteína denominada factor de determinación testicular (también conocida como proteína *SRY*). La proteína *SRY* inicia una cascada de activaciones génicas que hacen que las células de la cresta genital se diferencien en células que secretan testosterona y se convierten finalmente en los testículos, mientras que el cromosoma femenino hace que esta cresta se diferencie en células que secretan estrógenos.

La inyección de grandes cantidades de hormona sexual masculina a hembras animales preñadas induce el desarrollo de órganos sexuales masculinos incluso en los fetos de sexo femenino. Además, la extirpación de los testículos en el feto masculino de corta edad provoca el desarrollo de órganos sexuales femeninos.

Por tanto, la testosterona, secretada primero por las crestas genitales y más tarde por los testículos fetales, es la responsable del desarrollo de las características corporales masculinas, como la formación de un pene y un escroto en lugar de un clítoris y una vagina. También induce la formación de la glándula prostática, las vesículas seminales y los conductos genitales masculinos, a la vez que suprime la formación de los órganos sexuales femeninos.

**Efecto de la testosterona sobre el descenso de los testículos.** Como norma, los testículos descienden al escroto durante los últimos 2 o 3 meses de gestación, cuando empiezan a secretar cantidades suficientes de testosterona. Si un niño varón nace con los testículos no descendidos pero por lo demás normales, la administración de testosterona podrá hacer que los testículos desciendan de la forma habitual, siempre que los conductos inguinales tengan el tamaño suficiente para permitir su paso.

La administración de hormonas gonadótropas, que estimulan a las células de Leydig de los testículos del recién nacido para que produzcan testosterona, también puede hacer que los testículos desciendan. Por tanto, el estímulo del descenso de los testículos es la testosterona, lo que confirma la importancia de esta hormona para el desarrollo sexual masculino durante la vida fetal.

### Efecto de la testosterona sobre el desarrollo de los caracteres sexuales primarios y secundarios en el adulto

Tras la pubertad, el aumento de la secreción de testosterona hace que el pene, el escroto y los testículos aumenten unas ocho veces de tamaño antes de los 20 años de edad. Además, la testosterona induce también el desarrollo simultáneo de los caracteres sexuales secundarios del varón, comenzando en la pubertad y terminando en la madurez. Estos caracteres sexuales secundarios, además de los propios órganos sexuales, distinguen al varón de la mujer en los siguientes aspectos.

**Efecto sobre la distribución del vello corporal.** La testosterona hace crecer el pelo: 1) sobre el pubis; 2) hacia arriba a lo largo de la línea alba, a veces hasta el ombligo y por encima; 3) en la cara; 4) habitualmente, en el tórax, y 5) con menos frecuencia, en otras regiones del cuerpo, como la espalda. También hace que el vello de otras regiones del cuerpo proliferen más.

**Calvicie.** La testosterona reduce el crecimiento del pelo en la parte superior de la cabeza; el varón que carece de testículos funcionales no se queda calvo. Sin embargo, muchos hombres viriles nunca sufren calvicie, porque esta puede ser consecuencia de dos factores: primero, una base genética para el desarrollo de la calvicie y segundo, la superposición sobre esta base genética de grandes cantidades de hormonas androgénicas. Una mujer con el fondo genético adecuado y que padezca un tumor androgénico de larga evolución desarrollará una calvicie idéntica a la de los varones.

**Efecto sobre la voz.** La testosterona, secretada por los testículos o inyectada, produce una hipertrofia de la mucosa laríngea y aumento del tamaño de la laringe. Los efectos originan primero una voz relativamente discordante, «cascada», que poco a poco se acaba convirtiendo en la típica voz grave del varón adulto.

**La testosterona aumenta el grosor de la piel y puede contribuir al desarrollo de acné.** La testosterona aumenta el grosor de la piel en todo el cuerpo y la dureza de los tejidos subcutáneos. También incrementa la secreción de algunas, y quizá de todas, las glándulas sebáceas. Especial importancia tiene la secreción excesiva de las glándulas sebáceas de la cara, pues esta hipersecreción puede provocar *acné*. Por tanto, el acné es uno de los rasgos más comunes de la adolescencia del varón cuando el organismo experimenta por primera vez el aumento de testosterona. Tras varios años de secreción de testosterona, la piel suele adaptarse de alguna manera a ella, lo que facilita la desaparición del trastorno.

**Efecto sobre la formación de proteínas y el desarrollo muscular.** Una de las características masculinas más importantes es el aumento de la musculatura tras la pubertad, de forma que la masa muscular es, por término medio, un 50% mayor que la de la mujer. Este incremento muscular se asocia también a un aumento de las proteínas en las partes no musculares del organismo. Muchas de las modificaciones cutáneas se deben al depósito de proteínas en la piel y es probable que los cambios de la voz sean asimismo consecuencia de esta función anabólica proteica de la testosterona.

El gran efecto de la testosterona y de otros andrógenos sobre la musculatura del cuerpo ha fomentado el uso de los andrógenos sintéticos por los deportistas para mejorar su rendimiento muscular. Esta práctica debe ser enérgicamente condenada ya que, como se comentará en el capítulo 84 al tratar de la fisiología del deporte, el exceso de testosterona produce efectos nocivos prolongados. La testosterona y los andrógenos sintéticos se utilizan también, a veces, en la edad avanzada como «hormona de la juventud» para mejorar la fuerza muscular y el vigor, aunque con resultados cuestionables.

**La testosterona aumenta la matriz ósea y provoca la retención de calcio.** Después del gran aumento de la testosterona circulante en la pubertad (o tras inyecciones prolongadas de testosterona), los huesos experimentan un considerable aumento de espesor y en ellos se depositan cantidades sustanciales suplementarias de sales de calcio. De esta forma, la testosterona incrementa la cantidad total de matriz ósea y provoca retención de calcio. Se cree que el aumento de la matriz ósea es el resultado de la función anabólica proteica general de la testosterona, asociada al depósito de sales de calcio secundario al aumento proteico.

La testosterona tiene un efecto específico sobre la pelvis: 1) provoca el estrechamiento de la salida de la pelvis; 2) la alarga; 3) hace que adopte una forma en embudo, en vez de la forma ovoide de la pelvis femenina, y 4) incrementa mucho la fortaleza del conjunto de la pelvis para soportar pesos. En ausencia de testosterona, la pelvis masculina en desarrollo adopta una forma similar a la femenina.

Debido a la capacidad de la testosterona para aumentar el tamaño y la resistencia ósea, a veces se utiliza como tratamiento de la osteoporosis en varones ancianos.

Cuando el niño en crecimiento secreta grandes cantidades de testosterona (o de cualquier otro andrógeno) de forma anormal, la tasa de crecimiento óseo aumenta notablemente, provocando un estirón de talla. Sin embargo, la testosterona hace también que las epífisis de los huesos largos se unan a la diáfisis a edades más precoces. Por tanto, a pesar de la rapidez del crecimiento, el cierre epifisario precoz impide que la persona alcance la talla que hubiera logrado sin esa secreción patológica de testosterona. Incluso en los varones normales, la talla adulta final es ligeramente inferior a la que habrían alcanzado si hubieran sido castrados antes de la pubertad.

**La testosterona incrementa la tasa de metabolismo basal.** La inyección de grandes cantidades de testosterona puede aumentar la tasa de metabolismo basal hasta en el 15%. Además, incluso la secreción habitual de testosterona por los testículos durante la adolescencia y la primera fase de la vida adulta incrementa el metabolismo entre el 5 y 10% sobre el valor que tendría si los testículos no estuvieran activos. Es posible que este aumento de la tasa metabólica sea una consecuencia indirecta del efecto de la testosterona sobre el anabolismo proteico, con incremento de la cantidad de proteínas, en especial de las enzimas, que fomenta la actividad de todas las células.

**La testosterona aumenta los eritrocitos.** Cuando se inyectan cantidades normales de testosterona en un adulto castrado, el número de eritrocitos por milímetro cúbico de sangre aumenta entre el 15 y el 20%. El varón tiene un promedio de unos 700.000 eritrocitos por milímetro cúbico más que la mujer. A pesar de la estrecha asociación entre testosterona y aumento del hematocrito, la testosterona no parece aumentar directamente los niveles de eritropoyetina y posee un efecto directo en la producción de eritrocitos. El efecto de la testosterona para aumentar la producción de eritrocitos podría deberse en parte, al menos indirectamente, al aumento de la tasa metabólica que tiene lugar tras la administración de testosterona.

**Efecto sobre el equilibrio electrolítico e hídrico.** Como se señaló en el capítulo 77, muchas hormonas esteroideas pueden aumentar la resorción de sodio en los túbulos distales renales. La testosterona sólo tiene un ligero efecto de este tipo, comparada con los mineralocorticoides suprarrenales. Sin embargo, tras la pubertad, los volúmenes de sangre y de líquido extracelular del varón ascienden hasta incluso del 5 al 10% por encima de lo que correspondería en relación con el peso corporal.

### Mecanismo intracelular básico de la acción de la testosterona

La mayor parte de los efectos de la testosterona se debe fundamentalmente a la mayor producción de proteínas por las células efectoras. Este fenómeno se ha estudiado sobre todo en la próstata, uno de los órganos en los que la influencia de la testosterona es más importante. En esta glándula, la testosterona penetra en las células pocos minutos después de haber sido secretada y, bajo la influencia de la enzima intracelular  $5\alpha$ -reductasa, se convierte en *dihidrotestosterona*, que se une a una «proteína receptora» citoplásmica. Este complejo emigra después al núcleo celular, donde se combina con una proteína nuclear e induce el proceso de



transcripción de ADN a ARN. En 30 min se activa la polimerasa de ARN y la concentración de ARN comienza a aumentar en las células prostáticas; a continuación se produce un aumento progresivo de la proteína celular. Tras varios días, la cantidad de ADN de la próstata también se ha incrementado y se ha producido un ascenso simultáneo del número de células prostáticas.

Por tanto, la testosterona estimula la producción de proteínas en casi cualquier lugar del organismo, aunque aumenta de forma más específica las proteínas en órganos o tejidos «efectores» responsables del desarrollo de los caracteres sexuales masculinos, primarios y secundarios.

Estudios recientes indican que la testosterona, igual que otras hormonas esteroideas, podría ejercer también ciertos efectos no genómicos, rápidos, que no requieren la síntesis de proteínas nuevas. Por el momento no se conoce la importancia fisiológica de estas acciones no genómicas de la testosterona.

### Control de la función sexual masculina por las hormonas del hipotálamo y la adenohipófisis

Una parte importante del control de las funciones sexuales, tanto en el varón como en la mujer, comienza con la secreción de *hormona liberadora de gonadotropinas* o *gonadoliberina* (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) por el hipotálamo (fig. 80-10). Esta hormona, a su vez, estimula la secreción de otras dos hormonas denominadas *gonadotropinas* en la adenohipófisis: 1) *hormona luteinizante* (LH), y 2) *hormona foliculoestimulante* (FSH). A su vez, la LH es el estímulo primario para la secreción de testosterona por los testículos; la FSH estimula principalmente la espermatogénesis.

### GnRH y su efecto de incremento de la secreción de LH y FSH

La GnRH es un péptido de 10 aminoácidos secretado por neuronas cuyos cuerpos celulares se encuentran en el *núcleo infundibular (arqueado) del hipotálamo*. Las terminaciones de estas neuronas acaban principalmente en la eminencia media del hipotálamo, donde liberan GnRH al sistema vascular portal hipotálamo-hipofisario. A continuación, la GnRH alcanza la adenohipófisis por la sangre portal hipofisaria y estimula la liberación de las gonadotropinas LH y FSH.

La secreción de GnRH es intermitente, produciéndose durante unos minutos cada 1 a 3 h. La intensidad de este estímulo hormonal depende de dos factores: 1) la frecuencia de los ciclos de secreción, y 2) la cantidad de GnRH liberada en cada ciclo.

La secreción de LH por la adenohipófisis es también cíclica y sigue de forma bastante fiel la secreción pulsátil de GnRH. Por el contrario, la secreción de FSH sólo aumenta y disminuye ligeramente con las fluctuaciones de la GnRH; sin embargo, varía de una forma más lenta a lo largo de períodos de muchas horas en respuesta a las variaciones a largo plazo de la GnRH. Debido a que la relación entre la secreción de GnRH y la secreción de LH es mucho más estrecha, la GnRH suele conocerse también como *hormona liberadora de LH* (LHRH).

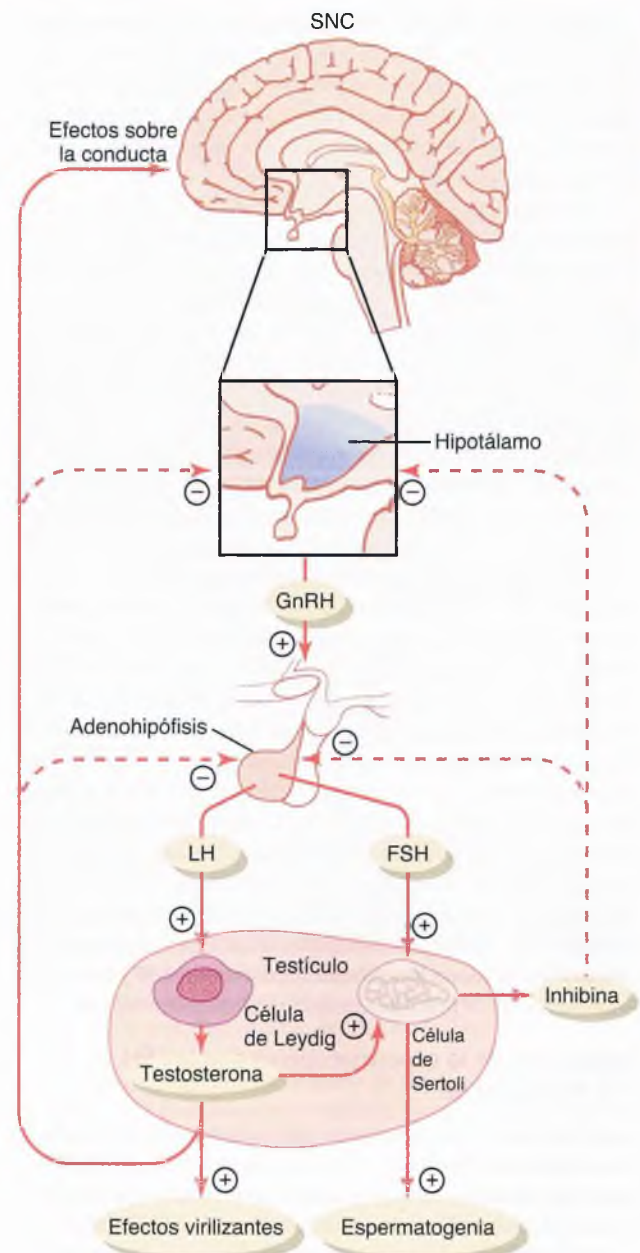


Figura 80-10 Regulación por retroalimentación del eje hipotálamo-hipofisario-testicular del varón. Los efectos estimuladores se representan por ⊕ y los efectos inhibitorios, por ⊖. FSH, hormona foliculoestimulante; GnRH, gonadoliberina; LH, hormona luteinizante.

### Hormonas gonadótropas: LH y FSH

Ambas hormonas gonadótropas, LH y FSH, se sintetizan en las mismas células de la adenohipófisis, denominadas *gonadótropas*. En ausencia de secreción de GnRH procedente del hipotálamo, las células gonadótropas hipofisarias apenas secretan LH o FSH.

La LH y la FSH son *glucoproteínas* que ejercen sus efectos sobre los tejidos efectores en los testículos, sobre todo mediante la *activación del sistema del segundo mensajero del monofosfato de adenosina cíclico*, que a su vez activa a los sistemas enzimáticos específicos en las células efectoras correspondientes.



**Regulación de la producción de testosterona por la LH.** Las células intersticiales de Leydig de los testículos secretan testosterona sólo cuando son estimuladas por la LH adenohipofisaria. Además, la cantidad de secreción de testosterona aumenta en proporción casi directa con la cantidad de LH disponible.

En condiciones normales, en los testículos de los niños se encuentran muy pocas células de Leydig maduras (excepto durante unas pocas semanas tras el nacimiento) hasta una edad aproximada de 10 años. Sin embargo, tanto la inyección de LH purificada en un niño de cualquier edad como la secreción puberal de LH hacen que las células con aspecto de fibroblastos de las zonas intersticiales del testículo evolucionen a células intersticiales de Leydig.

**Inhibición de la secreción adenohipofisaria de LH y FSH por la testosterona: control de la secreción de testosterona por retroalimentación negativa.** La testosterona secretada por los testículos en respuesta a la LH tiene el efecto recíproco de inhibir la secreción hipofisaria de LH (v. fig. 80-10). Es probable que la mayor parte de esta inhibición sea consecuencia de un efecto directo de la testosterona sobre el hipotálamo, con inhibición de la secreción de GnRH. Esto, a su vez, reduce la secreción de LH y de FSH por la adenohipófisis y la disminución de la LH inhibe la secreción de testosterona por los testículos. Por tanto, cuando la secreción de testosterona es excesiva, este efecto automático de retroalimentación negativa, que opera a través del hipotálamo y la adenohipófisis, hace que disminuya su producción de nuevo hasta un valor funcional normal. A la inversa, una cantidad demasiado escasa de testosterona permite que el hipotálamo secrete gran cantidad de GnRH, con el correspondiente ascenso de la secreción adenohipofisaria de LH y FSH y el incremento de la producción testicular de testosterona.

### Regulación de la espermatogénesis por la FSH y la testosterona

La FSH se une a receptores específicos situados en la superficie de las células de Sertoli de los túbulos seminíferos, lo que hace que estas células crezcan y secreten varias sustancias espermatogénicas. Al mismo tiempo, la testosterona (y la dihidrotestosterona) que difunde al interior de los túbulos desde las células de Leydig de los espacios intersticiales también ejerce un poderoso efecto trófico sobre la espermatogénesis. Por tanto, para que esta tenga lugar son necesarias tanto la FSH como la testosterona.

**Función de la hormona inhibina en el control de la actividad de los túbulos seminíferos por retroalimentación negativa.** Cuando los túbulos seminíferos no producen espermatozoides, se produce un notable aumento de la secreción de FSH por la adenohipófisis. A la inversa, cuando la espermatogénesis es demasiado rápida, la secreción hipofisaria de FSH disminuye. Se cree que la causa de este efecto de retroalimentación negativa sobre la adenohipófisis es la secreción de otra hormona, denominada *inhibina*, por las células de Sertoli (v. fig. 80-10). Esta hormona ejerce un poderoso efecto directo inhibitorio de la secreción de FSH sobre la adenohipófisis y quizá también un ligero efecto sobre el hipotálamo, inhibiendo la secreción de GnRH.

La inhibina es una glucoproteína, como la LH y la FSH, con un peso molecular de entre 10.000 y 30.000 y se ha aislado a partir de células de Sertoli cultivadas. Su poderoso

efecto inhibitorio sobre la adenohipófisis brinda un potente mecanismo de control de la espermatogénesis por retroalimentación negativa, que opera de forma simultánea y paralela al mecanismo de control mediante retroalimentación negativa de la secreción de testosterona.

### La gonadotropina coriónica humana secretada por la placenta durante el embarazo estimula la secreción de testosterona por los testículos fetales

Durante la gestación, la placenta secreta la hormona *gonadotropina coriónica humana* (hCG, *human chorionic gonadotropin*), que circula por la madre y por el feto. Esta hormona tiene efectos casi idénticos a los de la LH sobre los órganos sexuales.

Durante la gestación, si el feto es varón, la hCG placentaria hará que los testículos del feto secreten testosterona. Esta testosterona es esencial para promover la formación de los órganos sexuales masculinos, como se ha indicado antes. En el capítulo 82 se estudiarán con mayor detalle la hCG y sus funciones durante la gestación.

### Pubertad y regulación de su comienzo

Durante mucho tiempo, el inicio de la pubertad ha sido un misterio. Sin embargo, en la actualidad se sabe que *durante la niñez el hipotálamo simplemente no secreta cantidades significativas de GnRH*. Una de las razones de ello es que, durante la niñez, incluso la más mínima secreción de hormonas sexuales esteroideas ejerce un poderoso efecto inhibitorio sobre la secreción hipotalámica de GnRH. No obstante, por razones desconocidas, en el momento de la pubertad, la secreción hipotalámica de GnRH se libera de la inhibición que sufre durante la vida infantil e inicia la vida adulta.

**La vida sexual del varón adulto y el climaterio masculino.** Tras la pubertad, la adenohipófisis del varón produce gonadotropinas durante el resto de la vida y lo habitual es que mantenga cierto grado de espermatogénesis hasta la muerte. Sin embargo, la mayoría de los varones comienza a mostrar una lenta disminución de sus funciones sexuales en los últimos años, a partir del sexto o séptimo decenios de vida, y un estudio constató que el promedio de edad de finalización de las relaciones sexuales son los 68 años, aunque la variabilidad fue grande. Este declive de la función sexual está relacionado con la disminución de la secreción de testosterona, como revela la figura 80-9. Esta disminución de la función sexual masculina se denomina *climaterio masculino*. A veces, el climaterio masculino se asocia a sofocos, sensaciones de ahogo y trastornos psicológicos similares a los síntomas menopáusicos de la mujer. Estos síntomas pueden suprimirse mediante la administración de testosterona, de andrógenos sintéticos o incluso de los estrógenos que se utilizan para el tratamiento de los síntomas menopáusicos en la mujer.

### Anomalías de la función sexual masculina

#### La próstata y sus anomalías

La glándula prostática se mantiene relativamente pequeña durante toda la niñez y comienza a crecer en la pubertad, por influencia de la testosterona. La glándula alcanza un tamaño casi estacionario a la edad de 20 años y lo conserva sin modificación hasta alrededor de los 50 años de edad. En ese momento, en algunos varones comienza a involucionar, a la vez que disminuye la producción de testosterona por los testículos.



Muchos varones ancianos desarrollan fibroadenomas prostáticos benignos que pueden causar obstrucción urinaria. Esta hipertrofia no se debe a la testosterona, sino a un crecimiento excesivo y patológico del propio tejido prostático.

El cáncer de próstata es un problema diferente y provoca entre el 2 y el 3% de todas las muertes en los varones. Una vez desarrollado, la testosterona estimula a las células cancerosas para que crezcan con mayor rapidez, mientras que la extirpación de los testículos con la consiguiente privación de testosterona inhibe dicho crecimiento. También es posible inhibir su desarrollo con la administración de estrógenos. Incluso algunos pacientes cuyo cáncer de próstata ya se ha diseminado a casi todos los huesos del cuerpo pueden ser tratados con éxito durante unos cuantos meses o años mediante la extirpación de los testículos, la administración de estrógenos o ambas; con este tratamiento, las metástasis suelen disminuir de tamaño y los huesos experimentan una curación parcial. Aunque el cáncer no se detiene, este tratamiento reduce su progresión y a veces alivia mucho el intenso dolor óseo.

### Hipogonadismo en los varones

Si durante la vida fetal los testículos no funcionan, el feto no desarrollará ninguna de las características sexuales masculinas. Antes al contrario, se formarán órganos femeninos normales. La razón de ello es que la tendencia genética básica del feto, tanto masculino como femenino, es a formar órganos sexuales femeninos en ausencia de hormonas sexuales. Sin embargo, en presencia de testosterona, se inhibe la formación de órganos sexuales femeninos y en su lugar se inducen órganos masculinos.

Cuando un niño pierde sus testículos antes de la pubertad, se produce un estado de eunucoidismo en el cual los órganos y características sexuales se mantienen infantiles durante el resto de su vida. La altura del eunuco adulto es algo mayor que la del varón normal, debido a que las epífisis tardan más en cerrarse, aunque los huesos son bastante finos y los músculos, bastante más débiles que en el hombre normal. La voz es infantil, no se pierde pelo de la cabeza y la distribución normal masculina del pelo en la cara y en otros lugares no tiene lugar.

Cuando se castra a un varón después de la pubertad, algunos caracteres sexuales secundarios vuelven a ser los de un niño y otros conservan su carácter masculino adulto. Los órganos sexuales sufren una ligera reducción de tamaño, pero no se reducen al estado infantil, y la voz sólo pierde algo de su tono grave. Sin embargo, desaparecen la distribución masculina del vello, el espesor de los huesos masculinos y la musculatura del varón viril.

En el varón adulto castrado, los deseos sexuales disminuyen pero no se pierden, siempre que antes se hayan practicado actividades sexuales. La erección puede seguir produciéndose como antes, aunque con menos facilidad, pero es raro que pueda tener lugar la eyaculación, sobre todo porque los órganos formadores del semen degeneran y existe una pérdida del deseo psicológico impulsado por la testosterona.

Algunos casos de hipogonadismo se deben a una incapacidad genética del hipotálamo para secretar cantidades normales de GnRH. Esto se asocia con frecuencia a una anomalía simultánea del centro del apetito del hipotálamo, que induce a la persona a comer en exceso. En consecuencia, aparecen obesidad y eunucoidismo. La figura 80-11 corresponde a un paciente con este trastorno, denominado *síndrome adiposogenital*, *síndrome de Fröhlich* o *eunucoidismo hipotalámico*.

### Tumores testiculares e hipergonadismo en los varones

En muy raras ocasiones, los testículos desarrollan *tumores de las células intersticiales de Leydig* y, cuando ello ocurre, pueden producir hasta 100 veces la cantidad normal de testosterona. Cuando estos tumores aparecen en niños pequeños, causan un rápido



**Figura 80-11** Síndrome adiposogenital en un varón adolescente. Pueden observarse la obesidad y los órganos sexuales de características infantiles. (Por cortesía del Dr. Leonard Posey.)

crecimiento de la musculatura y de los huesos, pero también una fusión prematura de las epífisis, haciendo que la talla final del adulto sea, de hecho, considerablemente inferior a la que se alcanzaría sin esta alteración. Estos tumores de las células intersticiales provocan un desarrollo excesivo de los órganos sexuales masculinos, de todos los músculos esqueléticos y de otros caracteres sexuales masculinos secundarios. En el varón adulto es difícil diagnosticar tumores pequeños de las células intersticiales, debido a que los caracteres masculinos ya se han desarrollado.

Mucho más frecuentes que los tumores de las células intersticiales de Leydig son los tumores del epitelio germinal. Como las células germinales pueden diferenciarse hacia casi cualquier tipo celular, muchos de esos tumores contienen múltiples tejidos, tales como tejido placentario, pelo, dientes, hueso, piel, etc.; todos ellos se encuentran juntos en la misma masa tumoral, que se denomina *teratoma*. Con frecuencia, estos tumores secretan pocas hormonas, pero si en el tumor se desarrolla una cantidad significativa de tejido placentario, podrá secretar grandes cantidades de hCG, que actúa de forma similar a la LH. Muchos de ellos secretan asimismo hormonas estrogénicas que causan el trastorno denominado *ginecomastia* (crecimiento excesivo de las mamas).

### Disfunción eréctil

La disfunción eréctil, también llamada «impotencia», se caracteriza por la incapacidad del hombre para desarrollar o mantener una *erección* de suficiente rigidez para un coito satisfactorio.



Problemas neurológicos, como un traumatismo en los nervios parasimpáticos por cirugía prostática, niveles deficientes de testosterona y algunos fármacos o drogas (*nicotina, alcohol, antidepresivos*) también pueden contribuir a la disfunción eréctil.

En hombres de más de 40 años, la disfunción eréctil está provocada en la mayoría de los casos por una enfermedad vascular subyacente. Como se ha comentado anteriormente, un flujo sanguíneo adecuado y la formación de óxido nítrico son esenciales para la erección. La enfermedad vascular, que puede producirse como consecuencia de *hipertensión* no controlada, *diabetes* y *aterosclerosis*, reduce la capacidad de dilatarse de los vasos sanguíneos del cuerpo, incluidos los del pene. Parte de este deterioro de la vasodilatación se debe a un descenso en la liberación de ácido nítrico.

La disfunción eréctil causada por enfermedad vascular se trata a menudo con éxito con *inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE-5)*, como sildenafil, vardenafilo o tadalafilo. Estos fármacos incrementan los niveles de GMPc en el tejido eréctil al inhibir la enzima *fosfodiesterasa-5*, que degrada rápidamente el GMPc. Así, al inhibir la degradación de GMPc, los inhibidores de PDE-5 potencian y prolongan el efecto del GMPc para provocar la erección.

### Glándula pineal: su función en el control de la fertilidad estacional de algunos animales

Desde que se conoce la existencia de la glándula pineal (epífisis), se le han atribuido infinidad de funciones, tales como: 1) la de ser el asiento del alma; 2) la de potenciar la libido; 3) la de evitar las infecciones; 4) la de facilitar el sueño; 5) la de potenciar el estado de ánimo, y 6) la de aumentar la longevidad (hasta un 10 a un 25%). Por estudios de anatomía comparada se sabe que la glándula pineal es un resto vestigial de lo que era un tercer ojo situado en la parte alta de la espalda de algunos animales inferiores. Muchos fisiólogos se han dado por satisfechos con la idea de que esta glándula es un resto no funcionante, pero otros han sostenido durante muchos años que desempeña funciones importantes en el control de las actividades sexuales y la reproducción.

Sin embargo, en la actualidad y tras años de discusión, parece ser que los defensores del sexo han vencido y que la glándula pineal sí desempeña un importante papel regulador en la función sexual y reproductora. En animales inferiores que tienen su prole en ciertas estaciones del año y en los que se extirpa la glándula pineal o se extirpan los circuitos nerviosos que comunican con ella, se pierden los períodos normales de fertilidad estacional. Para estos animales, la fertilidad estacional es importante porque permite que la prole nazca en las épocas del año, en general primavera o principios del verano, en las que las probabilidades de supervivencia son mayores. No está claro el mecanismo de este efecto, pero es probable que sea el siguiente.

En primer lugar, el control de la glándula pineal depende de la cantidad de luz o del «patrón temporal» de la luz que ven los ojos cada día. Por ejemplo, en el hámster, más de 13 h de *oscuridad* al día activan a la glándula pineal, mientras que menos de esa cantidad de oscuridad no la activan, con un equilibrio crítico entre la activación y la falta de activación. La vía nerviosa implicada es la que conduce las señales luminosas de los ojos al núcleo supraquiasmático del hipotálamo y de ahí a la glándula pineal, induciendo la secreción de esta.

A continuación, la glándula pineal secreta *melatonina* y otras varias sustancias similares. Se cree que la melatonina o una de las otras sustancias pasan entonces con la sangre o a través del

líquido del tercer ventrículo a la adenohipófisis para *disminuir* la secreción de gonadotropinas.

Por tanto, en presencia de secreción de la glándula pineal, en algunas especies de animales se anula la secreción de gonadotropinas y las gónadas se inhiben e incluso sufren una involución parcial. Esto es lo que se supone sucede durante los primeros meses de invierno, cuando aumenta la oscuridad. Tras unos 4 meses de disfunción, la secreción de gonadotropinas supera el efecto inhibitorio de la glándula pineal y las gónadas vuelven a funcionar, listas para una actividad primaveral plena.

Pero ¿acaso ejerce la glándula pineal una función similar de control de la reproducción en los seres humanos? La respuesta está lejos de saberse. Sin embargo, con frecuencia se producen tumores en la región de la glándula pineal. Algunos de ellos secretan cantidades excesivas de hormonas epifisarias, mientras que otros son tumores de tejidos vecinos y comprimen a la epífisis, destruyéndola. Ambos tipos de tumores se asocian a menudo a hipergonadismo o hipogonadismo. Por tanto, sí es probable que la glándula pineal intervenga de alguna manera en el control del impulso sexual y en la reproducción del ser humano.

### Bibliografía

- Brennan J, Capel B: One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development, *Nat Rev Genet* 5:509, 2004.
- Compston JE: Sex steroids and bone, *Physiol Rev* 81:419, 2001.
- Foradori CD, Weiser MJ, Handa RJ: Non-genomic actions of androgens, *Front Neuroendocrinol* 29:169, 2008.
- Foresta C, Zuccarello D, Garolla, A et al: Role of hormones, genes, and environment in human cryptorchidism, *Endocr Rev* 29:560, 2008.
- Kocer A, Reichmann J, Best D, et al: Germ cell sex determination in mammals, *Mol Hum Reprod* 15:205, 2009.
- Lahn BT, Pearson NM, Jegalian K: The human Y chromosome, in the light of evolution, *Nat Rev Genet* 2:207, 2001.
- Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al: Klinefelter's syndrome, *Lancet* 364:273, 2004.
- Matzuk M, Lamb D: The biology of infertility: research advances and clinical challenges, *Nat Med* 14:1197, 2008.
- McVary KT: Clinical practice. Erectile dysfunction, *N Engl J Med* 357:2472, 2007.
- Michels G, Hoppe UC: Rapid actions of androgens, *Front Neuroendocrinol* 29:182, 2008.
- Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB: Prostate cancer, *N Engl J Med* 349:366, 2003.
- Park SY, Jameson JL: Transcriptional regulation of gonadal development and differentiation, *Endocrinology* 146:1035, 2005.
- Plant TM, Marshall GR: The functional significance of FSH in spermatogenesis and the control of its secretion in male primates, *Endocr Rev* 22:764, 2001.
- Reckelhoff JF, Yanes LL, Iliescu R, et al: Testosterone supplementation in aging men and women: possible impact on cardiovascular-renal disease, *Am J Physiol Renal Physiol* 289:F941, 2005.
- Rhoden EL, Morgentaler A: Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring, *N Engl J Med* 350:482, 2004.
- Simonneaux V, Ribelayga C: Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters, *Pharmacol Rev* 55:325, 2003.
- Walker WH: Molecular mechanisms of testosterone action in spermatogenesis, *Steroids* 74:602, 2009.
- Wang RS, Yeh S, Tzeng CR, et al: Androgen receptor roles in spermatogenesis and fertility: lessons from testicular cell-specific androgen receptor knockout mice, *Endocr Rev* 30:119, 2009.
- Wilhelm D, Palmer S, Koopman P: Sex determination and gonadal development in mammals, *Physiol Rev* 87:1, 2007.
- Yan W: Male infertility caused by spermiogenic defects: lessons from gene knockouts, *Mol Cell Endocrinol* 306:24, 2009.



# Fisiología femenina antes del embarazo y hormonas femeninas



Las funciones reproductoras femeninas pueden dividirse en dos fases principales: 1) preparación del cuerpo femenino para la concepción y la gestación, y 2) el propio período de gestación. Este capítulo se refiere a la preparación del cuerpo femenino para la gestación y el capítulo 82 recoge la fisiología del embarazo y el parto.

## Anatomía fisiológica de los órganos sexuales femeninos

Las figuras 81-1 y 81-2 muestran los principales órganos del aparato genital femenino humano, entre los cuales se encuentran los *ovarios*, las *trompas de Falopio* (también llamadas *oviductos*), el *útero* y la *vagina*. La reproducción comienza con el desarrollo de los óvulos en los ovarios. En la mitad de cada ciclo sexual mensual se expulsa un único óvulo de un folículo ovárico hacia la cavidad abdominal, junto a los extremos fimbriados de las dos trompas de Falopio. Este óvulo atraviesa una de las trompas de Falopio y llega al útero; si ha sido fecundado por un espermatozoide, se implantará en el útero, donde se desarrollará para convertirse en un feto, una placenta y las membranas fetales y, en último término, un recién nacido.

Durante la vida fetal, la superficie externa del ovario está revestida por un *epitelio germinal*, que embriológicamente procede del epitelio de las crestas germinales. Al desarrollarse el feto femenino, del epitelio germinal se diferencian *óvulos primordiales*, que emigran al interior de la sustancia de la corteza ovárica. Cada óvulo está rodeado por una capa de células fusiformes del *estroma* ovárico (el tejido de sostén del ovario), en las que induce características epitelioideas; son las *células de la granulosa*. El óvulo rodeado de una única capa de células de la granulosa recibe el nombre de *folículo primordial*. El óvulo, que en esta fase es todavía inmaduro y requiere dos divisiones celulares más para poder ser fecundado por un espermatozoide, se denomina *ovocito primario*.

Durante la vida fértil de la mujer, es decir, aproximadamente entre los 13 y los 46 años, de 400 a 500 de estos folículos

primordiales se desarrollan lo suficiente como para expulsar sus óvulos, uno cada mes; el resto degenera (se vuelven *atréxicos*). Al final de la época reproductora (en la *menopausia*) sólo quedan en los ovarios unos pocos folículos primordiales e incluso estos degeneran poco tiempo después.

## Sistema hormonal femenino

El sistema hormonal femenino, como el del varón, consta de tres grupos de hormonas:

1. Una hormona liberadora hipotalámica, la gonadoliberina u *hormona liberadora de gonadotropinas* (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*).
2. Las hormonas adenohipofisarias, *hormona foliculoestimulante* (FSH) y *hormona luteinizante* (LH), ambas secretadas en respuesta a la hormona liberadora GnRH del hipotálamo.
3. Las hormonas ováricas, *estrógenos* y *progesterona*, secretadas por los ovarios en respuesta a las dos hormonas sexuales femeninas adenohipofisarias.

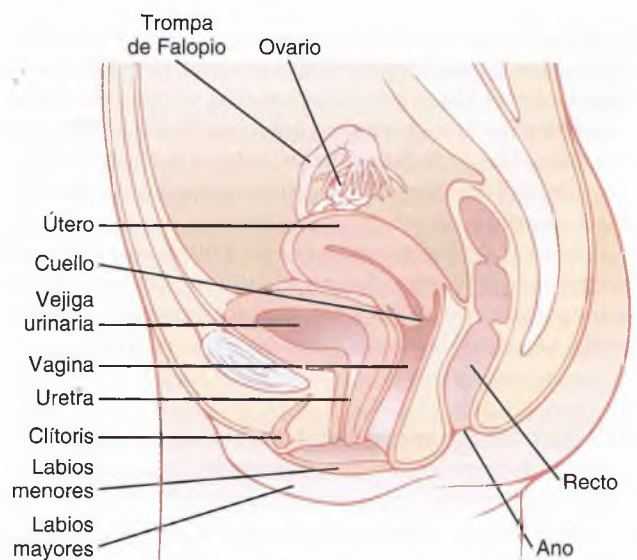
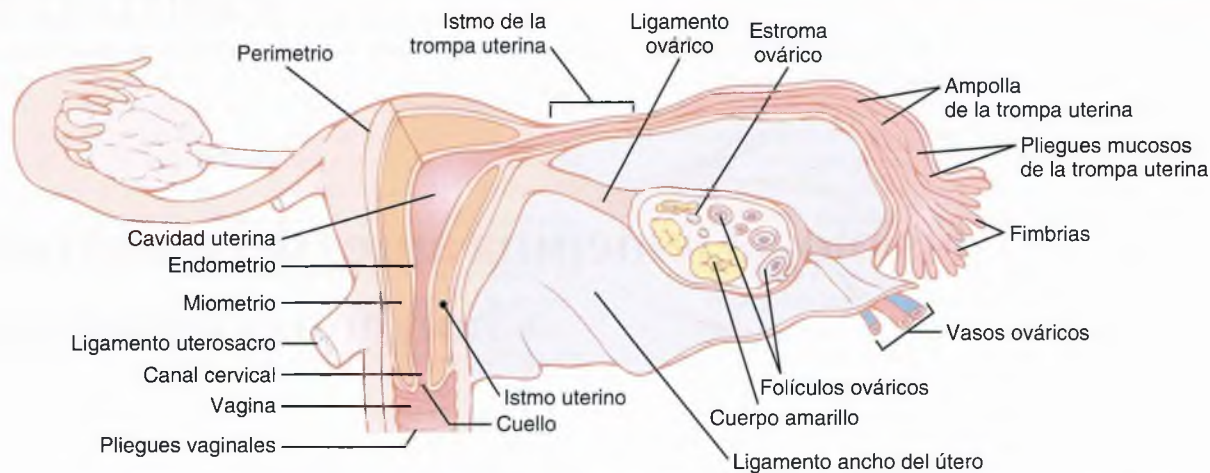
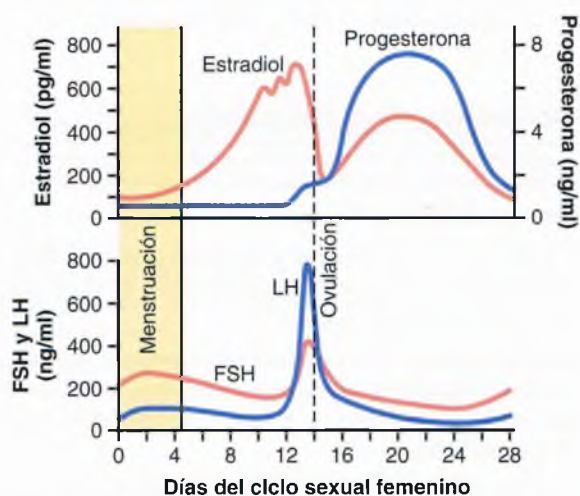


Figura 81-1 Órganos reproductores femeninos.



**Figura 81-2** Estructuras internas del útero, ovario y trompa de Falopio. (Reproducido a partir de Guyton AC: Physiology of the Human Body, 6th ed. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1984.)



**Figura 81-3** Concentraciones plasmáticas aproximadas de gonadotropinas y hormonas ováricas durante el ciclo sexual femenino normal. FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante.

Estas diversas hormonas se secretan a ritmos muy distintos en las diferentes partes del ciclo sexual femenino mensual. La figura 81-3 muestra los cambios aproximados de la concentración de las hormonas adenohipofisarias, FSH y LH (las dos curvas de la parte inferior) y de las hormonas ováricas, estradiol (estrógeno) y progesterona (las dos curvas de la parte superior).

La GnRH del hipotálamo aumenta y disminuye de forma mucho menos drástica durante el ciclo mensual sexual. Se secreta en breves pulsaciones que aparecen por término medio una vez cada 90 min, como ocurre en el varón.

### Ciclo ovárico mensual; función de las hormonas gonadótropas

Los años fértiles normales de la mujer se caracterizan por variaciones rítmicas mensuales de la secreción de hormonas femeninas y por las correspondientes alteraciones físicas de los ovarios y otros órganos sexuales. Este patrón rítmico

recibe el nombre de *ciclo sexual mensual femenino* (o, de forma menos precisa, *ciclo menstrual*). La duración de cada ciclo es, por término medio, de 28 días, si bien puede ser de tan sólo 20 días o tan largo como 45 días en algunas mujeres, aunque la longitud anormal del ciclo se asocia con frecuencia a una menor fertilidad.

El ciclo sexual femenino tiene dos consecuencias importantes. En primer lugar, habitualmente sólo se libera un *único* óvulo de los ovarios cada mes, de forma que en situaciones normales sólo puede crecer un solo feto cada vez. Además, el endometrio uterino se prepara para la implantación del óvulo fecundado en el momento preciso del mes.

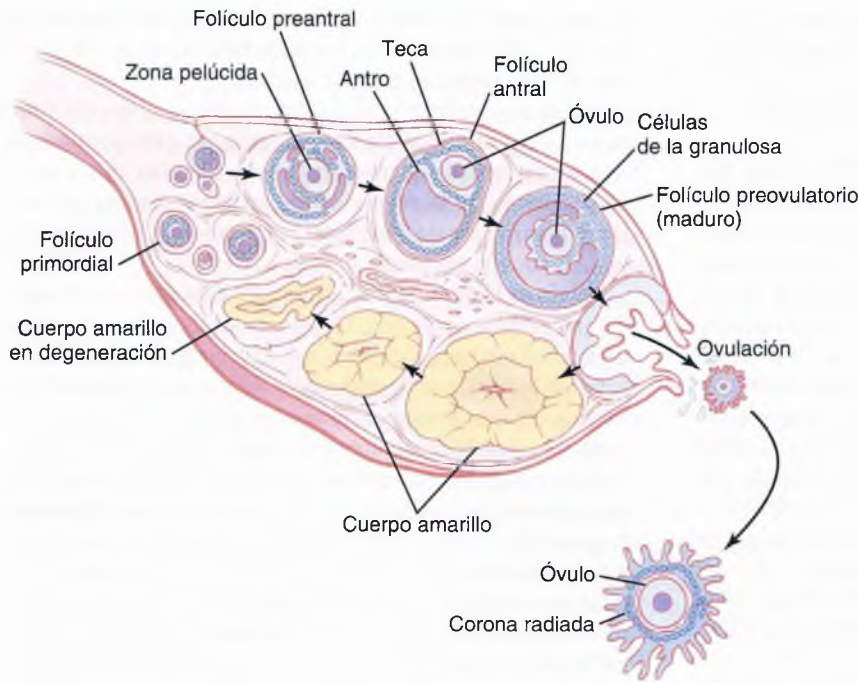
### Hormonas gonadótropas y sus efectos sobre los ovarios

Las alteraciones de los ovarios durante el ciclo sexual dependen por completo de las hormonas gonadótropas (o gonadotropinas), *FSH* y *LH*, secretadas por la adenohipófisis. Los ovarios no estimulados por estas hormonas permanecen inactivos, como ocurre durante la niñez, durante la cual la secreción de gonadotropinas es casi nula. A la edad de 9 a 12 años, la hipófisis comienza a secretar cada vez más FSH y LH, lo que culmina con la iniciación de los ciclos sexuales mensuales normales entre los 11 y los 15 años. Este período de cambio se denomina *pubertad* y el momento de aparición del primer ciclo menstrual, *menarquia*. Tanto la FSH como la LH son pequeñas glucoproteínas que tienen un peso molecular aproximado de 30.000.

Durante cada mes del ciclo sexual femenino ocurren un aumento y una disminución cíclicos tanto de FSH como de LH, como se muestra en la parte inferior de la figura 81-3. Estas variaciones producen los cambios cíclicos en los ovarios que se expondrán en los apartados siguientes.

Tanto la FSH como la LH estimulan a sus células efectoras en los ovarios, combinándose con receptores altamente específicos de las membranas de las células efectoras ováricas. Los receptores activados, a su vez, fomentan tanto el ritmo de secreción como el crecimiento y proliferación de las células. Casi todos estos efectos estimuladores se deben a la *activación del sistema de segundo mensajero del monofosfato*





**Figura 81-4** Etapas del crecimiento folicular en el ovario, incluyendo la formación del cuerpo lúteo.

de adenosina cíclico en el citoplasma celular, que promueve la formación de *proteína cinasa* y múltiples *fosforilaciones de enzimas esenciales* que inducen la síntesis de hormonas sexuales, como se explicó en el capítulo 74.

### Crecimiento del folículo ovárico: fase «folicular» del ciclo ovárico

La figura 81-4 muestra las diversas etapas del crecimiento folicular en los ovarios. En la niña recién nacida, cada óvulo está rodeado por una única capa de células de la granulosa, conjunto al que se denomina *folículo primordial*, como aparece en la figura. Durante la niñez, se cree que las células de la granulosa nutren al óvulo y secretan un *factor inhibidor de la maduración del ovocito*, que lo mantiene en su estado primordial, detenido durante todo este tiempo en la profase de la división meiótica. Después, tras la pubertad, cuando la adenohipófisis comienza a secretar FSH y LH en grandes cantidades, los ovarios y, en su interior, algunos de sus folículos inician el crecimiento.

La primera fase del desarrollo folicular es un moderado crecimiento del propio óvulo, que aumenta dos a tres veces de diámetro. A continuación, en algunos folículos se desarrollan nuevas capas de células de la granulosa; estos folículos se denominan *folículos primarios*.

**Desarrollo de los folículos antrales y vesiculares.** Durante unos pocos días al comienzo de cada ciclo sexual mensual femenino, las concentraciones de FSH y LH secretadas en la adenohipófisis experimentan un aumento ligero o moderado; el ascenso de FSH es algo mayor y precede en unos días al de LH. Estas hormonas, sobre todo la FSH, inducen el crecimiento acelerado de 6 a 12 folículos primarios cada mes. El efecto inicial es la proliferación rápida de las células de la granulosa, con lo que las capas de dichas células se multiplican. Además, las células fusiformes, derivadas del intersticio ovárico, se agrupan formando varias capas por fuera de

las células de la granulosa, dando origen a una segunda masa de células denominada *teca*. Esta se divide en dos capas. En la *teca interna*, las células adoptan características epitelioides similares a las de las células de la granulosa y desarrollan la capacidad de secretar hormonas sexuales esteroideas adicionales (estrógenos y progesterona). La capa externa, o *teca externa*, es una cápsula de tejido conjuntivo muy vascularizada que reviste al folículo en desarrollo.

Tras la fase proliferativa inicial de crecimiento, que dura unos días, la masa de células de la granulosa secreta un *líquido folicular* que contiene una elevada concentración de estrógenos, una de las hormonas sexuales femeninas importantes que estudiaremos más adelante. La acumulación de este líquido hace que aparezca una cavidad, o *antro*, en el interior de la masa de células de la granulosa, como muestra la figura 81-4.

El crecimiento inicial del folículo primario hasta la etapa antral depende sobre todo de la FSH sola. Después se produce un crecimiento muy acelerado, que forma folículos mucho más grandes denominados *folículos vesiculares*. Este crecimiento acelerado se debe a que: 1) se secretan estrógenos al interior del folículo, lo que hace que las células de la granulosa formen cantidades crecientes de receptores de FSH y produce un efecto de retroalimentación positiva, haciendo que las células de la granulosa sean incluso más sensibles a la FSH; 2) la FSH hipofisaria y los estrógenos se asocian para estimular también a los receptores de LH en las células de la granulosa originales, permitiendo así la estimulación de estas células por la LH, además de por la FSH, e induciendo un rápido incremento de la secreción folicular, y 3) la cantidad creciente de estrógenos del folículo, más el aumento de la LH hipofisaria, actúan juntos para inducir la proliferación de las células tecales del folículo y promover su secreción.

Por tanto, una vez que los folículos antrales comienzan a crecer, su desarrollo posterior es muy rápido. El óvulo también aumenta unas tres o cuatro veces más de diámetro, lo

que hace que el diámetro total del óvulo sea hasta 10 veces superior, con un incremento de masa de 1.000 veces. Cuando el folículo crece, el óvulo queda sepultado en un cúmulo de células de la granulosa situadas en un polo del folículo.

**Sólo un folículo madura por completo cada vez y los demás sufren atresia.** Transcurrida al menos 1 semana de crecimiento, pero antes de que se produzca la ovulación, uno de los folículos comienza a crecer más que los demás; los 5 a 11 folículos restantes empiezan a involucionar (un proceso denominado *atresia*) y se considera que estos folículos se vuelven *atrésicos*.

No se conoce la causa de esta atresia, aunque se ha propuesto la siguiente: las grandes cantidades de estrógenos procedentes del folículo de crecimiento más rápido actúan sobre el hipotálamo, reduciendo todavía más la secreción de FSH por la adenohipófisis y se cree que de esta manera bloquean el crecimiento de los folículos menos desarrollados. Así, el folículo más grande continuará su crecimiento por efecto de su retroalimentación positiva intrínseca, mientras que todos los folículos restantes detienen su crecimiento y, de hecho, involucionan.

Este proceso de atresia es importante, pues en condiciones normales permite que sólo uno de los folículos crezca lo suficiente cada mes para ovular, con lo que se suele evitar que se desarrolle más de un feto en cada embarazo. El único folículo que alcanza un tamaño de 1 a 1,5 cm en el momento de la ovulación se denomina *folículo maduro*.

### Ovulación

La ovulación de la mujer que tiene un ciclo sexual femenino normal de 28 días se produce 14 días después del comienzo de la menstruación. Poco tiempo antes de la ovulación, la pared externa del folículo, que hace relieve, se hincha con rapidez y una pequeña zona del centro de la cápsula folicular, denominada *estigma*, forma una protuberancia similar a un pezón. En otros 30 min, más o menos, el líquido folicular comienza a rezumar a través del estigma y unos 2 min más tarde el estigma sufre una gran rotura y un líquido más viscoso, que ha ocupado la porción central del folículo, se vierte hacia fuera. Este líquido viscoso lleva consigo al óvulo rodeado por una masa de varios miles de pequeñas células de la granulosa denominadas *corona radiada*.

**El pico de LH es necesario para que se produzca la ovulación.** La LH es necesaria para el crecimiento folicular final y la ovulación. Sin esta hormona, incluso aunque estén disponibles grandes cantidades de FSH, el folículo no progresa hasta la etapa de la ovulación.

Unos dos días antes de la ovulación (por razones que no se conocen por completo pero que se tratarán con más detalle más adelante en este capítulo), el ritmo de secreción de LH por la adenohipófisis sufre un notable aumento, multiplicándose de 6 a 10 veces hasta alcanzar su máximo unas 16 h antes de la ovulación. La FSH también aumenta dos o tres veces al mismo tiempo y las dos hormonas actúan de forma sinérgica para hacer que el folículo se hinche con rapidez en los últimos días previos a la ovulación. La LH tiene también el efecto específico de convertir a las células de la granulosa y de la teca en células secretoras, principalmente de progesterona. Por tanto, el ritmo de secreción

de estrógenos comienza a disminuir aproximadamente un día antes de la ovulación, a la vez que empiezan a secretarse cantidades crecientes de progesterona.

Es en este entorno de: 1) crecimiento rápido del folículo; 2) disminución de la secreción de estrógenos tras una larga fase de secreción excesiva de los mismos, y 3) comienzo de la secreción de progesterona, en el que tiene lugar la ovulación. Sin el pico inicial preovulatorio de LH, aquella no puede ocurrir.

**Inicio de la ovulación.** La figura 81-5 muestra el esquema del inicio de la ovulación. Obsérvese en especial la función de la gran cantidad de LH secretada por la adenohipófisis. Esta LH induce la secreción rápida de hormonas esteroideas foliculares, que contienen progesterona. En pocas horas se producen dos hechos, ambos necesarios para la ovulación: 1) la *teca externa* (la cápsula del folículo) comienza a liberar enzimas proteolíticas de los lisosomas, que disuelven la pared de la cápsula folicular debilitándola, causando así una hinchazón adicional de todo el folículo y la degeneración del estigma, y 2) al mismo tiempo, se produce el crecimiento rápido de nuevos vasos sanguíneos en el interior de la pared del folículo y comienzan a secretarse prostaglandinas (hormonas locales que provocan vasodilatación) en los tejidos foliculares. Estos dos efectos producen trasudación de plasma al interior del folículo, que también contribuye a que este se hinche. Por último, la combinación de la hinchazón del folículo con la degeneración simultánea del estigma hace que el folículo se rompa y expulse el óvulo.

### Cuerpo amarillo: fase «lútea» del ciclo ovárico

Durante las primeras horas tras la expulsión del óvulo del folículo, las células de la granulosa y de la teca interna que quedan se convierten con rapidez en *células luteínicas*. Aumentan dos veces o más de diámetro y se llenan de inclusiones lipídicas que les dan un aspecto amarillento. Este proceso recibe el nombre de *luteinización* y el conjunto de la masa de células se

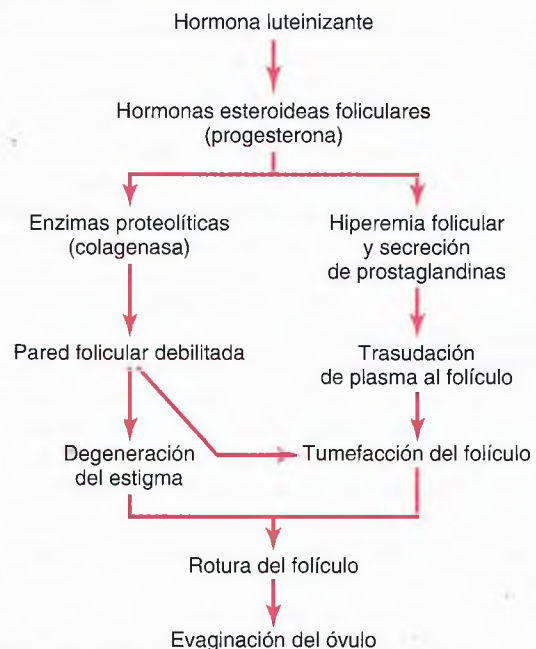


Figura 81-5 Mecanismo probable de la ovulación.



denomina  *cuerpo lúteo*, como el presentado en la parte inferior de la figura 81-4. También crece en el interior del cuerpo lúteo una neovascularización bien desarrollada.

Las  *células de la granulosa* del cuerpo lúteo desarrollan un extenso retículo endoplásmico liso que forma grandes cantidades de las hormonas sexuales femeninas  *progesterona* y  *estrógeno*, durante la fase lútea sobre todo de progesterona. Las  *células de la teca* producen principalmente los andrógenos  *androstenodiona* y  *testosterona*, en vez de hormonas sexuales femeninas. Sin embargo, la mayor parte de estas hormonas son convertidas por la enzima  *aromatas* en estrógenos, hormonas femeninas, por las células de la granulosa.

El cuerpo lúteo crece normalmente hasta alcanzar 1,5 cm de diámetro, alcanzando este estadio de desarrollo unos 7 a 8 días después de la ovulación. Después, comienza a involucionar y termina por perder su función secretora, así como su característico aspecto amarillento lipídico, lo que sucede unos 12 días después de la ovulación, convirtiéndose en el llamado  *corpus albicans*; en las siguientes semanas es sustituido por tejido conjuntivo y al cabo de algunos meses termina por ser reabsorbido.

**Función luteinizante de la LH.** La transformación de las células de la granulosa y de la teca interna en células luteínicas depende de manera primordial de la LH secretada por la adenohipófisis. De hecho, esta función es la que dio a la LH el nombre de «luteinizante» (por «amarilleante»). La luteinización también depende de la expulsión del óvulo del folículo. Una hormona local del líquido folicular, aún por caracterizar y denominada  *factor inhibidor de la luteinización*, parece frenar el proceso de luteinización hasta después de la ovulación.

**Secreción por el cuerpo lúteo: una función adicional de la LH.** El cuerpo lúteo es un órgano con enorme capacidad secretora y produce grandes cantidades tanto de  *progesterona* como de  *estrógenos*. Después que la LH (principalmente la secretada durante el pico ovulatorio) actúa sobre las células de la granulosa y de la teca para inducir la luteinización, las células luteínicas neoformadas parecen estar programadas para seguir una secuencia preestablecida de: 1) proliferación; 2) aumento de tamaño, y 3) secreción, seguida luego de 4) degeneración. Todo ello ocurre en unos 12 días. Al estudiar el embarazo en el capítulo 82, veremos que la placenta secreta otra hormona que tiene casi exactamente las mismas propiedades que la LH, la  *gonadotropina coriónica*, que también puede actuar sobre el cuerpo lúteo para prolongar su vida, manteniéndolo en general por lo menos durante los 2 a 4 primeros meses de gestación.

**Involución del cuerpo lúteo y comienzo del siguiente ciclo ovárico.** Los estrógenos en especial y en menor grado la progesterona, ambos secretados por el cuerpo lúteo durante la fase luteínica del ciclo ovárico, ejercen un poderoso efecto de retroalimentación sobre la adenohipófisis para mantener bajos índices de secreción de FSH y de LH.

Además, las células luteínicas secretan pequeñas cantidades de la hormona  *inhibina*, la misma que producen las células de Sertoli de los testículos del varón. Esta hormona inhibe la secreción por la adenohipófisis, especialmente de FSH. En consecuencia, las concentraciones sanguíneas de FSH y de

LH descienden a valores muy bajos y la pérdida de estas hormonas hace que el cuerpo lúteo degenera por completo, un proceso denominado  *involución* del cuerpo lúteo.

La involución final se produce casi exactamente al final del 12.º día de vida del cuerpo lúteo, es decir, alrededor del 26.º día del ciclo sexual femenino normal, 2 días antes del comienzo de la menstruación. En ese momento, la interrupción brusca de la secreción de estrógenos, de progesterona y de inhibina por el cuerpo lúteo elimina la inhibición por retroalimentación de la adenohipófisis, permitiendo que comience de nuevo la secreción de cantidades crecientes de FSH y LH. Ambas hormonas inician el crecimiento de nuevos folículos, para comenzar un nuevo ciclo ovárico. Como se expondrá más adelante, la escasez de secreción de estrógenos y progesterona en esta fase también contribuye a la menstruación por el útero.

## Resumen

Cada 28 días, aproximadamente, las hormonas gonadótropas de la adenohipófisis hacen que comiencen a crecer de 8 a 12 nuevos folículos en los ovarios. Uno de estos folículos acaba «madurando» y se ovula en el 14.º día del ciclo. Durante el crecimiento de los folículos se secretan principalmente estrógenos.

Tras la ovulación, las células secretoras del folículo que se ovula se convierten en un cuerpo lúteo que secreta grandes cantidades de las principales hormonas femeninas, progesterona y estrógenos. Pasadas otras 2 semanas, el cuerpo lúteo degenera y, a la vez que esto sucede, las hormonas ováricas, estrógenos y progesterona, disminuyen mucho y comienza la nueva menstruación, tras la que se inicia un nuevo ciclo ovárico.

## Funciones de las hormonas ováricas: estradiol y progesterona

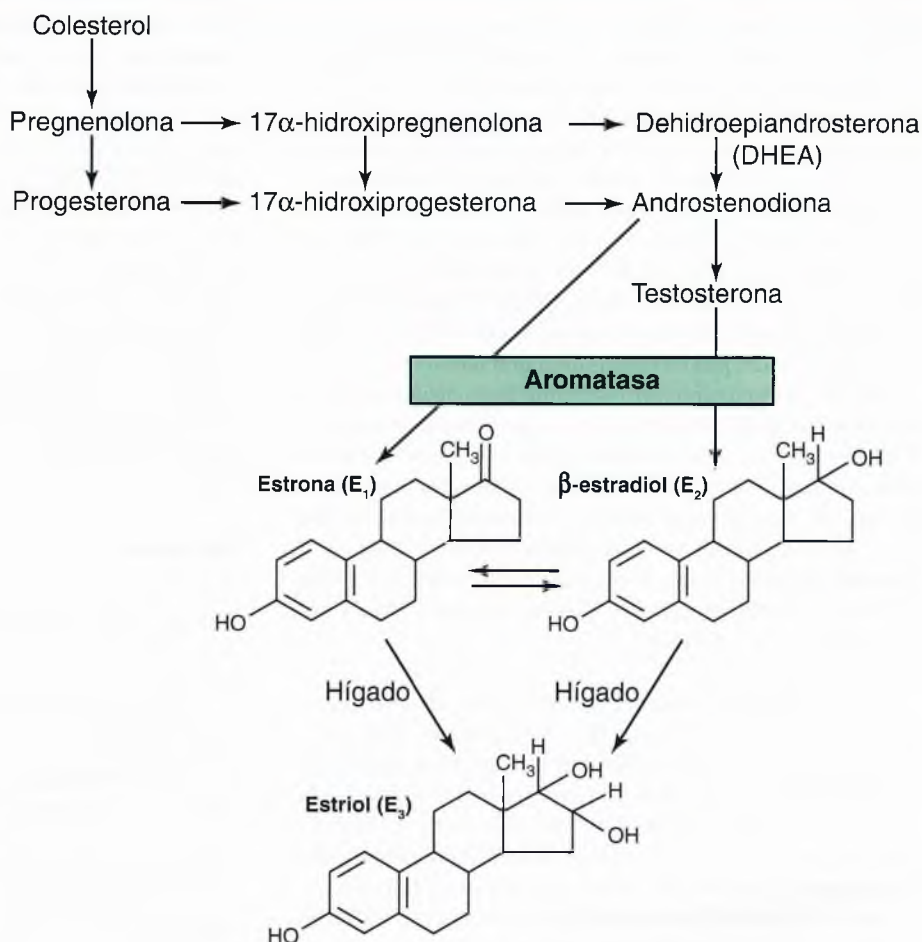
Los dos tipos de hormonas sexuales ováricas son los  *estrógenos* y los  *gestágenos*. El estrógeno más importante, con diferencia, es la hormona  *estradiol* y el gestágeno más importante es, también con diferencia, la  *progesterona*. Los estrógenos promueven principalmente la proliferación y el crecimiento de células específicas del cuerpo que son responsables del desarrollo de la mayoría de los caracteres sexuales secundarios de la mujer. La función principal de los gestágenos consiste en preparar al útero para la gestación y a las mamas para la lactancia.

## Química de las hormonas femeninas

**Estrógenos.** En la mujer normal  *no gestante*, sólo los ovarios secretan cantidades importantes de estrógenos, aunque también las cortezas suprarrenales producen pequeñas cantidades. Como se verá en el capítulo 82, durante el  *embarazo*, la placenta secreta asimismo grandes cantidades de estrógenos

En el plasma de la mujer sólo hay cantidades significativas de tres estrógenos:  $\beta$ -estradiol, estrona y  *estriol*, cuyas fórmulas se muestran en la figura 81-6. El principal estrógeno secretado por los ovarios es el  $\beta$ -estradiol. También se secretan pequeñas cantidades de estrona, pero la mayor

**Figura 81-6** Síntesis de las principales hormonas femeninas. En la figura 77-2 se muestran las estructuras químicas de las hormonas precursoras, incluida la progesterona.



parte de ella se forma en los tejidos periféricos a partir de andrógenos secretados por las cortezas suprarrenales y por las células de la teca ovárica. El estriol es un estrógeno débil; es un producto oxidativo derivado tanto del estradiol como de la estrona y su conversión tiene lugar principalmente en el hígado.

La potencia estrogénica del  $\beta$ -estradiol es 12 veces la de la estrona y 80 veces la del estriol. Considerando estas potencias relativas, puede verse que el efecto estrogénico del  $\beta$ -estradiol es, por lo general, muchas veces mayor que el de los otros estrógenos juntos. Por esta razón, se considera que el  $\beta$ -estradiol es el estrógeno principal, aunque los efectos estrogénicos de la estrona están lejos de ser despreciables.

**Gestágenos.** El principal gestágeno es, con diferencia, la progesterona. Sin embargo, junto a la progesterona se secretan pequeñas cantidades de otro gestágeno, la 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona, cuyos efectos son esencialmente similares. Sin embargo, desde un punto de vista práctico, es razonable considerar que la progesterona es el único gestágeno importante.

En la mujer normal no embarazada sólo se secreta progesterona en cantidades significativas en la segunda mitad de cada ciclo ovárico y toda ella procede del cuerpo lúteo.

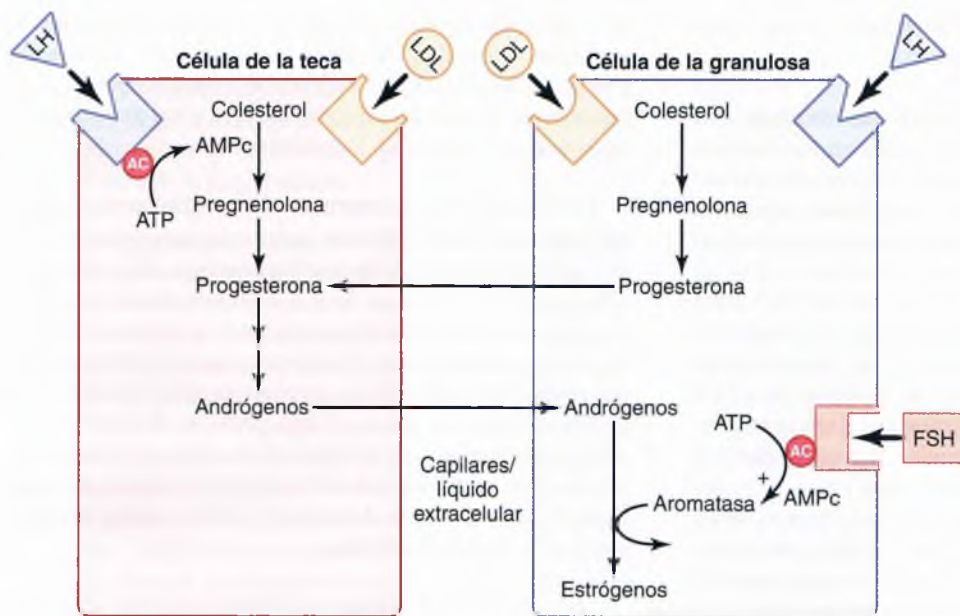
Como se verá en el capítulo 82, durante la gestación la placenta también secreta grandes cantidades de progesterona, sobre todo a partir del cuarto mes de embarazo.

**Síntesis de estrógenos y progesterona.** En las fórmulas químicas de los estrógenos y de la progesterona presentadas en la figura 81-6 puede observarse que todos ellos son esteroides. Se sintetizan en los ovarios a partir, sobre todo, del colesterol sanguíneo, pero en pequeña medida también a partir de la acetil coenzima A, de la cual se combinan muchas moléculas para formar el núcleo esteroideo adecuado.

Durante la síntesis se producen primero progesterona y andrógenos (y androstenodiona); después, durante la fase folicular del ciclo ovárico y antes de que estas dos hormonas iniciales puedan abandonar los ovarios, la acción de la enzima aromatasa en las células de la granulosa convierte en estrógenos a casi todos los andrógenos y a gran parte de la progesterona. Como las células de la teca carecen de aromatasa, no pueden convertir andrógenos en estrógenos. Sin embargo, los andrógenos se difunden fuera de las células de la teca hacia las células adyacentes de la granulosa, donde son convertidos en estrógenos por la aromatasa, cuya actividad está estimulada por la FSH (fig. 81-7).

Durante la fase luteínica del ciclo se forma demasiada progesterona para ser convertida, lo que refleja la gran secreción de progesterona hacia la sangre circulante en este momento. Además, los ovarios sólo secretan al plasma la 15.<sup>a</sup> parte de la testosterona que secretan los testículos masculinos.





**Figura 81-7** Interacción de las células foliculares de la teca y la granulosa para la producción de estrógenos. Las células de la teca, bajo el control de la hormona luteinizante (LH), producen andrógenos que se difunden a las células de la granulosa. En los folículos maduros, la hormona foliculoestimulante (FSH) actúa sobre las células de la granulosa para estimular la actividad de la aromatasas, que convierte los andrógenos en estrógenos. AC, adenilato ciclasa; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; ATP, trifosfato de adenosina; LDL, lipoproteínas de baja densidad.

Los estrógenos y la progesterona se transportan en la sangre unidos a proteínas plasmáticas. Tanto los estrógenos como la progesterona viajan en la sangre unidos principalmente a la albúmina y a globulinas específicas transportadoras de estrógenos y de progesterona. La unión entre estas hormonas y las proteínas plasmáticas es lo suficientemente laxa como para que puedan liberarse con rapidez a los tejidos en un período de alrededor de 30 min.

**Participación del hígado en la degradación de los estrógenos.** El hígado conjuga los estrógenos para formar glucurónidos y sulfatos y alrededor de la quinta parte de estos productos conjugados se excreta con la bilis, mientras que la mayor parte del resto se elimina por la orina. Además, el hígado convierte los potentes estrógenos estradiol y estrona en el estrógeno casi inactivo estriol. Por tanto, la disminución de la función hepática se asocia a un aumento de la actividad de los estrógenos en el organismo, causando en ocasiones *hiperestrogenismo*.

**Destino de la progesterona.** Pocos minutos después de su secreción, casi toda la progesterona se degrada a otros esteroides que carecen de efecto gestágeno. También en este caso, como en el de los estrógenos, el hígado es el órgano más importante en esta degradación metabólica.

El principal producto final de la degradación de la progesterona es el *pregnandiol*. Alrededor del 10% de la progesterona original se excreta por la orina de esta forma. Por tanto, el índice de formación de progesterona puede calcularse a partir de su índice de excreción.

**Funciones de los estrógenos: sus efectos sobre los caracteres sexuales femeninos primarios y secundarios**

La principal función de los estrógenos consiste en estimular la proliferación celular y el crecimiento de los tejidos de los órganos sexuales y de otros tejidos relacionados con la reproducción.

**Efecto de los estrógenos sobre el útero y sobre los órganos sexuales externos femeninos.** Durante la niñez sólo se secretan ínfimas cantidades de estrógenos, pero en la pubertad, la cantidad de estrógenos secretados en la mujer bajo la influencia de las gonadotropinas hipofisarias aumenta 20 veces o más. En este momento, los órganos sexuales femeninos infantiles se convierten en los de una mujer adulta. Los ovarios, las trompas de Falopio, el útero y la vagina aumentan varias veces de tamaño. También crecen los genitales externos, con depósito de grasa en el monte de Venus y los labios mayores, y aumenta el tamaño de los labios menores.

Además, los estrógenos transforman el epitelio vaginal de cúbico a estratificado, que es considerablemente más resistente a los traumatismos e infecciones que el epitelio cúbico prepuberal. Las infecciones vaginales de las niñas pueden curarse mediante la administración de estrógenos, simplemente debido a que aumentan la resistencia del epitelio vaginal.

Durante los primeros años que siguen a la pubertad, el tamaño del útero aumenta de dos a tres veces, pero más importante que el aumento de tamaño del útero son los cambios que se producen en el endometrio bajo la influencia de los estrógenos. Estas hormonas producen una llamativa proliferación del estroma endometrial y un gran desarrollo de las glándulas endometriales, que serán utilizadas para colaborar a la nutrición del óvulo implantado. Estos efectos se expondrán más adelante en este capítulo, en relación con el ciclo endometrial.

**Efecto de los estrógenos sobre las trompas de Falopio.** El efecto de los estrógenos sobre el revestimiento mucoso de las trompas de Falopio es similar al que ejercen sobre el endometrio: inducen la proliferación de los tejidos glandulares y, lo que es especialmente importante, hacen que aumente el número de células epiteliales ciliadas que revisiten el conducto. También facilitan mucho la actividad de los

cilios, que siempre baten en dirección al útero, lo que ayuda a propulsar al óvulo fecundado hacia él.

**Efecto de los estrógenos sobre las mamas.** Las mamas primordiales de la mujer y del varón son exactamente iguales. De hecho, bajo la influencia de las hormonas adecuadas, la mama masculina durante los dos primeros decenios de vida puede desarrollarse lo suficiente como para producir leche, de la misma manera que la mama femenina.

Los estrógenos provocan: 1) el desarrollo de los tejidos del estroma mamario; 2) el crecimiento de un extenso sistema de conductos, y 3) el depósito de grasa en las mamas. La influencia de los estrógenos solos en el desarrollo de los lobulillos y los alvéolos mamaros es escasa y son la progesterona y la prolactina las que estimulan el crecimiento y el funcionamiento finales de estas estructuras.

En resumen, los estrógenos inician el crecimiento de las mamas y del aparato productor de leche. Son también responsables del crecimiento y del aspecto externo característicos de la mama femenina madura. Sin embargo, no completan la tarea de convertir las mamas en órganos productores de leche.

**Efecto de los estrógenos sobre el esqueleto.** Los estrógenos inhiben la actividad osteoclástica en los huesos y, por tanto, estimulan el crecimiento óseo. Como se expone en el capítulo 79, al menos parte de este efecto se debe a estimulación de la *osteoprotegerina*, también denominada *factor inhibidor de la osteoclastogenia*, una citocina que inhibe la resorción ósea.

En la pubertad, cuando la mujer entra en sus años fértiles, su crecimiento se acelera durante varios años. Sin embargo, los estrógenos ejercen otro poderoso efecto sobre el crecimiento del esqueleto: fomentan la fusión temprana de las epífisis con las diáfisis de los huesos largos. Este efecto es mucho más intenso en la mujer que el efecto correspondiente de la testosterona en el varón. Como consecuencia, el crecimiento de la mujer cesa habitualmente varios años antes que el del varón. La mujer que carece de estrógenos suele crecer varios centímetros más que la mujer madura normal, debido a la falta de fusión de las epífisis en el momento adecuado.

**Osteoporosis de los huesos causada por el déficit de estrógenos a edades avanzadas.** Tras la menopausia, la secreción ovárica de estrógenos cesa casi por completo. Esta falta de estrógenos trae consigo: 1) un aumento de la actividad osteoclástica de los huesos; 2) una pérdida de la matriz ósea, y 3) un descenso del depósito de calcio y de fosfato. En algunas mujeres, este efecto es muy pronunciado y el trastorno resultante es la *osteoporosis*, descrita en el capítulo 79. Como esta situación debilita mucho los huesos y ocasiona fracturas óseas, sobre todo de las vértebras, muchas mujeres posmenopáusicas debe recibir tratamiento profiláctico de sustitución con estrógenos para prevenir la osteoporosis.

**Los estrógenos aumentan ligeramente el depósito de proteínas.** Los estrógenos producen un ligero aumento de las proteínas totales del organismo, lo que se manifiesta por un balance nitrogenado ligeramente positivo cuando se administran estrógenos. Este fenómeno se debe, sobre

todo, al efecto promotor del crecimiento que ejercen sobre los órganos sexuales, los huesos y algunos otros tejidos del cuerpo. La facilitación del depósito de proteínas propia de la testosterona es mucho más generalizada y varias veces más potente que la asociada a los estrógenos.

**Los estrógenos aumentan el metabolismo corporal y el depósito de grasa.** Los estrógenos producen un ligero incremento del índice de metabolismo corporal, pero sólo un tercio de lo que hace la testosterona, la hormona sexual masculina. También estimulan el aumento del depósito de grasa en los tejidos subcutáneos. Como consecuencia, el porcentaje de tejido adiposo es bastante más abundante en el cuerpo femenino que en el masculino, en el que el contenido proteico es mayor. Además del depósito de grasa en las mamas y en los tejidos subcutáneos, los estrógenos inducen depósitos adicionales en las nalgas y en los muslos, característicos de la figura femenina.

**Los estrógenos tienen un efecto escaso sobre la distribución del pelo.** Los estrógenos no afectan mucho a la distribución del pelo. Sin embargo, tras la pubertad, sí que se desarrolla vello en la región del pubis y en las axilas. Los principales responsables de ello son los andrógenos, que se forman en cantidades mayores en las glándulas suprarrenales de las mujeres tras la pubertad.

**Efecto de los estrógenos sobre la piel.** Los estrógenos dan a la piel una textura blanda y, en general, tersa, aunque la piel de la mujer adulta es más gruesa que la de las niñas o las mujeres castradas. Además, los estrógenos aumentan la vascularización de la piel, lo que con frecuencia se asocia a un aumento de la temperatura cutánea y favorece una hemorragia más intensa tras los cortes, en comparación con el varón.

**Efecto de los estrógenos sobre el equilibrio electrolítico.** Se ha señalado la similitud química entre las hormonas estrogénicas y las hormonas corticoadrenales. Los estrógenos, como la aldosterona y otras hormonas de la corteza suprarrenal, provocan retención de sodio y de agua por los túbulos renales. Este efecto de los estrógenos suele ser leve y rara vez tiene importancia excepto en la gestación, en la que la enorme cantidad de estrógenos sintetizada por la placenta provoca a menudo una importante retención de líquidos, como se comentará en el capítulo 82.

## Funciones de la progesterona

**La progesterona promueve cambios secretores en el útero.** La función más importante de la progesterona es, con gran diferencia, *la promoción de la capacidad secretora del endometrio uterino* durante la segunda mitad del ciclo sexual femenino mensual, preparando así el útero para la implantación del óvulo fecundado. Esta función se explicará más adelante en relación con el ciclo endometrial uterino.

Además de este efecto sobre el endometrio, la progesterona reduce la frecuencia e intensidad de las contracciones uterinas, ayudando así a evitar la expulsión del óvulo implantado.



**Efecto de la progesterona sobre las trompas de Falopio.** La progesterona también promueve la secreción en el revestimiento mucoso de las trompas de Falopio. Estas secreciones son necesarias para la nutrición del óvulo fecundado, que se divide a medida que recorre la trompa de Falopio antes de la implantación.

La progesterona favorece el desarrollo de las mamas. La progesterona estimula asimismo el desarrollo de los lobulillos y los alvéolos mamarios, haciendo que las células alveolares proliferen, aumenten de tamaño y adquieran carácter secretor. Sin embargo, la progesterona no hace que los alvéolos secreten realmente leche, debido a que, como se verá en el capítulo 82, esta secreción sólo ocurre cuando la mama preparada recibe una estimulación adicional por la *prolactina* adenohipofisaria.

La progesterona contribuye a incrementar el tamaño de las mamas. Parte de ello se debe al desarrollo secretor de los lóbulos y alvéolos, pero parte es también el resultado de un aumento del líquido presente en el tejido.

**Ciclo endometrial mensual y menstruación**

Asociado con la producción mensual cíclica de estrógenos y progesterona por los ovarios se desarrolla un ciclo endometrial en el revestimiento uterino que consta de las fases siguientes: 1) proliferación del endometrio uterino; 2) desarrollo de cambios secretores en el endometrio, y 3) descamación del endometrio, que se conoce con el nombre de *menstruación*. Las diversas fases de este ciclo endometrial se muestran en la figura 81-8.

**Fase proliferativa (fase estrogénica) del ciclo endometrial, que ocurre antes de la ovulación.** Al comienzo de cada ciclo mensual, la mayor parte del endometrio se descama con la menstruación. Luego de esta, sólo persiste una fina capa de estroma endometrial y las únicas células epiteliales presentes son las localizadas en las porciones profundas de las glándulas y criptas del endometrio. *Bajo la influencia de los estrógenos*, secretados en cantidades crecientes por el ovario durante la primera fase del ciclo mensual ovárico, las células del estroma y las células epiteliales proliferan con rapidez. La superficie endometrial se reepiteliza entre 4 y 7 días tras el comienzo de la menstruación.

Después, durante la semana y media siguiente, es decir, antes de que se produzca la ovulación, el endometrio aumenta mucho de espesor, debido al creciente número de células del estroma y al crecimiento progresivo de las glándulas endometriales y de

nuevos vasos sanguíneos en el interior del endometrio. En el momento de la ovulación, el endometrio tiene unos 3 a 5 mm de grosor.

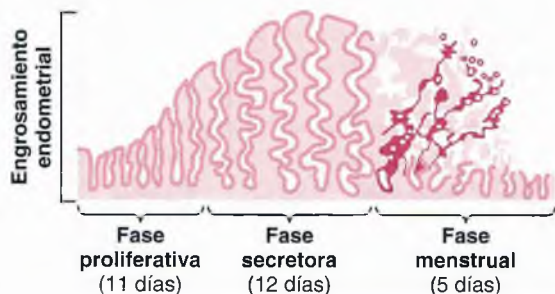
Las glándulas endometriales, sobre todo las de la región cervical, secretan un moco poco denso, filante. Los filamentos de moco se alinean de hecho a lo largo del endocérvix, formando canales que ayudan a guiar a los espermatozoides en la dirección adecuada, desde la vagina hacia el interior del útero.

**Fase secretora (fase progestacional) del ciclo endometrial, que ocurre tras la ovulación.** Durante la mayor parte de la última mitad del ciclo mensual, después de producida la ovulación, el cuerpo lúteo secreta grandes cantidades de progesterona y estrógenos. Los estrógenos producen una ligera proliferación adicional del endometrio en esta fase del ciclo, mientras la progesterona provoca una notable tumefacción y el desarrollo secretor del endometrio. Las glándulas se vuelven más tortuosas; en las células del epitelio glandular se acumula un exceso de sustancias secretoras. También aumentan el citoplasma de las células del estroma y los depósitos de lípidos y glucógeno en las células del estroma, mientras que el aporte sanguíneo al endometrio sigue incrementándose de forma proporcional al desarrollo de la actividad secretora, a medida que los vasos sanguíneos se van haciendo más tortuosos. En el momento culminante de la fase secretora, alrededor de 1 semana después de la ovulación, el endometrio tiene un espesor de 5 a 6 mm.

El objetivo general de todas estas modificaciones endometriales es producir un endometrio muy secretor que contenga grandes cantidades de nutrientes almacenados, capaz de ofrecer unas condiciones adecuadas para la implantación de un óvulo *fecundado* durante la última fase del ciclo mensual. Desde el momento en que un óvulo fecundado penetra en la cavidad uterina por la trompa de Falopio (lo que ocurre de 3 a 4 días después de la ovulación) hasta el momento de su implantación (7 a 9 días después de la ovulación), las secreciones uterinas, denominadas «leche uterina», nutren al cigoto inicial en división. Después, una vez que el óvulo se implanta en el endometrio, las células trofoblásticas situadas en la superficie del óvulo implantado (en estado de blastocisto) comienzan a digerir el endometrio y a absorber las sustancias endometriales almacenadas, con lo que el embrión precoz dispone de una mayor cantidad de nutrientes.

**Menstruación.** En ausencia de fecundación, unos dos días antes de que termine el ciclo mensual, el cuerpo lúteo ovárico involuiona de forma brusca y la secreción de las hormonas ováricas (estrógenos y progesterona) disminuye a valores muy bajos, como se muestra en la figura 81-3. Después se produce la menstruación.

La menstruación se debe a la caída brusca de los estrógenos y, sobre todo, de la progesterona, al final del ciclo ovárico mensual. El primer efecto es la disminución de la estimulación de las células endometriales por estas dos hormonas, seguido de la rápida involuación del propio endometrio a un espesor aproximado del 65% del inicial. Después, en las 24 h que preceden al comienzo de la menstruación, los tortuosos vasos sanguíneos que riegan las capas mucosas del



© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Figura 81-8** Fases del crecimiento endometrial y menstruación durante cada ciclo sexual femenino mensual.



endometrio sufren un vasoespasmo, quizá a causa de algún efecto de la involución, como la liberación de una sustancia vasoconstrictora, quizá una de las prostaglandinas de tipo vasoconstrictor que abundan en ese momento.

El vasoespasmo, la disminución de nutrientes del endometrio y la pérdida de la estimulación hormonal provocan una necrosis incipiente del endometrio, sobre todo de los vasos sanguíneos. Como consecuencia, en primer lugar escapa sangre al estrato vascular del endometrio y las áreas hemorrágicas se extienden con rapidez a lo largo de un período de 24 a 36 h. De manera gradual, las capas externas necróticas del endometrio se separan del útero en estas zonas de hemorragia hasta que, unas 48 h después del comienzo de la menstruación, todas las capas superficiales del endometrio se han descamado. La masa de tejido descamado y de sangre en la cavidad uterina, más los efectos contráctiles de las prostaglandinas u otras sustancias del endometrio en degeneración, inician las contracciones uterinas que expulsan el contenido uterino.

Durante la menstruación normal se pierden unos 40 ml de sangre y unos 35 ml más de líquido seroso. El líquido menstrual es, en general, incoagulable, porque junto con el material necrótico endometrial se libera una *fibrinolisisina*. Sin embargo, si el sangrado procedente de la superficie uterina es excesivo, la cantidad de fibrinolisisina puede ser insuficiente para evitar la coagulación. La presencia de coágulos durante la menstruación es a menudo un signo de patología uterina.

En el plazo de 4 a 7 días desde el comienzo de la menstruación, la pérdida de sangre cesa, debido a que, para ese momento, el endometrio ya se ha reepitelizado.

**Leucorrea durante la menstruación.** Durante la menstruación se liberan ingentes cantidades de leucocitos a la vez que el material necrótico y la sangre. Es probable que alguna sustancia liberada por la necrosis endometrial provoque esta salida de leucocitos. Como resultado de la presencia de tantos leucocitos y posiblemente por otros factores, el útero es muy resistente a la infección durante la menstruación, incluso aunque las superficies endometriales estén denudadas. Este hecho tiene un inmenso valor protector.

## Regulación del ritmo mensual femenino: interrelación entre las hormonas ováricas e hipotalámico-hipofisarias

Una vez considerados los principales cambios cíclicos que se producen durante el ciclo sexual femenino mensual, se puede intentar explicar los mecanismos rítmicos básicos que determinan estas variaciones cíclicas.

### El hipotálamo secreta GnRH, con lo que estimula la secreción de FSH y LH en la adenohipófisis

Como se señaló en el capítulo 74, la secreción de la mayor parte de las hormonas adenohipofisarias está controlada por «hormonas liberadoras» formadas en el hipotálamo y transportadas después a la adenohipófisis por el sistema portal hipotálamo-hipofisario. En el caso de las gonadotropinas, es importante una hormona liberadora, la *GnRH*. Esta hormona se ha purificado y se ha demostrado que es un decapeptido con la siguiente fórmula:

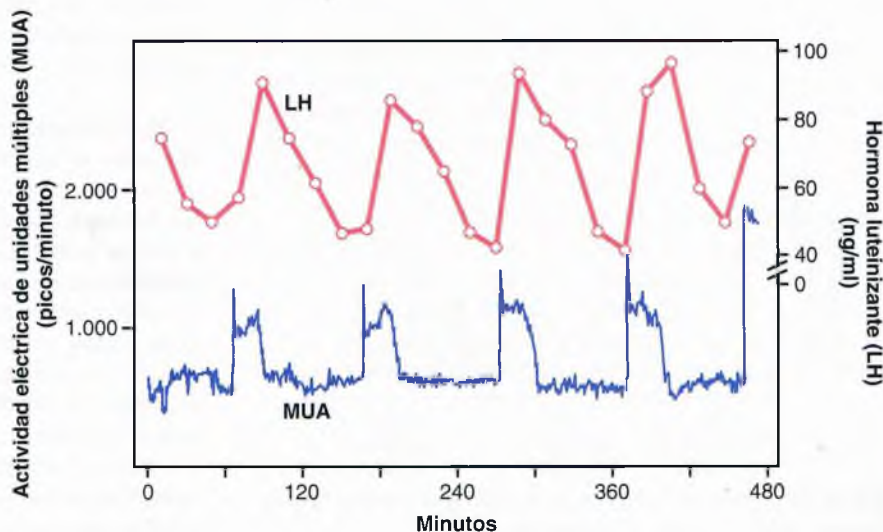


La secreción intermitente y pulsátil de GnRH por el hipotálamo estimula la liberación pulsátil de LH por la adenohipófisis. El hipotálamo no secreta la GnRH de forma continua, sino que lo hace de manera pulsátil en períodos de 5 a 25 min cada 1 a 2 h. La curva inferior de la figura 81-9 muestra los impulsos eléctricos del hipotálamo que inducen la secreción pulsátil hipotalámica de GnRH.

Resulta curioso el hecho de que, cuando se perfunde GnRH de forma continua para que esté disponible de forma continuada en vez de intermitente, se pierden sus efectos sobre la liberación de LH y FSH por la adenohipófisis. Por tanto, por razones desconocidas, la naturaleza pulsátil de la liberación de GnRH es esencial para su función.

La liberación pulsátil de GnRH también produce una liberación intermitente de LH, aproximadamente cada 90 min. Este efecto se puede observar en la curva superior de la figura 81-9.

**Figura 81-9** Curva superior: cambio pulsátil de la concentración de hormona luteinizante (LH) en la sangre periférica de una hembra de mono rhesus ovariectomizada y anestesiada con pentobarbital. Curva inferior: registro minuto a minuto de la actividad eléctrica de múltiples unidades (MUA) en la región mediobasal del hipotálamo. (Datos de Wilson RC, Kesner JS, Kaufman JM, et al: Central electrophysiologic correlates of pulsatile luteinizing hormone secretion. *Neuroendocrinology* 39:256, 1984.)





**Centros hipotalámicos de liberación de GnRH.** La actividad neuronal que ocasiona la liberación pulsátil de GnRH se produce sobre todo en la región mediobasal del hipotálamo, en especial en el núcleo infundibular. Por tanto, se cree que estos núcleos infundibulares controlan la mayor parte de la actividad sexual femenina, aunque también otras neuronas situadas en el área preóptica del hipotálamo anterior secretan cantidades moderadas de GnRH. Múltiples centros neuronales del sistema «límbico» encefálico (el sistema del control psíquico) transmiten señales a los núcleos infundibulares, tanto para modificar la intensidad de la liberación de GnRH como la frecuencia de los pulsos, ofreciendo así una posible explicación de por qué los factores psicológicos con frecuencia modifican la función sexual femenina.

**Efecto de retroalimentación negativa de los estrógenos y la progesterona para disminuir la secreción de LH y FSH**

Los estrógenos en cantidades pequeñas ejercen un poderoso efecto inhibitor de la producción de LH y de FSH. Además, cuando existe progesterona, el efecto inhibitor de los estrógenos se multiplica, a pesar de que la progesterona por sí misma tiene poco efecto (fig. 81-10).

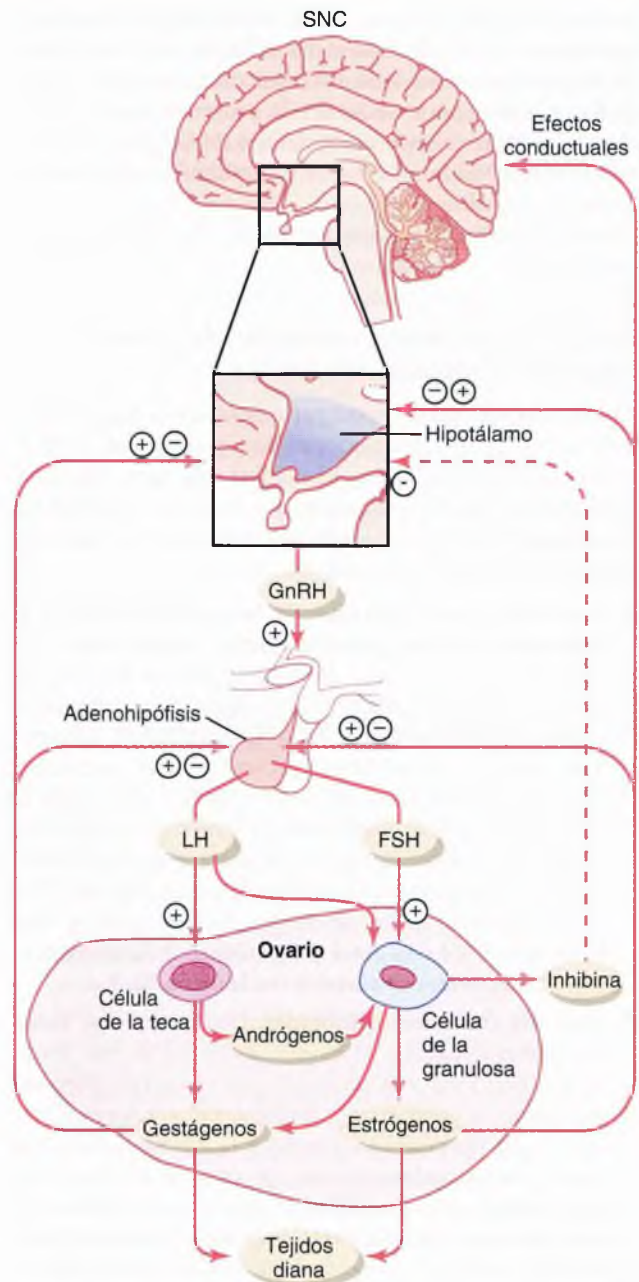
Estos efectos de retroalimentación parecen operar sobre todo de forma directa sobre la adenohipófisis y en menor medida sobre el hipotálamo, para disminuir la secreción de GnRH, alterando en especial la frecuencia de los pulsos de GnRH.

**La inhibina del cuerpo lúteo inhibe la secreción de FSH y LH.** Además de los efectos de retroalimentación de los estrógenos y la progesterona, parece que intervienen otras hormonas, sobre todo la *inhibina*, secretada junto con las hormonas esteroideas sexuales por las células de la granulosa del cuerpo lúteo ovárico, de la misma forma que las células de Sertoli la secretan en los testículos del varón (v. fig. 81-10). Esta hormona tiene el mismo efecto en la mujer que en el varón, inhibiendo la secreción de FSH por la adenohipófisis y en menor medida la de LH. Por tanto, se cree que la inhibina puede tener una importancia especial en relación con la disminución de la secreción de FSH y de LH al final del ciclo mensual sexual femenino.

**Efecto de retroalimentación positiva del estrógeno antes de la ovulación: el pico preovulatorio de LH**

Por razones no del todo conocidas, la adenohipófisis secreta cantidades mucho mayores de LH durante 1 o 2 días a partir de las 24 a 48 h previas a la ovulación. Este efecto se ilustra en la figura 81-3, en la que se muestra también un pico preovulatorio de FSH mucho menor.

Se ha demostrado experimentalmente que la infusión de estrógenos en una mujer por encima de un valor crítico durante 2 a 3 días en la última parte de la primera mitad del ciclo ovárico provoca un crecimiento acelerado de los folículos, así como un rápido aumento de la secreción de estrógenos ováricos. Durante este período, la secreción de FSH y de LH por la adenohipófisis sufre primero una ligera disminución. Después, la secreción de LH aumenta de forma



**Figura 81-10** Regulación de retroalimentación del eje hipotálamo-hipofisario-ovárico en las mujeres. Los efectos de estimulación se muestran con el signo ⊕, y los efectos inhibitorios de retroalimentación negativa, con el signo ⊖. Los estrógenos y los gestágenos ejercen efectos de retroalimentación negativos y positivos en la adenohipófisis y el hipotálamo según la fase del ciclo ovárico. La inhibina tiene un efecto de retroalimentación negativo en la adenohipófisis. FSH, hormona foliculoestimulante; GnRH, hormona de liberación de gonadotropina; LH, hormona luteinizante.

brusca entre seis y ocho veces y la de FSH, unas dos veces. Este rápido incremento de la secreción de LH produce la ovulación.

Se desconoce la causa de este brusco pico de secreción de LH, aunque se han propuesto las siguientes explicaciones: 1) se ha defendido que, en este momento del ciclo, los estrógenos ejercen un *efecto de retroalimentación positiva* peculiar que estimula la secreción hipofisaria de LH y en menor medida de FSH (v. fig. 81-10); este fenómeno contrasta

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mucho con el efecto de retroalimentación negativa que ocurre durante el resto del ciclo mensual femenino; 2) las células de la granulosa de los folículos comienzan a secretar cantidades pequeñas pero crecientes de progesterona alrededor de un día antes del pico preovulatorio de LH y se ha sugerido que este podría ser el factor que estimulara el exceso de secreción de LH.

Sin el pico preovulatorio normal de LH, la ovulación no tiene lugar.

### Oscilación por retroalimentación del sistema hipotalámico-hipofisario-ovárico

Ahora, tras exponer la mayor parte de la información conocida acerca de las interrelaciones de los diferentes componentes del sistema hormonal femenino, hay que explicar la oscilación de retroalimentación que controla el ritmo del ciclo sexual femenino y que parece operar según la siguiente secuencia de tres acontecimientos.

**1. Secreción postovulatoria de hormonas ováricas y depresión de las gonadotropinas hipofisarias.** La parte del ciclo más fácil de explicar son los fenómenos que se producen durante la fase postovulatoria, entre la ovulación y el comienzo de la menstruación. Durante este tiempo, el cuerpo lúteo secreta grandes cantidades tanto de progesterona como de estrógenos, además de la hormona inhibina. Todas estas hormonas combinadas ejercen una retroalimentación negativa sobre la adenohipófisis y el hipotálamo e inhiben la producción de FSH y LH, haciendo que alcancen sus concentraciones más bajas unos 3 a 4 días antes del comienzo de la menstruación. Estos efectos se muestran en la figura 81-3.

**2. Fase del crecimiento folicular.** Dos o tres días antes de la menstruación, el cuerpo lúteo inicia una involución casi total y la secreción por el cuerpo lúteo de estrógeno, progesterona e inhibina cae a valores mínimos. Esto libera al hipotálamo y la adenohipófisis del efecto de retroalimentación de estas hormonas. Un día después, aproximadamente casi en el momento en que comienza la menstruación, la secreción hipofisaria de FSH comienza a crecer de nuevo, elevándose hasta dos veces; luego, varios días después del comienzo de la menstruación, también se incrementa algo la secreción de LH. Estas hormonas inician el nuevo crecimiento folicular y el aumento progresivo de la secreción de estrógenos, alcanzándose un máximo de secreción estrogénica hacia los 12,5 a 13 días después del comienzo del nuevo ciclo menstrual.

Durante los primeros 11 a 12 días de este crecimiento folicular, los índices de secreción hipofisaria de las gonadotropinas FSH y LH experimentan una ligera disminución debida al efecto de retroalimentación negativa, ejercido sobre todo por los estrógenos, sobre la adenohipófisis. Después se produce un notable aumento repentino de la secreción de LH y, en menor medida, de FSH. Este es el pico preovulatorio de LH y FSH, que va seguido de la ovulación.

**3. El pico preovulatorio de LH y FSH provoca la ovulación.** Transcurridos 11,5 a 12 días desde el comienzo de

la menstruación, el descenso progresivo de la secreción de FSH y LH cesa de manera brusca. Se cree que las altas concentraciones de estrógenos en este momento (o el comienzo de la secreción de progesterona por los folículos) poseen un efecto estimulador por retroalimentación positiva sobre la adenohipófisis, como se explicó antes, que provoca un impresionante pico de secreción de LH y en menor medida de FSH. Sea cual sea la causa de este pico preovulatorio de LH y FSH, el marcado exceso de LH induce la ovulación y el posterior desarrollo del cuerpo lúteo y su secreción. Así comienza un nuevo ciclo hormonal hasta la siguiente ovulación.

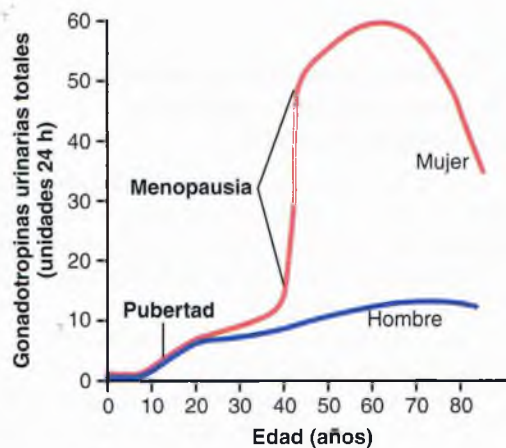
### Ciclos anovulatorios: los ciclos sexuales en la pubertad

Si el pico preovulatorio de la LH no alcanza la magnitud suficiente, no habrá ovulación y entonces se dice que el ciclo es «anovulatorio». Persisten las variaciones cíclicas del ciclo sexual, pero con las siguientes modificaciones: primero, la falta de ovulación hace que no se desarrolle el cuerpo lúteo, por lo cual apenas existe secreción de progesterona en la última parte del ciclo. Segundo, el ciclo se acorta varios días, pero el ritmo continúa. Por tanto, es probable que la progesterona no sea necesaria para mantener el ciclo, aunque pueda modificar su ritmo.

Los ciclos anovulatorios son habituales durante unos pocos ciclos al inicio de la pubertad, así como unos meses o unos años antes de la menopausia, probablemente porque en esas épocas el pico de la LH no es suficiente para producir la ovulación.

### Pubertad y menarquia

*Pubertad* significa el comienzo de la vida sexual adulta y *menarquia*, el inicio de la menstruación. El período de la pubertad se produce por un aumento gradual de la secreción de hormonas gonadótropas por la hipófisis, que comienza alrededor del octavo año de vida, como muestra la figura 81-11, y que suele culminar con el inicio de la menstruación entre los 11 y los 16 años (por término medio, a los 13 años).



**Figura 81-11** Índices totales de secreción de hormonas gonadótropas a lo largo de la vida sexual de la mujer y el varón. Se observa un incremento especialmente brusco de las hormonas gonadótropas en la mujer después de la menopausia.



En la mujer, como en el varón, la hipófisis y los ovarios infantiles son capaces de un funcionamiento pleno bajo los efectos de la estimulación adecuada. Sin embargo, al igual que ocurre en el varón y por razones que se desconocen, el hipotálamo no secreta cantidades significativas de GnRH durante la niñez. Estudios experimentales han demostrado que el hipotálamo es capaz por sí mismo de secretar esta hormona, pero falta la señal adecuada procedente de alguna otra zona del encéfalo que desencadene esta secreción. Por tanto, en la actualidad se cree que el comienzo de la pubertad se debe al inicio de algún proceso de maduración que tiene lugar en otro lugar del encéfalo, quizá en alguna área del sistema límbico.

La figura 81-12 muestra: 1) el ritmo creciente de secreción de estrógenos en la pubertad; 2) las variaciones cíclicas durante los ciclos sexuales mensuales; 3) el posterior aumento de la secreción estrogénica durante los primeros años de la vida reproductora; 4) el declive progresivo de la secreción de estrógenos hacia el final de la vida fértil, y, por último, 5) una secreción de estrógenos y de progesterona prácticamente nula tras la menopausia.

## Menopausia

Entre los 40 y los 50 años, los ciclos sexuales suelen hacerse irregulares y en muchos de ellos no se produce ovulación. Transcurridos algunos meses o años, los ciclos cesan, como se muestra en la figura 81-12. Este período durante el cual los ciclos cesan y las hormonas sexuales femeninas disminuyen casi hasta cero se denomina *menopausia*.

La causa de la menopausia es el «agotamiento» de los ovarios. A lo largo de toda la vida reproductora de la mujer, unos 400 folículos primordiales crecen para formar folículos vesiculares y ovular, mientras que cientos de miles de ovocitos degeneran. A la edad aproximada de 45 años sólo quedan unos pocos folículos primordiales capaces de responder a la estimulación de la FSH y la LH y, como se muestra en la figura 81-12, la producción de estrógenos por el ovario decrece a medida que el número de folículos primordiales se aproxima a cero. Cuando la producción de estrógenos desciende por debajo de un valor crítico, los estrógenos ya no pueden inhibir la producción de las gonadotropinas FSH y LH. Por el contrario, como aparece en la figura 81-11, la FSH y la LH (principalmente la FSH) se producen tras la meno-

pausa en grandes cantidades y de forma continua, pero, a medida que se atresian los folículos primordiales aún existentes, la producción ovárica de estrógenos cae casi a cero.

En el momento de la menopausia, la mujer debe reajustar su vida, pasando de una situación en que ha estado sometida a una estimulación fisiológica por la producción de estrógenos y progesterona a otra desprovista de estas hormonas. Es frecuente que la pérdida de los estrógenos provoque notables alteraciones fisiológicas en la función del organismo, como: 1) «sofocos», caracterizados por una rubefacción extrema de la piel; 2) sensaciones psicológicas de disnea; 3) irritabilidad; 4) fatiga; 5) ansiedad, y 6) disminución de la resistencia y de la calcificación de los huesos de todo el cuerpo. Aproximadamente en el 15% de las mujeres, estos síntomas tienen la magnitud suficiente como para justificar un tratamiento. Si el tratamiento psicológico y el asesoramiento no bastan, la administración diaria de un estrógeno en pequeñas cantidades hará que cesen los síntomas y, reduciendo gradualmente la dosis, es probable que la mujer posmenopáusica evite los síntomas graves.

## Anomalías de la secreción por los ovarios

**Hipogonadismo:** reducción de la secreción en los ovarios. Una secreción ovárica inferior a la normal puede ser consecuencia de unos ovarios malformados, de la falta de ovarios o de que exista una alteración genética de los ovarios que se traduzca en una secreción anómala de hormonas por falta de enzimas en las células secretoras. Cuando faltan los ovarios desde el nacimiento o cuando dejan de funcionar antes de la pubertad, se produce el *hipogonadismo femenino*. En este trastorno, los caracteres sexuales secundarios habituales no aparecen y los órganos sexuales quedan en estado infantil. Muy característico de este trastorno es el crecimiento prolongado de los huesos largos, porque las epífisis no se fusionan con las diáfisis de estos huesos a una edad tan temprana como en la adolescente normal. En consecuencia, la mujer eunuca es casi tan alta o incluso algo más alta que su homólogo masculino con un sustrato genético similar.

Cuando se extirpan los ovarios de una mujer plenamente desarrollada, los órganos sexuales regresan hasta cierto punto, de forma que el útero adquiere un tamaño casi infantil, la vagina se hace más pequeña y el epitelio vaginal se adelgaza y se lesiona con facilidad. Las mamas se atrofian y se vuelven péndulas y el vello pubiano se hace más fino. Estos mismos cambios ocurren en las mujeres tras la menopausia.

**Irregularidad menstrual y amenorrea causadas por hipogonadismo.** Como se expuso antes al hablar de la menopausia, la cantidad de estrógenos producidos por los ovarios debe elevarse por encima de un valor crítico para que puedan ocurrir los ciclos sexuales rítmicos. En consecuencia, en el hipogonadismo o cuando las gónadas secretan pequeñas cantidades de estrógenos a causa de otros factores, como en el *hipotiroidismo*, el ciclo ovárico no suele ser normal. Por el contrario, pueden transcurrir varios meses entre los períodos menstruales, o la menstruación puede cesar (amenorrea). Los ciclos ováricos prolongados se asocian a menudo al fracaso de la ovulación, quizá por la insuficiente secreción de LH en el momento del pico preovulatorio, necesario para la ovulación.

**Hipersecreción de los ovarios.** La hipersecreción extrema de hormonas ováricas es un trastorno raro, ya que la secreción excesiva de estrógenos induce una reducción inmediata de las

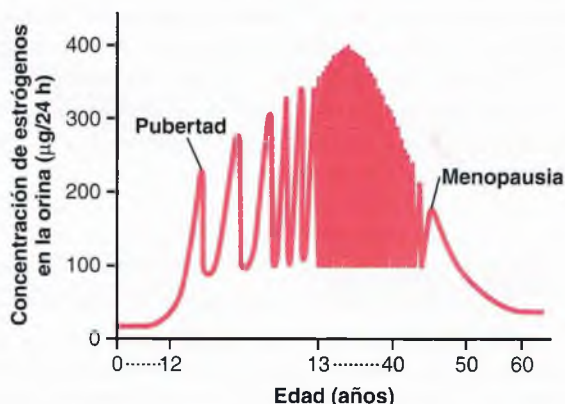


Figura 81-12 Secreción de estrógenos durante la vida sexual de la mujer.



gonadotropinas hipofisarias, lo que, a su vez, limita la producción de hormonas ováricas. Por tanto, la hipersecreción de hormonas feminizantes sólo suele detectarse cuando existe un tumor feminizante.

En el ovario pueden desarrollarse los raros tumores de células de la granulosa, más frecuentes después de la menopausia que antes de ella. Estos tumores secretan grandes cantidades de estrógenos, que provocan los efectos estrogénicos habituales, como la hipertrofia del endometrio uterino y el sangrado irregular por este endometrio. De hecho, la metrorragia es a menudo la primera y única señal de que existe un tumor de este tipo.

## Acto sexual femenino

**Estimulación del acto sexual femenino.** Como en el caso del acto sexual masculino, el éxito de la realización del acto sexual femenino depende tanto de la estimulación psicológica como de la estimulación sexual local.

También, al igual que en varón, los pensamientos eróticos pueden provocar el deseo sexual en la mujer, lo que supone una ayuda notable para la realización del acto sexual femenino. Este deseo depende del impulso psicológico y fisiológico, aunque el deseo sexual aumenta en proporción con el grado de secreción de hormonas sexuales. El deseo también varía según el ciclo sexual, alcanzando un máximo cuando se aproxima la ovulación, lo que podría deberse a la elevada secreción de estrógenos durante el período preovulatorio.

La estimulación sexual local de la mujer es más o menos igual que la del varón, pues el masaje y otros tipos de estimulación de la vulva, la vagina y otras regiones del periné crean sensaciones sexuales. El glándulo del clítoris es especialmente sensible para la iniciación de las sensaciones sexuales.

Como en el varón, las sensaciones sexuales se transmiten a los segmentos sacros de la médula espinal a través del nervio pudendo y del plexo sacro. Una vez que estas señales han penetrado en la médula espinal, se transmiten al cerebro. También los reflejos locales integrados en la médula espinal sacra y lumbar son, al menos en parte, responsables de algunas reacciones de los órganos sexuales femeninos.

**Erección y lubricación femeninas.** En torno al introito y extendiéndose hacia el clítoris, existe un tejido eréctil casi idéntico al tejido eréctil del pene. Este tejido eréctil, como el peniano, está controlado por nervios parasimpáticos que se dirigen, a través de los nervios erectores, desde el plexo sacro a los genitales externos. En las primeras fases de la estimulación sexual, señales parasimpáticas dilatan las arterias de los tejidos eréctiles, quizá como resultado de la liberación de acetilcolina, óxido nítrico y péptido intestinal vasoactivo (VIP) en las terminaciones nerviosas. Esto permite una rápida acumulación de sangre en el tejido eréctil, de forma que el introito se tensa en torno al pene; esto, a su vez, ayuda mucho al varón a lograr la estimulación sexual suficiente para que se produzca la eyaculación.

Las señales parasimpáticas también se dirigen a las glándulas de Bartolino, situadas bajo los labios menores, para provocar la secreción de moco inmediatamente por dentro del introito. Este moco es el responsable de buena parte de la lubricación durante el coito, aunque también el epitelio vaginal secreta moco en gran cantidad y otra pequeña parte

procede de las glándulas uretrales masculinas. La lubricación es necesaria durante el coito para que se establezca una sensación satisfactoria de masaje, en lugar de una sensación de irritación, que se puede producir cuando la vagina está seca. La sensación de masaje es el estímulo óptimo para provocar los reflejos pertinentes que culminan en el clímax masculino y femenino.

**Orgasmo femenino.** Cuando la estimulación sexual local alcanza una intensidad máxima y, sobre todo, cuando señales cerebrales adecuadas de condicionamiento psicológico apoyan a las sensaciones locales, se inician los reflejos que producen el orgasmo femenino, llamado también *clímax femenino*. El orgasmo femenino es análogo a la emisión y la eyaculación del varón y quizá ayude a promover la fecundación del óvulo. De hecho, se sabe que la mujer es ligeramente más fértil cuando es inseminada por un coito normal que con métodos artificiales, lo que indica una importante función del orgasmo femenino. Las posibles razones de ello son las siguientes.

Primero, durante el orgasmo, los músculos perineales de la mujer se contraen rítmicamente, lo que se debe a reflejos de la médula espinal similares a los que causan la eyaculación en el varón. Es posible que estos mismos reflejos aumenten la motilidad del útero y de las trompas de Falopio durante el orgasmo, favoreciendo así el transporte de los espermatozoides en sentido ascendente, a través del útero y hacia el óvulo; sin embargo, se dispone de escasa información a este respecto. Además, parece que el orgasmo produce una dilatación del canal cervical durante un período de hasta 30 min, lo que facilita el ascenso de los espermatozoides.

Segundo, en muchos animales inferiores, la cópula hace que la neurohipófisis secrete oxitocina; este efecto, en el que es probable intervengan los núcleos amigdalinos, se propaga después a la hipófisis a través del hipotálamo. A su vez, la oxitocina produce un aumento de las contracciones rítmicas del útero, que se ha postulado favorecería el transporte rápido de los espermatozoides. En la vaca se ha demostrado que algunos espermatozoides recorren toda la longitud de la trompa de Falopio en unos 5 min, una velocidad por lo menos 10 veces superior que la que podrían lograr los movimientos natatorios de los propios espermatozoides por sí solos. Se desconoce si este efecto también ocurre en la mujer.

Además de los posibles efectos del orgasmo sobre la fecundación, las intensas sensaciones sexuales que se desarrollan durante el orgasmo también se dirigen al cerebro y producen una intensa tensión muscular en todo el cuerpo. Tras la culminación del acto sexual, este efecto da paso, en los minutos siguientes, a una sensación de satisfacción caracterizada por una plácida relajación, un proceso denominado *resolución*.

## Fertilidad femenina

**Período fértil de cada ciclo sexual.** Es probable que, tras la expulsión del óvulo del ovario, este no permanezca viable y capaz de ser fecundado más de 24 h. Por tanto, para que se produzca la fecundación, los espermatozoides deben estar disponibles poco tiempo después de la ovulación. Por otra parte, algunos



espermatozoides se mantienen fértiles en el aparato reproductor femenino hasta 5 días, por lo que, para que tenga lugar la fecundación, el coito debe producirse en algún momento entre 4 y 5 días antes de la ovulación y hasta unas pocas horas después de esta. Por ello, el período de fertilidad femenina durante cada ciclo sexual es corto (unos 4 a 5 días).

**Método rítmico de anticoncepción.** Uno de los métodos de anticoncepción más practicados consiste en evitar el coito en el período próximo a la ovulación. La dificultad de este método estriba en la imposibilidad de predecir el momento exacto de la ovulación. Sin embargo, el intervalo entre la ovulación y el comienzo de la siguiente menstruación es casi siempre de 13 a 15 días. Por tanto, si el ciclo menstrual es regular y tiene una periodicidad exacta de 28 días, la ovulación se producirá habitualmente dentro del día anterior y siguiente al día 14.º del ciclo. Si, por el contrario, la periodicidad del ciclo es de 40 días, la ovulación se producirá dentro del día anterior y el día siguiente del día 26.º del mismo. Por último, si la periodicidad del ciclo es de 21 días, la ovulación ocurrirá 1 día antes o después del 7.º día del mismo. Por tanto, suele decirse que, evitando el coito durante cuatro días antes del día calculado de la ovulación y 3 después, se evitará la concepción. No obstante, este método de anticoncepción sólo se puede utilizar cuando la periodicidad del ciclo menstrual es regular. El índice de fallo de este método de anticoncepción, que deriva en embarazos no deseados, puede ser de hasta el 20-25% al año.

**Supresión hormonal de la fertilidad: la «píldora».** Desde hace mucho tiempo se sabe que la administración de estrógenos o progesterona en cantidades adecuadas durante la primera mitad del ciclo mensual femenino permite inhibir la ovulación. La razón de ello es que la administración adecuada de cualquiera de esas hormonas previene el pico preovulatorio de secreción de LH por la hipófisis, que, como se recordará, es esencial para provocar la ovulación.

No se conoce del todo la razón por la cual la administración de estrógenos o de progesterona evita el pico preovulatorio de secreción de LH. Sin embargo, los estudios experimentales indican que, inmediatamente antes del pico, podría producirse una depresión repentina de la secreción de estrógenos por los folículos ováricos y que esta podría ser la señal necesaria para causar el posterior efecto de retroalimentación sobre la adenohipófisis que provoca el pico de secreción de LH. La administración de hormonas sexuales (estrógenos o progesterona) evitaría la depresión inicial de las hormonas ováricas que quizá sea la señal de inicio de la ovulación.

El reto del diseño de los métodos de supresión hormonal de la ovulación ha consistido en desarrollar combinaciones adecuadas de estrógenos y gestágenos que supriman la ovulación pero que no provoquen los efectos adversos de estas dos hormonas. Por ejemplo, demasiada cantidad de cualquiera de ellas puede originar patrones anormales de hemorragia menstrual. Sin embargo, el uso de ciertos gestágenos sintéticos en lugar de progesterona, especialmente de los 19-noresteroides, junto con pequeñas cantidades de estrógenos, suele impedir la ovulación y consigue un patrón casi normal de menstruación. Por tanto, casi todas las «píldoras» de control de la fertilidad consisten en alguna combinación de estrógenos sintéticos y gestágenos sintéticos. La principal razón para utilizar estrógenos sintéticos y gestágenos sintéticos es que el hígado destruye casi por completo las hormonas naturales poco tiempo después de su absorción en el tubo digestivo y su paso a la circulación portal. Sin embargo, muchas de las hormonas sintéticas pueden resistir la tendencia destructora del hígado, permitiendo así la administración por vía oral.

Dos de los estrógenos sintéticos más utilizados son el *etilnilo estradiol* y el *mestranol*. Entre los gestágenos más comunes

figuran la *noretindrona*, el *noretinodrel*, el *etinodiol* y el *norgestrel*. Esta medicación se inicia en las primeras fases del ciclo mensual y se continúa más allá del momento en que, en condiciones normales, se habría producido la ovulación. Después se suspende, para permitir que ocurra la menstruación y se inicie un nuevo ciclo.

El índice de fallo, que deriva en embarazos no deseados, para la supresión hormonal de la fecundidad con diversas formas de «píldoras», se sitúa en torno al 8-9% al año.

**Situaciones anómalas que producen esterilidad femenina.** Alrededor de un 5 a un 10% de las mujeres son estériles. A veces no se descubren anomalías en los órganos genitales femeninos, en cuyo caso cabe suponer que la infertilidad se debe a una función fisiológica anormal del aparato genital o a un desarrollo genético anormal de los propios óvulos.

La causa más frecuente de esterilidad femenina sea, con diferencia, la falta de ovulación. Esta puede deberse a una hiposecreción de hormonas gonadótropas, en cuyo caso la intensidad de los estímulos hormonales es simplemente insuficiente para provocar la ovulación, o a que los ovarios son anormales y no permiten la ovulación. Por ejemplo, en ocasiones, los ovarios tienen cápsulas gruesas que dificultan la expulsión del óvulo.

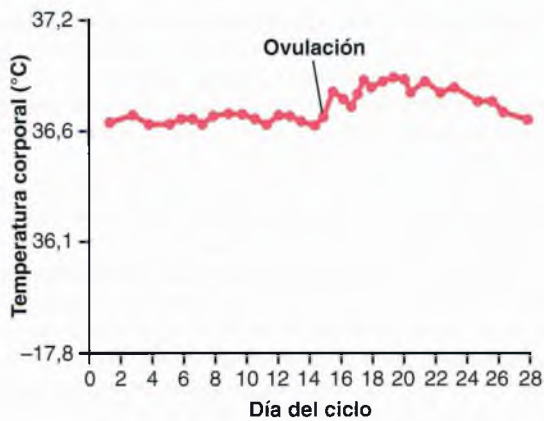
Debido a la elevada incidencia de anovulación en las mujeres estériles, a menudo se utilizan métodos especiales para establecer si hay o no ovulaciones. Todos estos métodos se basan en los efectos de la progesterona sobre el organismo, pues el aumento normal de la secreción de progesterona de la segunda mitad del ciclo no suele ocurrir en los que son anovulatorios. En ausencia de efectos de la progesterona, puede suponerse que el ciclo es anovulatorio.

Una de estas pruebas consiste simplemente en analizar la orina buscando un aumento del pregnandiol, el producto final del metabolismo de la progesterona, durante la segunda mitad del ciclo sexual. Su falta indica que la ovulación ha fracasado. Otra prueba frecuente es el registro de la temperatura corporal de la mujer durante todo el ciclo. La secreción de progesterona durante la segunda mitad del ciclo eleva la temperatura corporal 0,5°C aproximadamente y este aumento de la temperatura se produce de forma brusca en el momento de la ovulación. En la figura 81-13 se muestra una gráfica de temperatura en la que aparece el momento de la ovulación.

La ausencia de ovulación provocada por hiposecreción de gonadotropinas hipofisarias puede tratarse a veces mediante la administración, en los momentos oportunos, de *gonadotropina coriónica humana*, una hormona (descrita en el capítulo 82) que se extrae de la placenta humana. Esta hormona, aunque secretada por la placenta, tiene efectos casi idénticos a los de la LH y por tanto es un potente estimulador de la ovulación. Sin embargo, su uso excesivo puede producir la ovulación simultánea de muchos folículos y dar lugar a embarazos múltiples, un efecto que ha provocado gestaciones de hasta ocho fetos (que en muchos casos nacen muertos) en mujeres tratadas con esta hormona por infertilidad.

Una de las causas más frecuentes de esterilidad femenina es la *endometriosis*, un trastorno frecuente en el que tejido endometrial casi idéntico al endometrio uterino crece e incluso menstrua en el interior de la cavidad pélvica que rodea al útero, las trompas de Falopio y los ovarios. La endometriosis provoca fibrosis en toda la pelvis y esta fibrosis aprisiona a veces a los ovarios de tal manera que el óvulo no puede ser liberado a la cavidad abdominal. También es frecuente que la endometriosis ocluya las trompas de Falopio, bien el extremo de las fimbrias, bien otras zonas de su trayecto.

Otra causa frecuente de infertilidad femenina es la *salpingitis*, es decir, la *inflamación de las trompas de Falopio*; este proceso causa fibrosis de las trompas y la consiguiente obstrucción. En el pasado, esta inflamación era extremadamente frecuente como



**Figura 81-13** Elevación de la temperatura corporal inmediatamente después de la ovulación.

consecuencia de infecciones gonocócicas, pero con los tratamientos modernos se está convirtiendo en una causa de infertilidad femenina de menor prevalencia.

Una causa más de infertilidad femenina es la secreción de moco anómalo por el cuello uterino. En condiciones normales, en el momento de la ovulación, el ambiente hormonal estrogénico induce la secreción de un moco poco denso de unas características especiales que permiten la rápida movilidad de los espermatozoides y que, de hecho, guía a los espermatozoides a lo largo de «filamentos» mucosos. Las anomalías del propio cuello uterino, como las infecciones larvadas o la inflamación, o la estimulación hormonal anormal del cuello uterino, pueden formar un tapón de moco viscoso que impida la fecundación.

## Bibliografía

- Barton M, Meyer MR: Postmenopausal hypertension: mechanisms and therapy, *Hypertension* 54:11, 2009.
- Beral V, Banks E, Reeves G: Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy, *Lancet* 360:942, 2002.
- Blaustein JD: Progesterone and progestin receptors in the brain: the neglected ones, *Endocrinology* 149:2737, 2008.
- Bulun SE: Endometriosis, *N Engl J Med* 360:268, 2009.
- Compston JE: Sex steroids and bone, *Physiol Rev* 81:419, 2001.
- de la Iglesia HO, Schwartz WJ: Minireview: timely ovulation: circadian regulation of the female hypothalamo-pituitary-gonadal axis, *Endocrinology* 147:1148, 2006.
- Federman DD: The biology of human sex differences, *N Engl J Med* 354:1507, 2006.
- Grady D: Clinical practice. Management of menopausal symptoms, *N Engl J Med* 355:2338, 2006.
- Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, et al: Production and actions of estrogens, *N Engl J Med* 346:340, 2002.
- Hamilton-Fairley D, Taylor A: Anovulation, *BMJ* 327:546, 2003.
- Heldring N, Pike A, Andersson S, et al: Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets, *Physiol Rev* 87:905, 2007.
- Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, et al: Endocrine regulation of menstruation, *Endocr Rev* 27:17, 2006.
- Moriarty K, Kim KH, Bender JR: Minireview: estrogen receptor-mediated rapid signaling, *Endocrinology* 147:5557, 2006.
- Nadal A, Diaz M, Valverde MA: The estrogen trinity: membrane, cytosolic, and nuclear effects, *News Physiol Sci* 16:251, 2001.
- Nelson HD: Menopause, *Lancet* 371:760, 2008.
- Nilsson S, Makela S, Treuter E, et al: Mechanisms of estrogen action, *Physiol Rev* 81:1535, 2001.
- Niswender GD, Juengel JL, Silva PJ, et al: Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum, *Physiol Rev* 80:1, 2000.
- Petitti DB: Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med* 349:1443, 2003.
- Riggs BL: The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption, *J Clin Invest* 106:1203, 2000.
- Santen RJ, Brodie H, Simpson ER, et al: History of aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target, *Endocr Rev* 30:343, 2009.
- Smith S, Pfeifer SM, Collins JA: Diagnosis and management of female infertility, *JAMA* 290:1767, 2003.
- Stocco C, Telleria C, Gibori G: The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression, *Endocr Rev* 28:117, 2007.
- Toran-Allerand CD: A plethora of estrogen receptors in the brain: where will it end? *Endocrinology* 145:1069, 2004.
- Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D: Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity, *Physiol Rev* 82:923, 2002.
- Xing D, Nozell S, Chen YF, et al: Estrogen and mechanisms of vascular protection, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29:289, 2009.



## Embarazo y lactancia



En los capítulos 80 y 81 se describieron las funciones sexuales del varón y la mujer hasta el momento de la fecundación del óvulo. Cuando ocurre la fecundación se produce una nueva secuencia de

fenómenos llamada *gestación* o *embarazo* y el óvulo fecundado completa su desarrollo y forma un feto a término. Lo que se pretende en este capítulo es describir las primeras etapas del desarrollo del óvulo después de su fecundación y, a continuación, estudiar la fisiología del embarazo. En el capítulo 83 se exponen algunos problemas especiales sobre la fisiología del feto y de la primera infancia.

### Maduración y fecundación del óvulo

Mientras está localizado en el ovario, el óvulo permanece en la fase de *ovocito primario*. Poco antes de salir del folículo ovárico, su núcleo se divide por meiosis y se forma el *primer corpúsculo polar*, que se expulsa. De este modo, el ovocito primario se convierte en *ovocito secundario* y, en el curso de este proceso, cada uno de los 23 pares de cromosomas pierde una de las copias, que pasan a formar parte del *corpúsculo polar* expulsado. De este modo, el ovocito secundario conserva solamente 23 cromosomas *no emparejados*. En ese momento, el óvulo, que permanece todavía en la fase de ovocito secundario, penetra en la cavidad abdominal. Después, casi de manera inmediata, se introduce a través de las fimbrias tubáricas en el extremo de una de las trompas de Falopio.

**Entrada del óvulo en la trompa de Falopio (oviducto).** Cuando se produce la ovulación, el óvulo, acompañado de un centenar o más de células de la granulosa unidas a él y que forman la *corona radiada*, es expulsado directamente a la cavidad peritoneal, debiendo entonces penetrar en una de las trompas de Falopio (también llamadas oviductos) para llegar hasta la cavidad del útero. Los extremos de cada trompa de Falopio, con sus fimbrias, se encuentran en la proximidad de los ovarios. La superficie interna de las fimbrias está tapizada por un epitelio ciliado cuyos *cilios*, activados por los estrógenos sintetizados por el ovario, barren continuamente en dirección al orificio, u *ostium*, de la trompa de Falopio. Puede

comprobarse que, de hecho, existe un flujo o corriente líquida que poco a poco se desplaza hacia el ostium. Gracias a ello, el óvulo penetra en una de las dos trompas de Falopio.

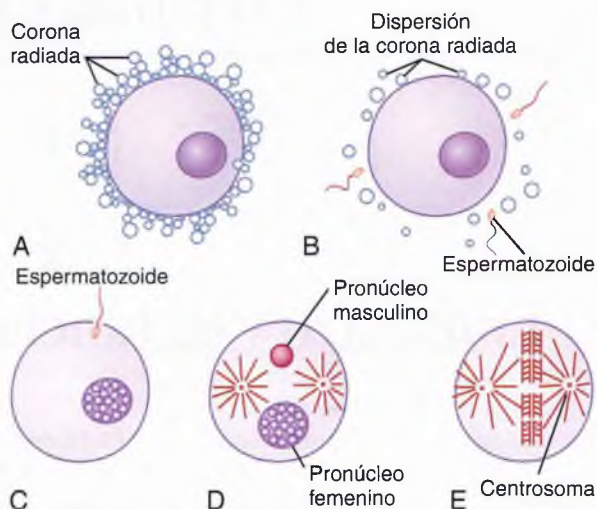
Aunque parecería lógico sospechar que muchos óvulos no consiguen penetrar en las trompas de Falopio, los estudios realizados sobre la concepción sugieren que hasta el 98% de ellos alcanzan la trompa. En efecto, se han registrado casos en los que mujeres con un ovario extirpado en un lado y una trompa extirpada en el lado opuesto han tenido varios hijos y bastante facilidad para quedar embarazadas, demostrando con ello que los óvulos pueden entrar incluso en la trompa de Falopio del lado contrario.

**Fecundación del óvulo.** Después de la eyaculación masculina dentro de la vagina durante el coito, algunos espermatozoides atraviesan el útero en 5 a 10 min y llegan a las *ampollas*, que se encuentran en el extremo ovárico de las trompas de Falopio, gracias a las contracciones del útero y de las trompas, estimuladas por las prostaglandinas existentes en el líquido seminal y por la oxitocina liberada por el lóbulo posterior de la hipófisis y que se produce durante el orgasmo femenino. De casi los 500 millones de espermatozoides depositados en la vagina, sólo unos miles consiguen llegar a la ampolla.

La fecundación del óvulo suele producirse en la ampolla de una trompa poco después de que el óvulo y el espermatozoide penetren en la misma. Antes de que un espermatozoide pueda llegar hasta el óvulo, deberá atravesar las numerosas capas de células de la granulosa adheridas a la superficie del óvulo (*corona radiada*) y además tendrá que adherirse y atravesar la *zona pelúcida* que rodea al óvulo. Los mecanismos utilizados por los espermatozoides para lograr estos fines se explicaron en el capítulo 80.

Cuando el espermatozoide penetra en el óvulo (que está todavía en la fase de ovocito secundario de su desarrollo), este se divide para formar el *óvulo maduro* y expulsar al *segundo corpúsculo polar*. Este óvulo maduro todavía presenta 23 cromosomas en su núcleo (que ahora se conoce como *pronúcleo femenino*). Uno de estos cromosomas es el cromosoma femenino, también denominado *cromosoma X*.

Mientras tanto, el espermatozoide que da lugar a la fecundación también experimenta modificaciones. Al introducirse en el óvulo, su cabeza aumenta de tamaño con rapidez hasta formar un *pronúcleo masculino*, como muestra la figura 82-1D. Después, los 23 cromosomas sin pareja del pronúcleo



**Figura 82-1** Fecundación del óvulo. **A.** Óvulo maduro rodeado por la corona radiada. **B.** Dispersión de la corona radiada. **C.** Penetración del espermatozoide. **D.** Formación de los pronúcleos masculino y femenino. **E.** Reorganización del conjunto completo de cromosomas e inicio de la división del óvulo. (Modificado de Arey LB: *Developmental Anatomy: A Textbook and Laboratory Manual of Embryology*, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1974.)

masculino y los 23 cromosomas sin pareja del pronúcleo femenino se alinean para volver a formar una dotación completa de 46 cromosomas (23 pares) en el *óvulo fecundado* (fig. 82-1E).

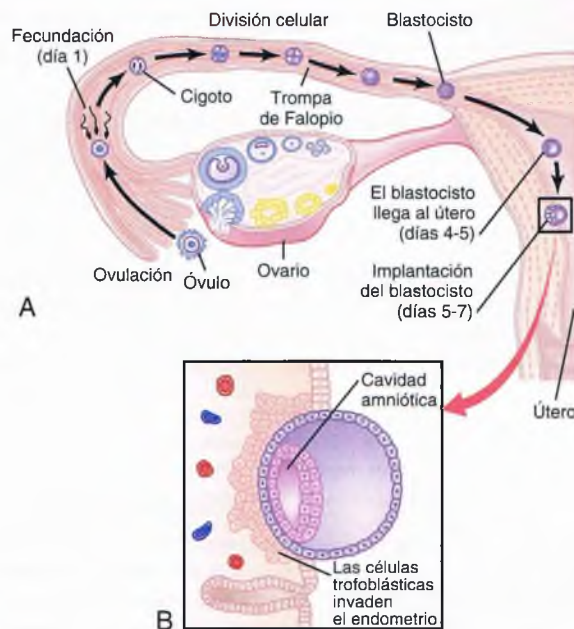
### ¿De qué depende el sexo del nuevo feto?

Tras la formación de los espermatozoides maduros, la mitad de ellos tiene en su genoma un cromosoma X (el cromosoma femenino) y la otra mitad presenta un cromosoma Y (el cromosoma masculino). Por tanto, si un cromosoma X de un espermatozoide se combina con un cromosoma X de un óvulo, dando una combinación XX, el embrión tendrá sexo femenino, tal como se explicó en el capítulo 80. Por otra parte, si el espermatozoide fecundante contiene un cromosoma Y, al unirse al cromosoma X del óvulo se formará la combinación XY y el embrión tendrá el sexo genético masculino.

### Transporte del óvulo fecundado en la trompa de Falopio

Una vez lograda la fecundación, el cigoto recién formado suele tardar de 3 a 5 días en recorrer el resto de la trompa de Falopio y llegar a la cavidad del útero (fig. 82-2). Este recorrido se realiza sobre todo gracias a una débil corriente de líquido en la trompa secretado por el epitelio tubárico, a la que se suma la acción directa de los cilios del epitelio que tapiza la trompa, cuyo barrido se efectúa siempre en dirección al útero. También es posible que las débiles contracciones de la propia trompa de Falopio contribuyan al desplazamiento del óvulo fecundado.

Las trompas de Falopio están revestidas por una superficie rugosa y provista de criptas que dificultan el paso del óvulo fecundado, a pesar de esa corriente líquida. Además, el *istmo* de la trompa (los 2 últimos centímetros antes de su desembocadura en el útero) permanece contraído espasmódicamente durante los 3 primeros días que siguen a la ovulación. Pasado este tiempo, hay un ascenso rápido de la progesterona



**Figura 82-2** **A.** Ovulación, fecundación del óvulo en la trompa de Falopio e implantación del blastocisto en el útero. **B.** Intervención de las células trofoblásticas en la implantación del blastocisto en el endometrio.

secretada por el cuerpo lúteo del ovario que estimula en primer lugar el desarrollo de los receptores de progesterona presentes en las fibras musculares lisas tubáricas y después los activa, ejerciendo un efecto relajante que favorece la penetración del óvulo fecundado en el interior del útero.

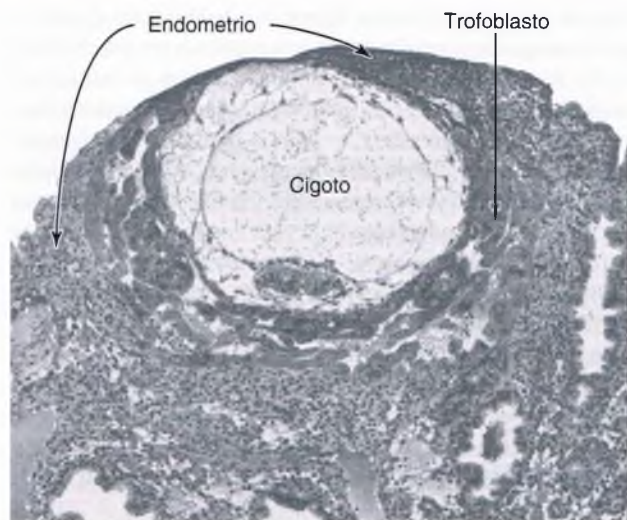
Esta lentitud en el paso del óvulo fecundado por la trompa de Falopio permite que se produzcan varios ciclos de división antes de que ese óvulo, llamado ahora *blastocisto*, constituido por unas 100 células y que sigue dividiéndose, llegue al útero. Durante este intervalo se produce también una copiosa secreción elaborada por las células secretoras tubáricas, destinada a nutrir al blastocisto en desarrollo.

### Implantación del blastocisto en el útero

Una vez en el útero, el blastocisto en desarrollo suele permanecer en la cavidad uterina durante 1 a 3 días más antes de anidar en el endometrio; así pues, en condiciones normales la implantación se produce hacia el 5.º a 7.º días siguientes a la ovulación. Antes de ese anidamiento, el blastocisto se nutre de las secreciones endometriales, denominadas «leche uterina».

La implantación ocurre por acción de las *células trofoblásticas* que se forman alrededor de la superficie del blastocisto. Estas células secretan enzimas proteolíticas que digieren y licúan las células endometriales adyacentes. Parte del líquido y los nutrientes así liberados son trasladados de forma activa por las propias células trofoblásticas hasta el blastocisto, proporcionando todavía más sustento destinado a su crecimiento. En la figura 82-3 se observa un blastocisto humano con un pequeño embrión, implantado en una fase muy precoz. Una vez producida la implantación, las células trofoblásticas y otras células adyacentes (procedentes del blastocisto y del endometrio) proliferan con rapidez para formar la placenta y las distintas membranas de la gestación.





**Figura 82-3** Implantación del embrión humano en su fase inicial, con digestión trofoblástica e invasión del endometrio. (Por cortesía del Dr. Arthur Hertig.)

### Nutrición inicial del embrión

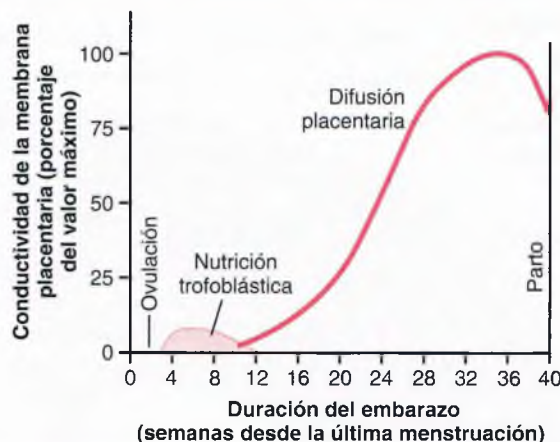
En el capítulo 81 se señaló que la progesterona secretada por el cuerpo lúteo del ovario durante la segunda mitad de cada ciclo sexual mensual tiene un efecto especial sobre el endometrio, al convertir las células del estroma endometrial en grandes células hinchadas que contienen cantidades suplementarias de glucógeno, proteínas, lípidos e incluso de algunos minerales necesarios para el desarrollo del *producto de la concepción* (el embrión y sus partes adyacentes o membranas asociadas). Después, cuando el óvulo fecundado se implanta en el endometrio, la secreción continua de progesterona hace que las células endometriales se hinchen todavía más y acumulen incluso mayor cantidad de nutrientes. Estas células se llaman entonces *células deciduales* y la masa total de esas células recibe el nombre de *decidua*.

A medida que las células trofoblásticas invaden la decidua, digiriéndola y reabsorbiéndola, el embrión utiliza los nutrientes almacenados en ella para llevar a cabo su crecimiento y desarrollo. En la primera semana siguiente a la implantación, este es el único medio de que dispone el embrión para nutrirse y continúa empleándolo para conseguir al menos parte de su nutrición durante 8 semanas, incluso aunque la placenta empiece también a mantener su nutrición del embrión desde alrededor de 16 días después de la fecundación (algo más de 1 semana luego de la implantación). En la figura 82-4 se muestra este período trofoblástico de la nutrición que, paulatinamente, da paso a la nutrición placentaria.

### Función de la placenta

#### Anatomía evolutiva y fisiológica de la placenta

Aunque los cordones trofoblásticos del blastocisto están unidos al útero, los capilares sanguíneos procedentes del sistema vascular del embrión en desarrollo crecen dentro de esos cordones y hacia el 21.º día de la fecundación, la sangre comienza a circular por ellos y a ser bombeada por el corazón del embrión humano. Al mismo



**Figura 82-4** Nutrición del feto. La mayor parte de la nutrición inicial procede de la digestión trofoblástica y absorción de los nutrientes a partir de la decidua endometrial, y básicamente toda la nutrición posterior se debe a la difusión a través de la membrana placentaria.

tiempo, alrededor de los cordones trofoblásticos se forman los *senos sanguíneos*, por donde circula la sangre materna. Las células trofoblásticas emiten números crecientes de proyecciones hasta convertirse en las *vellosidades placentarias*, dentro de las cuales se desarrollan los capilares fetales. Por tanto, las vellosidades que transportan la sangre fetal están rodeadas por los senos que contienen la sangre materna.

En la figura 82-5 se muestra la estructura definitiva de la placenta. Obsérvese que la sangre fetal llega a través de dos *arterias umbilicales*, avanza luego por los capilares de las vellosidades y regresa luego al feto por una sola *vena umbilical*. Al mismo tiempo, el flujo sanguíneo de la gestante, que procede de sus *arterias uterinas*, penetra en los grandes *senos maternos* que rodean las vellosidades y retorna después a ella por las *venas uterinas* maternas. En la parte inferior de la figura 82-5 se observa la relación existente entre la sangre fetal de cada vellosidad placentaria fetal y la sangre materna que rodea las vellosidades en una placenta bien desarrollada.

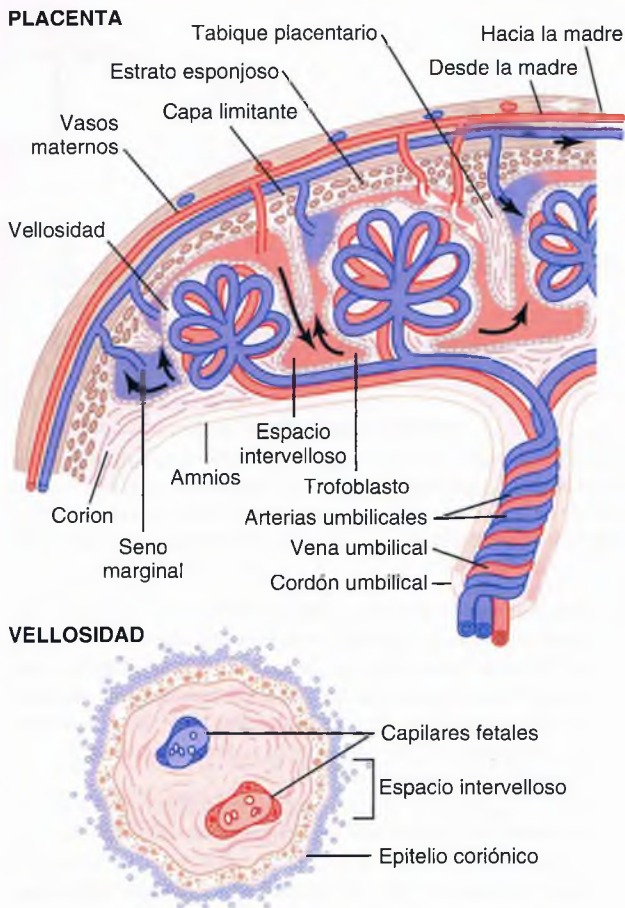
En una placenta madura, la superficie total de las vellosidades mide tan sólo algunos metros cuadrados, mucho menos que la superficie de la membrana pulmonar. Pese a ello, los nutrientes y otras sustancias atraviesan esta membrana placentaria principalmente por difusión y, en gran medida, de la misma manera que se produce la difusión a través de las membranas alveolares del pulmón y de las membranas capilares de otras localizaciones del organismo.

### Permeabilidad placentaria y conductancia por difusión a través de la membrana

La principal función de la placenta radica en lograr la difusión de los productos nutritivos y del oxígeno desde la sangre de la madre hasta la sangre del feto y la difusión de los productos de desecho del feto desde este a la madre.

En los primeros meses del embarazo, la membrana placentaria sigue siendo gruesa porque no está completamente desarrollada. Por tanto, su permeabilidad es escasa. Además, su superficie es también escasa porque su desarrollo también lo es. Por tanto, la conductancia por difusión total es minúscula al principio. En cambio, a medida que el embarazo avanza, la permeabilidad aumenta por adelgazamiento de las capas difusoras de la membrana y porque la superficie llega a ser enorme debido a su mayor crecimiento, alcanzándose así el gran aumento de la difusión placentaria que se observa en la figura 82-4.





**Figura 82-5** Parte superior: organización de la placenta madura. Parte inferior: relación entre la sangre fetal presente en los capilares de las vellosidades y la sangre materna contenida en los espacios intervellosos. (Modificado de Gray H, Goss CM: Anatomy of the Human Body, 25th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1948; y de Arey LB: Developmental Anatomy: A Textbook and Laboratory Manual of Embryology, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1974.)

En raras ocasiones se producen «roturas» o fisuras en la membrana placentaria, que permiten el paso de las células de la sangre fetal a la embarazada o, lo que es aún más raro, que las células de la madre pasen al feto. Por fortuna, es excepcional que grandes cantidades de sangre fetal alcancen la circulación materna a causa de roturas de la membrana placentaria.

**Difusión del oxígeno a través de la membrana placentaria.** A la difusión del oxígeno que atraviesa la placenta pueden aplicarse casi los mismos principios que a la difusión del mismo a través de la membrana pulmonar; estos principios se estudiaron con detalle en el capítulo 39. El oxígeno disuelto en la sangre de los grandes senos maternos llega hasta la sangre fetal por *difusión simple*, gracias a un gradiente de presión existente entre la sangre materna y la sangre fetal. La  $PO_2$  media en la sangre de la madre contenida en los senos maternos es de unos 50 mmHg hacia el final del embarazo y la  $PO_2$  media en la sangre fetal después de su oxigenación en la placenta es de unos 30 mmHg. Por tanto, el gradiente medio de presión para la difusión del oxígeno a través de la membrana placentaria es de aproximadamente 20 mmHg.

Causa cierta sorpresa que el feto sea capaz de obtener oxígeno suficiente para su consumo cuando la sangre fetal que viene de la placenta tiene tan sólo una  $PO_2$  de 30 mmHg. Hay tres razones para explicar cómo la sangre fetal con esa  $PO_2$  tan

baja puede vehicular tanto oxígeno a los tejidos fetales como el que la sangre de la madre transporta hasta sus propios tejidos.

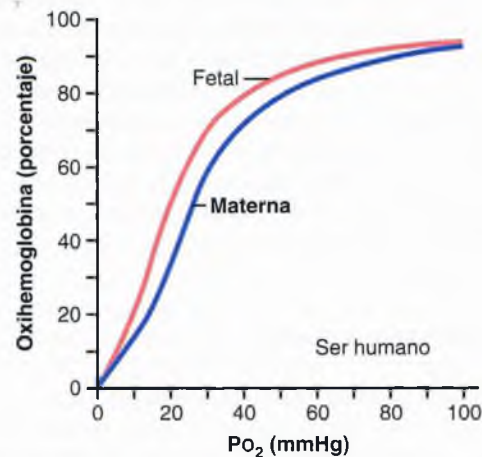
En primer lugar, la hemoglobina del feto es, principalmente, *hemoglobina fetal*, una forma de hemoglobina que el feto sintetiza antes de nacer. En la figura 82-6 se comparan las curvas de disociación del oxígeno de la hemoglobina materna y de la hemoglobina fetal; puede comprobarse que la curva de la hemoglobina fetal está desviada a la izquierda con respecto a la curva de la hemoglobina materna. Esto significa que, con valores bajos de  $PO_2$  en la sangre fetal, la hemoglobina del feto es capaz de transportar del 20 al 50% más oxígeno que la hemoglobina materna.

En segundo lugar, la *concentración de hemoglobina es alrededor del 50% más elevada en la sangre fetal que en la sangre de la madre*, de modo que este es un factor todavía más importante para aumentar la cantidad de oxígeno transportado a los tejidos fetales.

En tercer lugar, el *efecto Bohr*, que se estudió en el capítulo 40 con respecto al intercambio de dióxido de carbono y de oxígeno en los pulmones, es otro mecanismo que incrementa el transporte de oxígeno por la sangre fetal. Es decir, que la hemoglobina puede vehicular más oxígeno cuando la  $PCO_2$  es baja que cuando es alta. La sangre fetal que llega a la placenta lleva grandes cantidades de dióxido de carbono, pero gran parte del mismo difunde desde la sangre fetal a la sangre materna. La pérdida del dióxido de carbono hace que la sangre fetal sea más alcalina, mientras que el aumento del dióxido de carbono de la sangre materna vuelve más ácida a esta.

Estos cambios favorecen la capacidad de combinación de la sangre fetal con el oxígeno, que al mismo tiempo disminuye en la sangre materna. De este modo, facilitan el paso del oxígeno desde la sangre materna a la fetal, al tiempo que su captación aumenta en esta última. Por tanto, la desviación de Bohr actúa en una dirección en la sangre materna y en dirección opuesta en la sangre fetal, dos efectos que hacen que la importancia de la desviación Bohr para el intercambio del oxígeno sea aquí doble de lo que lo es en los pulmones; de ahí el nombre de *doble efecto Bohr*.

Gracias a estos tres mecanismos, el feto puede recibir una cantidad de oxígeno más que suficiente a través de la placenta, pese a que la sangre fetal que sale de la placenta tiene solamente una  $PO_2$  de 30 mmHg.



**Figura 82-6** Curvas de disociación oxígeno-hemoglobina en la sangre materna y fetal, en las que se demuestra que la sangre fetal puede transportar mayor cantidad de oxígeno que la sangre materna para una misma  $PO_2$ . (Tomado de Metcalfe J, Moll W, Bartels H: Gas exchange across the placenta. Fed Proc 23:775, 1964.)



La *capacidad de difusión* total del oxígeno a través de toda la placenta en el embarazo a término es de alrededor de 1,2 ml de oxígeno por minuto por cada mililitro de mercurio de diferencia de presión de oxígeno existente a través de la membrana. Esta cifra puede compararse con ventaja con la que tienen los pulmones en el recién nacido.

**Difusión del dióxido de carbono a través de la membrana placentaria.** El dióxido de carbono se forma de manera continua en los tejidos del feto, al igual que en los tejidos de la madre, y la única manera de que el feto excrete el dióxido de carbono es haciendo que alcance la placenta y pase a la sangre de la madre. La  $PCO_2$  de la sangre fetal es 2-3 mmHg más alta que la de la sangre materna. Este pequeño gradiente de presión del dióxido de carbono a través de la placenta es suficiente para garantizar la difusión adecuada del dióxido de carbono, pues dada la extrema solubilidad del dióxido de carbono en la membrana placentaria, el gas difunde con una rapidez 20 veces mayor que el oxígeno.

**Difusión de las sustancias alimenticias a través de la membrana placentaria.** Hay otros sustratos metabólicos necesarios para el feto que difunden a la sangre fetal de la misma forma que lo hace el oxígeno. Por ejemplo, en las fases avanzadas de la gestación es frecuente que el feto utilice tanta glucosa como la que consume todo el cuerpo de la madre. Para suministrar tal cantidad de glucosa, las células trofoblásticas que revisten las vellosidades placentarias permiten una *difusión facilitada* de la glucosa a través de la membrana placentaria. En consecuencia, la glucosa atraviesa la membrana de células trofoblásticas gracias a la acción de moléculas transportadoras. Incluso así, la concentración de glucosa en la sangre fetal sigue siendo del 20 al 30% inferior a la de la sangre materna.

Gracias a la elevada solubilidad de los ácidos grasos en las membranas celulares, estos compuestos también pasan, aunque más despacio que la glucosa, desde la sangre materna a la sangre fetal, de modo que el feto utiliza preferentemente la glucosa para nutrirse. Además, ciertas sustancias, como los cuerpos cetónicos y los iones potasio, sodio y cloro, difunden con relativa facilidad desde la sangre materna hasta la sangre fetal.

**Excreción de los productos de desecho a través de la membrana placentaria.** Del mismo modo que el dióxido de carbono difunde desde la sangre fetal a la sangre materna, otros productos de desecho formados por el feto pasan también a la sangre de la madre para ser eliminados junto a los

productos de excreción de ella. Estos productos componen, sobre todo, el *nitrógeno no proteico*, como la *urea*, el *ácido úrico* y la *creatinina*. La concentración de urea en la sangre fetal es sólo algo superior a la de la sangre materna porque la urea es muy difusible y atraviesa con facilidad la membrana placentaria. Por otro lado, la creatinina, que es menos difusible, tiene un gradiente de concentración con un porcentaje bastante mayor que el de la sangre de la madre. Por tanto, la excreción de los desechos fetales depende en gran medida, y quizá en su totalidad, de los gradientes de difusión existentes en la membrana placentaria y de su permeabilidad. Como la concentración de los productos de excreción es mayor en la sangre fetal que en la materna, existe una difusión continua de estas sustancias desde la sangre fetal a la materna.

### Factores hormonales en el embarazo

Durante el embarazo, la placenta forma, entre otras sustancias, grandes cantidades de *gonadotropina coriónica humana*, *estrógenos*, *progesterona* y *somatotropina coriónica humana*, de las cuales las tres primeras, y probablemente la cuarta también, son esenciales para que el embarazo transcurra con normalidad.

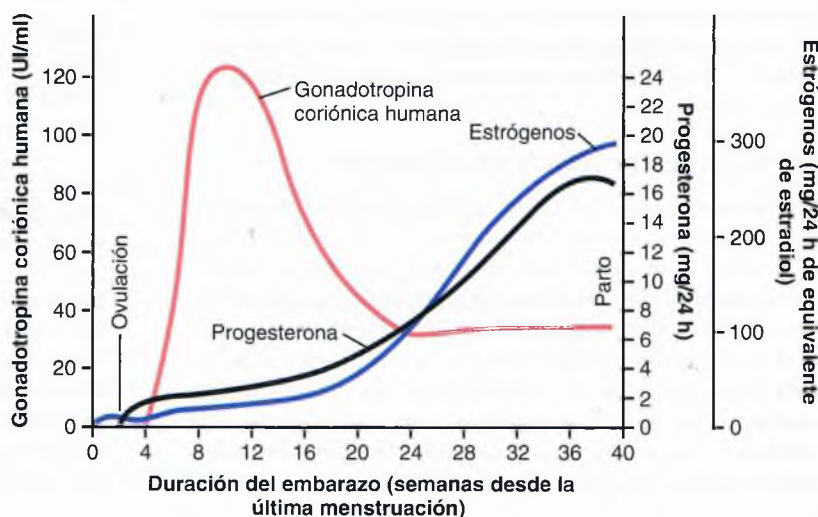
#### La gonadotropina coriónica humana provoca la persistencia del cuerpo amarillo y evita la menstruación

En general, la menstruación se produce en la mujer no gestante unos 14 días después de la ovulación y, en ese momento, la mayor parte del endometrio se desprende de la pared del útero y se expulsa al exterior. Si ello ocurriera después de haberse implantado un óvulo fecundado, el embarazo se interrumpiría. Sin embargo, esto no sucede porque los nuevos tejidos embrionarios en desarrollo secretan la gonadotropina coriónica humana de la manera siguiente.

Coincidiendo con el desarrollo de las células trofoblásticas formadas por el joven óvulo fecundado, las células del sincitiotrofoblasto secretan en los líquidos de la madre la hormona *gonadotropina coriónica humana*, como ilustra la figura 82-7. La secreción de esta hormona se puede medir en la sangre por primera vez entre 8 y 9 días luego de la ovulación, poco tiempo después del anidamiento del blastocisto

Figura 82-7 Velocidades de secreción de estrógenos y progesterona y concentración de gonadotropina coriónica humana en las diferentes etapas del embarazo.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.





en el endometrio. Más tarde, el ritmo de esta secreción se eleva con rapidez para alcanzar su máximo valor a las 10 a 12 semanas de gestación y descender hasta producir concentraciones mucho menores en la 16.<sup>a</sup> a 20.<sup>a</sup> semanas. La concentración se mantiene en estas últimas cifras elevadas durante el resto del embarazo.

**Función de la gonadotropina coriónica humana.** La gonadotropina coriónica humana es una glucoproteína con un peso molecular de alrededor de 39.000 y cuya estructura molecular y función son las mismas que las de la hormona luteinizante secretada por la hipófisis. Su función más importante consiste, sobre todo, en impedir la involución normal del cuerpo lúteo al final del ciclo sexual mensual femenino. Así, esta hormona hace que el cuerpo lúteo secrete cantidades todavía mayores de hormonas sexuales, progesterona y estrógenos, durante los meses siguientes. Estas hormonas sexuales impiden la menstruación y sirven para que el endometrio siga creciendo y acumulando grandes cantidades de nutrientes, en lugar de desprenderse. Como consecuencia de ello, las *células de tipo decidual* que se desarrollan en el endometrio durante el ciclo sexual normal de la mujer se convierten de hecho en *células deciduales* nutricias muy hinchadas hacia el momento en que el blastocisto se implanta.

Bajo la influencia de la gonadotropina coriónica humana, el cuerpo lúteo del ovario materno crece y alcanza alrededor del doble de su tamaño inicial luego de aproximadamente 1 mes desde el comienzo de la gestación. Gracias a su secreción continua de estrógenos y progesterona, el endometrio conserva su carácter decidual, necesario para el desarrollo del feto en sus primeras fases.

Cuando se elimina el cuerpo lúteo antes de la 7.<sup>a</sup> semana del embarazo y, a veces, hasta la 12.<sup>a</sup> semana, se produce casi siempre un aborto espontáneo. Pasado este tiempo, la propia placenta secreta cantidades suficientes de progesterona y estrógenos para mantener el embarazo durante el resto de la gestación. El cuerpo lúteo involuciona poco a poco a partir de las semanas 13.<sup>a</sup> a 17.<sup>a</sup> del embarazo.

**Acción de la gonadotropina coriónica humana sobre los testículos fetales.** La gonadotropina coriónica humana ejerce también un efecto estimulante sobre las *células intersticiales* del testículo fetal y eso hace que los fetos varones produzcan testosterona hasta el momento de nacer. Esta pequeña secreción de testosterona durante la gestación es la que permite el desarrollo de los órganos sexuales masculinos en lugar de los femeninos. Hacia el final del embarazo, la testosterona secretada por los testículos fetales induce asimismo el descenso de los testículos hasta ocupar su lugar en el escroto.

### Secreción de estrógenos por la placenta

La placenta, al igual que el cuerpo lúteo, secreta estrógenos y progesterona. Estudios histoquímicos y fisiológicos han demostrado que estas dos hormonas, al igual que la mayor parte de las demás hormonas placentarias, son secretadas por las células *sincitiotrofoblásticas* de la placenta.

En la figura 82-7 puede verse que la producción diaria de estrógenos placentarios aumenta hasta unas 30 veces por encima de su valor normal hacia el final del embarazo. Sin embargo, la secreción de estrógenos por la placenta se diferencia bastante de la producida en los ovarios. Lo principal es

que los estrógenos secretados por la placenta no se sintetizan *de novo* a partir de sustratos básicos de la misma, sino que se forman casi por completo a partir de esteroides androgénicos, como la *deshidroepiandrosterona* y la *16-hidroxideshidroepiandrosterona*, generados por las glándulas suprarrenales de la gestante y también por las suprarrenales del feto. Estos andrógenos débiles viajan por la sangre hasta la placenta y en ella las células trofoblásticas los transforman en estradiol, estrona y estriol. (La corteza de las glándulas suprarrenales del feto es comparativamente muy grande y está formada en alrededor del 80% por la llamada *zona fetal*, cuya función primordial durante el embarazo parece ser la secreción de deshidroepiandrosterona.)

**Función de los estrógenos en el embarazo.** En los comentarios sobre los estrógenos que se hicieron en el capítulo 81 se señaló que estas hormonas desarrollan sobre todo una función proliferativa sobre la mayor parte de los órganos de la reproducción y sus afines en la mujer. Durante el embarazo, las extraordinarias cantidades de estrógenos fabricadas producen: 1) un aumento del tamaño del útero gestante; 2) un aumento del tamaño de las mamas, con mayor desarrollo de la estructura ductal de estos órganos, y 3) un aumento del tamaño de los genitales externos maternos.

Además, los estrógenos relajan los ligamentos pélvicos de la madre, de modo que las articulaciones sacroilíacas se hacen bastante más flexibles y la sínfisis del pubis adquiere elasticidad. Estos cambios facilitan el paso del feto a través del canal del parto. Existen muchas razones para creer que los estrógenos afectan también a muchos aspectos generales del desarrollo fetal durante el embarazo, modificando, por ejemplo, la velocidad de reproducción celular en las fases tempranas del embrión.

### Secreción de progesterona por la placenta

La progesterona es también una hormona esencial para el embarazo; de hecho, es tan importante como los estrógenos. Además de la secretada en cantidades moderadas por el cuerpo lúteo al comienzo de la gestación, la placenta la sintetiza en cantidades enormes, con un aumento medio de su concentración de alrededor de 10 veces en el transcurso del embarazo, como se indica en la figura 82-7.

Los efectos especiales de la progesterona, que son básicos para la progresión normal del embarazo, son:

1. Como se señaló antes, la progesterona promueve el desarrollo de las células deciduales en el endometrio; estas células desempeñan un papel fundamental en la nutrición del embrión recién formado.
2. La progesterona reduce la contractilidad del útero grávido, impidiendo con ello las contracciones uterinas capaces de provocar un aborto espontáneo.
3. La progesterona contribuye al desarrollo del producto de la concepción incluso antes de su anidamiento, porque aumenta de manera específica las secreciones de la trompa de Falopio y del útero, proporcionando así las sustancias nutritivas necesarias para el desarrollo normal de la *mórula* (la masa esférica de 16 a 32 blastómeros formada antes de la blástula) y del *blastocisto*. Además,



existen razones para pensar que la progesterona influye incluso en la división celular durante las primeras fases del desarrollo embrionario.

- La progesterona que se secreta durante el embarazo ayuda a los estrógenos a preparar la mama materna para la lactancia, aspecto que se estudiará más adelante en este capítulo.

### Somatomamotropina coriónica humana

La *somatomamotropina coriónica humana* es una hormona placentaria descubierta recientemente. Es una proteína con un peso molecular aproximado de 22.000, que empieza a ser secretada por la placenta hacia la 5.ª semana del embarazo. Esta secreción aumenta de forma progresiva toda la gestación, en proporción directa con el peso de la placenta. Aunque sus funciones son dudosas, su secreción es varias veces mayor que el conjunto de todas las demás hormonas del embarazo y posee varios efectos que podrían ser importantes.

En primer lugar, cuando se administra somatomamotropina coriónica humana a distintas especies de animales inferiores, se produce al menos un desarrollo parcial de las mamas y, en algunos casos, aparece la lactancia. Como esta fue la primera función descubierta de esta hormona, al principio se la llamó *lactógeno placentario humano* y se pensó que tenía funciones similares a las de la prolactina. Sin embargo, con ella no es posible provocar la lactancia humana.

En segundo lugar, esta hormona ejerce acciones débiles parecidas a las de la hormona de crecimiento, fomentando el depósito de proteínas en los tejidos, al igual que hace aquella. Además, la estructura de estas dos hormonas es parecida, aunque para estimular el crecimiento se necesita una cantidad 100 veces mayor de somatomamotropina coriónica humana que de hormona del crecimiento.

En tercer lugar, la somatomamotropina coriónica humana reduce la sensibilidad a la insulina y la utilización de la glucosa en la mujer gestante, incrementando así la cantidad de glucosa disponible para el feto. Como la glucosa es el principal sustrato utilizado por el feto para obtener la energía necesaria para su crecimiento, queda bien patente la posible importancia de este efecto hormonal. Además, la hormona estimula la liberación de ácidos grasos libres a partir de los depósitos de grasa de la madre y con ello proporciona otra fuente alternativa de energía para cubrir el metabolismo materno durante la gestación. Así pues, estamos empezando a comprobar que la somatomamotropina coriónica humana es una hormona con efectos generales sobre el metabolismo y que desempeña un papel específico en la nutrición tanto de la madre como del feto.

### Otros factores hormonales en el embarazo

Casi todas las glándulas endocrinas no sexuales maternas reaccionan intensamente al embarazo. Esto se debe sobre todo a la mayor carga metabólica que la gestación acarrea para la gestante, pero también, y hasta cierto punto, a los efectos que las hormonas placentarias ejercen sobre la hipófisis y otras glándulas. Algunos de los efectos más destacables son los siguientes.

**Secreción hipofisaria.** El lóbulo anterior de la hipófisis aumenta al menos el 50% de tamaño durante el embarazo y produce mayores cantidades de *corticotropina*, *tirotropina* y *prolactina*. Por otro lado, la secreción hipofisaria de hormonas foliculoestimulante y luteinizante se

interrumpe casi por completo como consecuencia de los efectos inhibidores de los estrógenos y la progesterona secretados por la placenta.

**Aumento en la secreción de corticoesteroides.** La secreción de *glucocorticoides* por la corteza suprarrenal experimenta un moderado aumento durante todo el embarazo. Es posible que los glucocorticoides ayuden a movilizar aminoácidos desde los tejidos de la madre para que puedan ser utilizados en la formación de los tejidos del feto.

Las embarazadas suelen secretar una cantidad doble de *aldosterona*, hormona que alcanza su concentración máxima al final de la gestación. Este fenómeno, unido a la acción de los estrógenos, produce una tendencia, incluso en la mujer embarazada normal, hacia la resorción excesiva de sodio en los túbulos renales y, por tanto, hacia la retención de más líquidos, lo que en ocasiones provoca una *hipertensión gestacional* en la embarazada.

**Aumento en la secreción de la glándula tiroidea.** Durante el embarazo, el tamaño de la glándula tiroidea suele incrementarse en hasta un 50% y la cantidad de tiroxina secretada se eleva en la misma medida. La mayor producción de tiroxina se debe, al menos en parte, al efecto tirótopo de la *gonadotropina coriónica humana* secretada por la placenta y en una pequeña cuantía, a la hormona tiroestimulante específica, la *tirotropina coriónica humana*, secretada también por aquella.

**Aumento en la secreción de las glándulas paratiroides.** Las paratiroides de la mujer embarazada suelen aumentar de tamaño; esto ocurre sobre todo cuando la dieta de la madre es pobre en calcio. Las paratiroides hipertrofiadas estimulan la resorción del calcio esquelético de la gestante, lo que permite mantener concentraciones normales del ion calcio en los líquidos extracelulares de la madre cuando el feto sustrae el calcio materno para formar sus propios huesos. Esta secreción de la hormona paratiroidea se intensifica todavía más durante la lactancia tras el alumbramiento, porque el lactante requiere cantidades de calcio mucho mayores que el feto.

**Secreción de «relaxina» por los ovarios y la placenta.** El cuerpo lúteo del ovario y los tejidos placentarios secretan otra sustancia, además de los estrógenos y la progesterona: la hormona conocida como *relaxina*. Esta secreción del cuerpo lúteo aumenta por acción de la gonadotropina coriónica humana, al mismo tiempo que el cuerpo lúteo y la placenta secretan grandes cantidades de estrógenos y progesterona.

La relaxina es un polipéptido de 48 aminoácidos con un peso molecular aproximado de 9.000. Cuando se inyecta, produce la relajación de los ligamentos de la sínfisis del pubis de las hembras en estro de ciertas especies animales, como la rata y el cobaya. En la mujer embarazada, este efecto es escaso o incluso inexistente. Es probable que esta función corra a cargo de los estrógenos, que también inducen la relajación de los ligamentos pélvicos. Se ha propuesto asimismo que la relaxina ablandaría el cuello uterino de la embarazada en el momento del parto.

### Respuesta del organismo materno al embarazo

Lo más destacado de las numerosas reacciones que el feto y el exceso de hormonas del embarazo suscitan en la madre es el aumento de tamaño de los diversos órganos sexuales. Por ejemplo, el útero aumenta desde unos 50 g hasta alrededor de 1.100 g y las mamas alcanzan un tamaño aproximadamente el doble.



Al mismo tiempo, la vagina se agranda y el introito se abre más. Además, las diversas hormonas pueden causar grandes cambios del aspecto de la mujer, dando lugar a veces a la aparición de edema, acné y rasgos masculinos o acromegálicos.

### Aumento de peso en la mujer embarazada

El aumento de peso durante el embarazo es, por término medio, de unos 10 a 15 kg, produciéndose la mayor parte del mismo en los dos últimos trimestres. De ese peso, 3,5 kg corresponden al feto y 1,8 kg al líquido amniótico, la placenta y las membranas fetales. El útero aumenta aproximadamente 1,4 kg y las mamas otros 900 g, quedando por término medio un aumento de alrededor de 3,5 a 8 kg que corresponden al incremento de peso del cuerpo de la mujer. De ellos, unos 2,3 se deben a la retención de líquidos en la sangre y el medio extracelular y los 1,3 a 6 restantes corresponden en general al mayor depósito de grasa. Los líquidos en exceso se excretan por la orina en los días que siguen al parto, es decir, una vez desaparecidas de la placenta las hormonas causantes de esa retención de líquidos.

Durante la gestación es frecuente que la mujer tenga gran apetito, en parte porque los sustratos alimenticios desaparecen de su sangre en dirección al feto y en parte por factores hormonales. Sin unos cuidados adecuados de la dieta, el peso de la madre puede aumentar nada menos que 34 kg, en vez de los 10 a 15 kg habituales.

### El metabolismo durante el embarazo

Como consecuencia del aumento de secreción de muchas hormonas durante la gestación, tales como la tiroxina, las hormonas suprarrenales y las hormonas sexuales, el metabolismo basal de la embarazada se eleva en alrededor del 15% durante la segunda mitad del embarazo. Debido a ello, es frecuente que la mujer experimente sensaciones de calor excesivo. Además, el peso suplementario que transporta consigo le lleva a consumir más cantidad de energía de lo que sería normal para desarrollar su actividad muscular.

### La nutrición durante el embarazo

Con gran diferencia, el crecimiento máximo del feto se produce durante el tercer trimestre de la gestación: su peso casi se duplica en los dos últimos meses. Sin embargo, de ordinario la mujer no absorbe cantidades suficientes de las proteínas, del calcio, los fosfatos y el hierro que contienen los alimentos y con las que debe atender las necesidades extraordinarias del feto durante esos últimos meses. No obstante, anticipándose a estas necesidades suplementarias, el organismo de la madre ha estado almacenando esas sustancias, en su mayor parte como depósitos corporales normales y, en parte también, en la placenta.

Cuando su dieta carece de los elementos nutritivos adecuados, la embarazada puede desarrollar diversas deficiencias nutricionales. Las más frecuentes son las de calcio, fosfato, hierro y vitaminas. Por ejemplo, el feto necesita unos 375 mg de hierro para formar su sangre y la gestante necesita otros 600 mg para formar su propia sangre adicional. Los depósitos normales de hierro no hemoglobínico de la mujer suelen ser tan sólo de unos 100 mg fuera del embarazo y casi nunca superan los 700 mg. Por tanto, cuando sus alimentos no aportan el hierro suficiente, es frecuente que una embarazada presente una *anemia hipocrómica*. También es muy importante que la mujer embarazada reciba vitamina D, porque, aunque la cantidad total de calcio consumida por el feto es pequeña, el calcio suele absorberse mal en el aparato digestivo en ausencia de esa vitamina. Por último, poco antes de nacer el niño, suele añadirse vitamina K a la dieta de la gestante para que el feto disponga de cantidades idóneas de protrombina y evitar así las hemorragias, especialmente la hemorragia cerebral causada por el proceso del parto.

### Cambios del sistema circulatorio materno durante el embarazo

El flujo sanguíneo placentario y el gasto cardíaco aumentan durante el embarazo. En el último mes del embarazo pasan a través de la circulación placentaria materna unos 625 ml de sangre por minuto. Esto, junto al aumento general del metabolismo materno, eleva el gasto cardíaco de la madre entre el 30 y el 40% por encima de su valor normal hacia la 27.<sup>a</sup> semana de la gestación, pero luego, por razones no aclaradas, el gasto cardíaco desciende hasta situarse sólo un poco por encima de lo normal en las últimas 8 semanas, a pesar del elevado riego sanguíneo del útero.

El volumen de sangre aumenta durante el embarazo. El volumen de sangre de la gestante antes del final del embarazo es alrededor del 30% mayor de lo normal. Esto sucede en mayor medida durante la segunda mitad de la gestación, como se deduce de la curva de la figura 82-8. La causa de este aumento de la volemia es, al menos en parte, hormonal, por la aldosterona y los estrógenos, cuya producción se incrementa mucho durante el embarazo y además se producen una retención de líquidos de mecanismo renal. Además, la médula ósea exagera su actividad y produce hematías adicionales para adaptarse al mayor volumen de líquido. Por tanto, en el momento del parto, la madre tiene alrededor de 1 a 2 l de sangre más en su aparato circulatorio. Sólo la mitad o una cuarta parte, aproximadamente, de esta cantidad se pierde normalmente con la sangre expulsada al nacer el niño, lo que constituye una considerable salvaguarda para la madre.

### La respiración materna aumenta durante el embarazo

Debido al aumento del metabolismo basal de la embarazada y a su mayor tamaño, la cantidad total de oxígeno que consume poco antes del parto es alrededor del 20% mayor de lo habitual y, al mismo tiempo, forma una cantidad considerable de dióxido de carbono. Estos efectos condicionan que la ventilación por minuto aumente. Se cree también que las altas concentraciones de progesterona propias del embarazo incrementan la ventilación por minuto todavía más, porque la progesterona aumenta la sensibilidad del centro respiratorio al dióxido de carbono. El resultado final es un incremento de la ventilación por minuto de alrededor del 50% y un descenso de la  $PCO_2$  de la sangre arterial varios milímetros de mercurio por debajo del de la mujer no embarazada. Al mismo tiempo, el útero, al crecer, empuja hacia arriba al contenido abdominal y este, a su vez, eleva al diafragma, por lo que reduce la amplitud de sus excursiones. En consecuencia, la frecuencia respiratoria aumenta con el fin de mantener el aumento adicional de la ventilación.

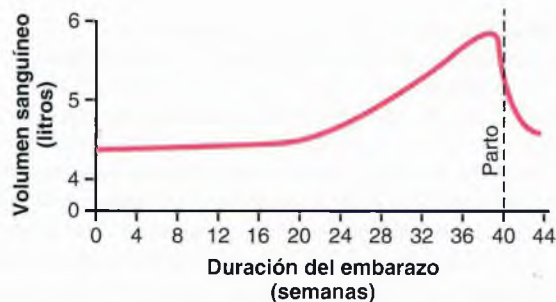


Figura 82-8 Efecto del embarazo con incremento del volumen sanguíneo de la gestante.



### Funcionamiento de los riñones de la madre durante el embarazo

La formación de orina por la embarazada suele ser algo mayor de lo habitual a causa de la mayor ingestión de líquidos y a su elevada carga de productos de desecho. Además, se producen varias alteraciones especiales de la función urinaria.

En primer lugar, la capacidad de resorción de sodio, cloro y agua en los túbulos renales aumenta incluso el 50%, como consecuencia de la mayor producción de hormonas que retienen sales y agua, en especial hormonas esteroideas de la placenta y la corteza suprarrenal.

En segundo lugar, el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular también se elevan hasta en el 50% durante el embarazo normal, debido a vasodilatación renal. Aunque los mecanismos que provocan vasodilatación renal en el embarazo aún no están claros, algunos estudios sugieren que el aumento en los niveles de óxido nítrico o de la hormona ovárica relaxina puede contribuir a estos cambios. El incremento de la tasa de filtración glomerular se produce probablemente, al menos en parte, como una compensación de un aumento de la reabsorción tubular de sales y agua. Así, la embarazada *normal* acumula sólo 2,3 kg de agua y sales adicionales.

### El líquido amniótico y su formación

En condiciones normales, el volumen del *líquido amniótico* (el líquido del interior del útero en el que flota el feto) es de unos 500 a 1.000 ml, pero puede ser de unos pocos mililitros tan sólo o alcanzar varios litros. En los estudios realizados con isótopos sobre la velocidad de formación del líquido amniótico, se comprueba que el agua del líquido amniótico se renueva por término medio una vez cada 3 h y que los electrolitos sodio y potasio son reemplazados, como promedio, una vez cada 15 h. Una gran parte del líquido procede de la excreción renal del feto. De igual modo, existe también cierta absorción del líquido por el tubo digestivo y los pulmones fetales. Sin embargo, incluso después de la muerte fetal intrauterina, sigue existiendo cierto recambio de líquido amniótico, lo que indica que gran parte del mismo se forma y absorbe directamente a través de las membranas amnióticas.

### Preeclampsia y eclampsia

Alrededor del 5% de todas las embarazadas experimentan una elevación rápida de la presión arterial durante los últimos meses del embarazo asociada a la pérdida de grandes cantidades de proteínas por la orina. Este proceso se llama *preeclampsia* o *toxemia del embarazo*. Con frecuencia, se caracteriza también por retención de agua y de sal en los riñones maternos, aumento de peso y aparición de edemas e hipertensión en la gestante. Además, se produce una alteración funcional del endotelio vascular y un espasmo arterial en muchas regiones del cuerpo de la madre, que es más significativo en los riñones, el cerebro y el hígado. Descienden tanto el flujo sanguíneo renal como la filtración glomerular, lo cual es exactamente lo contrario de lo que sucede en el cuerpo de la embarazada normal. Los efectos sobre el riñón incluyen un engrosamiento de los ovillos glomerulares, por depósitos de proteínas en sus membranas basales.

Se han hecho varios intentos para demostrar que la preeclampsia se debe a un exceso de secreción de hormonas placentarias o suprarrenales, pero todavía no ha podido constatarse la base hormonal de este proceso. Otra hipótesis propuesta es que la preeclampsia se debería a alguna forma de autoinmunidad o de alergia resultante de la presencia del feto. El hecho de que los síntomas agudos suelen desaparecer pocos días después del parto apoya esta teoría.

También existen pruebas de que la preeclampsia se inicia debido a una *irrigación deficiente de la placenta*, que induce la liberación en la misma de sustancias causantes de extensos trastornos funcionales del endotelio vascular materno. Durante el desarrollo normal de la placenta, el trofoblasto invade las arte-

riolas del endometrio y las remodela por completo, convirtiéndolas en vasos de gran calibre y de baja resistencia al flujo. Por razones no aclaradas, en las pacientes con preeclampsia, las arteriolas maternas no experimentan esta adaptación, por lo que el aporte de sangre a la placenta es insuficiente. A su vez, esta situación hace que la placenta libere varias sustancias, que penetran en la circulación materna y alteran las funciones del endotelio vascular, reducen el flujo sanguíneo renal, aumentan la retención de sal y agua e incrementan la presión arterial.

Aunque los factores que vinculan la reducción de la irrigación placentaria con la disfunción del endotelio materno siguen siendo dudosos, algunos estudios experimentales apoyan la intervención de concentraciones crecientes de *citocinas inflamatorias*, entre ellas el *factor de necrosis tumoral  $\alpha$*  y la *interleucina-6*. Los factores placentarios que impiden la angiogenia (desarrollo de los vasos sanguíneos) han demostrado capacidad para contribuir a un aumento de las citocinas inflamatorias y la preeclampsia. Por ejemplo, en las mujeres con preeclampsia aumentan las proteínas antiangiogénicas *tirosina cinasa 1 relacionada con fms soluble (s-Flt1)* y *endoglina soluble*. Estas sustancias son liberadas por la placenta en la circulación materna en respuesta a la isquemia e hipoxia de la placenta. La endoglina soluble y la s-Flt1 tienen múltiples efectos que pueden deteriorar la función del endotelio vascular materno y provocar hipertensión, proteinuria y las demás manifestaciones sistémicas de la preeclampsia. Sin embargo, aún se desconoce la función exacta de los diversos factores liberados de la placenta isquémica para provocar las múltiples anomalías cardiovasculares y renales en mujeres con preeclampsia.

En la *eclampsia* se desarrollan los mismos efectos que existen en la preeclampsia, pero con una intensidad extrema; se caracteriza por espasmo vascular extendido a todo el cuerpo, convulsiones clónicas maternas que a veces van seguidas de coma, gran disminución de la diuresis, fallo del funcionamiento hepático, hipertensión arterial de extraordinaria intensidad y un estado tóxico generalizado de todo el organismo. Este cuadro suele aparecer poco antes del parto. Sin tratamiento, produce la muerte de un elevado porcentaje de pacientes. Sin embargo, si se utilizan de forma idónea e inmediata fármacos vasodilatadores de acción rápida para reducir la presión arterial y se procede a la interrupción inmediata del embarazo, por cesárea si es preciso, se conseguirá que la mortalidad descienda hasta el 1% o menos.

## Parto

### Aumento de la excitabilidad uterina cerca de llegar a término

El *parto* es el proceso por el que el niño nace. Hacia el final del embarazo, el útero se hace cada vez más excitable hasta que, por último, comienza a contraerse de manera sostenida y rítmica con tal potencia que expulsa al feto. La causa exacta de la intensa actividad del útero se desconoce, pero hay al menos dos grandes grupos de efectos que culminan en las intensas contracciones responsables del parto: 1) los cambios hormonales progresivos que inducen una excitabilidad mayor de la musculatura uterina, y 2) los cambios mecánicos progresivos.

### Factores hormonales que aumentan la contractilidad uterina

**Aumento del cociente estrógenos:progesterona.** La progesterona inhibe la contractilidad uterina durante el embarazo, ayudando así a evitar la expulsión del feto. En cambio, los estrógenos tienen una clara tendencia a aumen-



tar la contractilidad del útero, en parte porque incrementan el número de uniones intercelulares comunicantes entre las células adyacentes de la musculatura lisa del útero, pero también por otros efectos menos conocidos. Tanto la progesterona como los estrógenos se secretan en cantidades progresivamente mayores a lo largo de casi todo el embarazo, pero a partir del 7.º mes, la secreción de estrógenos sigue ascendiendo, mientras que la de progesterona se mantiene constante o quizá incluso disminuye algo. Así pues, se ha propuesto que el *cociente estrógenos:progesterona* se eleva lo suficiente hacia el final del embarazo para ser, al menos en parte, responsable del aumento de la contractilidad uterina.

**La oxitocina provoca la contracción del útero.** La oxitocina es una hormona secretada por la neurohipófisis que estimula de forma específica la contracción del útero (v. capítulo 75). Hay cuatro razones para pensar que la oxitocina podría ser importante en el aumento de la contractilidad del útero hacia el final del embarazo: 1) el músculo uterino contiene un número mayor de receptores de oxitocina y, por tanto, es más sensible a las diversas dosis de oxitocina durante los últimos meses del embarazo; 2) la secreción de oxitocina por la neurohipófisis se aumenta de forma considerable en el momento del parto; 3) aunque los animales hipofisectomizados pueden seguir pariendo a sus crías al término del embarazo, el proceso del parto se prolonga, y 4) ciertos experimentos realizados en animales demuestran que la irritación o distensión del cuello del útero, como la que se produce en el parto, pueden causar un reflejo neurógeno que, a través de los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo, hacen que el lóbulo posterior de la hipófisis (la neurohipófisis) incremente su secreción de oxitocina.

**Efecto de las hormonas fetales sobre el útero.** La hipófisis fetal también secreta mayores cantidades de oxitocina, que podría desempeñar cierto papel en la excitación del útero. Del mismo modo, las glándulas suprarrenales del feto secretan grandes cantidades de cortisol que asimismo podrían estimular al útero. Además, las membranas fetales liberan prostaglandinas en concentraciones elevadas en el momento del parto. Estas hormonas pueden aumentar igualmente la intensidad de las contracciones uterinas.

### Factores mecánicos que aumentan la contractilidad del útero

**Distensión de la musculatura uterina.** El simple estiramiento de las vísceras dotadas de musculatura lisa aumenta fácilmente su contractilidad. Además, la distensión intermitente, como la que experimenta de forma reiterada el útero con los movimientos del feto, también puede inducir contracciones en el músculo liso. Conviene recordar que los gemelos nacen, por término medio, unos 19 días antes que los fetos únicos, lo que resalta la importancia de la distensión mecánica en el estímulo de las contracciones uterinas.

**Distensión o irritación del cuello uterino.** Hay razones para pensar que el estiramiento o la irritación del cuello uterino tienen una especial importancia en la producción de las contracciones uterinas. Por ejemplo, es frecuente que el propio obstetra induzca el parto cuando, al romper las membranas, la cabeza del feto distiende el cuello con más energía de lo habitual o lo irrita de alguna otra manera.

Se desconoce el mecanismo por el que la irritación del cuello del útero excita al cuerpo de este órgano, pero se ha sugerido que el estiramiento o la irritación de los nervios del cuello uterino despertarían reflejos que actuarían sobre el cuerpo del útero, aunque este efecto también podría deberse, simplemente, a la transmisión miógena de las señales desde el cuello hasta el cuerpo uterino.

### Comienzo del parto: un mecanismo de retroalimentación positiva para su inicio

Durante casi todos los meses del embarazo, el útero experimenta sucesivos episodios de contracciones rítmicas, lentas y suaves, llamadas *contracciones de Braxton Hicks*. Estas contracciones se hacen cada vez más intensas hacia el final del embarazo; luego, cambian de un modo bastante brusco, en cuestión de horas, hasta el punto de hacerse excepcionalmente fuertes y de comenzar a distender el cuello del útero primero y de forzar después el paso del feto a través del canal del parto y ocasionar el parto. Este proceso se llama *parto* y las intensas contracciones que llevan al mismo se llaman *contracciones del parto*.

No se sabe la razón por la que el ritmo lento y débil del útero cambia de manera brusca y da paso a las fuertes contracciones del parto. No obstante, según la experiencia adquirida de los últimos años sobre otras clases de sistemas de regulación fisiológica, se ha propuesto una teoría que parece explicar la iniciación del parto a través de la *retroalimentación positiva*. Esta teoría sugiere que la distensión del cuello uterino por la cabeza del feto acaba adquiriendo la intensidad suficiente para desencadenar un fuerte reflejo que aumenta la contractilidad del cuerpo del útero. Esa contractilidad empuja al feto hacia delante, lo que distiende más todavía el cuello y mantiene el proceso de retroalimentación positiva. Este proceso se repetirá hasta la salida del feto. Esta teoría aparece reflejada en la figura 82-9 y los hechos que la apoyan son los siguientes.



1. La cabeza del feto distiende el cuello
2. La distensión cervical estimula las contracciones del fondo uterino
3. Las contracciones fúndicas empujan al feto hacia abajo y distienden aún más el cuello uterino
4. El ciclo se repite una y otra vez

**Figura 82-9** Teoría que pretende explicar el origen de las intensas contracciones del parto.



En primer lugar, las contracciones del parto obedecen por completo a todos los principios de la retroalimentación positiva. Es decir, que, en cuanto la potencia de la contracción uterina sobrepasa un punto crítico, cada contracción da lugar a nuevas contracciones que se hacen cada vez más fuertes hasta obtener el efecto máximo. Recordando la exposición hecha en el capítulo 1 sobre la retroalimentación positiva de los sistemas de regulación, se verá que esta es la naturaleza exacta de todos los mecanismos de retroalimentación positiva cuando el aumento de la retroalimentación rebasa un determinado valor crítico.

En segundo lugar, hay dos tipos conocidos de retroalimentación positiva que aumentan las contracciones uterinas durante el parto: 1) la distensión del cuello uterino hace que se contraiga todo el cuerpo del útero y esta contracción distiende todavía más al cuello, debido al empuje de la cabeza del feto hacia abajo, y 2) además, la distensión cervical hace que la hipófisis secrete oxitocina, que es otro mecanismo que aumenta la contractilidad uterina.

En resumen, puede admitirse que son muchos los factores que incrementan la contractilidad del útero hacia el final del embarazo. En último término, hay una contracción uterina que es lo bastante fuerte como para irritar al útero, especialmente al cuello, y por tanto aumenta la contractilidad uterina todavía más gracias a un mecanismo de retroalimentación positiva, por lo que da lugar a una segunda contracción uterina más fuerte que la primera, una tercera más fuerte que la segunda y así sucesivamente. En cuanto estas contracciones se hacen lo bastante intensas como para poner en marcha esta clase de retroalimentación y cada contracción sucesiva es mayor que la anterior, el proceso continúa hasta completarse, todo ello simplemente *porque la retroalimentación positiva crea un círculo vicioso cuando su ganancia alcanza un punto crítico*.

Podría preguntarse por la causa de los numerosos casos de partos falsos en los que las contracciones se vuelven cada vez más fuertes y luego dejan de producirse. Sin embargo, se recordará que, para que un círculo vicioso persista, *cada* nuevo ciclo de la retroalimentación positiva debe ser más potente que el anterior. Si, en cualquier momento después de iniciarse el parto, algunas contracciones dejan de reexcitar suficientemente al útero, la retroalimentación positiva podrá entrar en un declive retrógrado y las contracciones del parto se desvanecerán poco a poco.

### Contracciones de la musculatura abdominal durante el parto

Una vez que las contracciones uterinas se han vuelto más intensas durante el parto, se inician señales dolorosas tanto a partir del propio útero como del canal del parto. Estas señales, unidas al dolor que originan, despiertan reflejos neurógenos que parten de la médula espinal y se transmiten a los músculos abdominales, produciendo una intensa contracción de los mismos. Las contracciones abdominales, a su vez, aumentan mucho la fuerza que produce la expulsión del feto.

#### Mecánica del parto

Las contracciones uterinas durante el parto comienzan en la porción alta del fondo uterino y se extienden hacia abajo, alcanzando al cuerpo del útero. Además, la intensidad de la contracción es grande en la parte alta y en el cuerpo, pero débil en el segmento inferior del útero próximo al cuello. Por tanto, cada contracción uterina tiende a empujar al feto hacia abajo, en dirección al cuello.

En los primeros momentos del parto, las contracciones pueden producirse sólo una vez cada 30 min. A medida que el parto avanza, se instauran frecuencias de 1 cada 3 min, su intensidad se acentúa mucho y el período de relajación que separa a cada contracción de la siguiente se hace muy breve. Las contracciones combinadas de la musculatura uterina y abdominal, características del período expulsivo, originan una fuerza de expulsión sobre el feto, dirigida hacia abajo, de unos 12 kg cuando la contracción es intensa.

Por fortuna, las contracciones del parto son intermitentes, porque las fuertes dificultan, o incluso interrumpen a veces, el riego sanguíneo de la placenta y podrían acarrear la muerte del feto si fueran continuas. Efectivamente, cuando en la clínica se emplean algunos estimulantes uterinos, como la oxitocina, su sobredosis puede provocar un espasmo uterino en lugar de unas contracciones rítmicas y causar entonces la muerte fetal.

En más del 95% de los partos, la primera parte del feto que se expulsa es la cabeza y, en la mayor parte de los casos restantes, la presentación es de nalgas. La situación en la que el bebé entra en el canal del parto con las nalgas o los pies por delante se conoce como presentación de *nalgas*.

La cabeza actúa como una cuña que abre las estructuras del canal del parto a medida que el feto es empujado hacia abajo. El primer impedimento importante a la expulsión del feto es el cuello uterino. Hacia el final del embarazo, el cuello se ablanda, lo que le permite distenderse cuando las contracciones del parto comienzan en el útero. La así llamada primera *fase del parto o dilatación* es un período de distensión progresiva del cuello que persiste hasta que su diámetro es tan grande como la cabeza del feto. Este período suele durar de 8 a 24 h en las primíparas, pero con frecuencia sólo dura unos minutos cuando la mujer ha tenido muchos embarazos.

Cuando el cuello se ha dilatado por completo, suele producirse la rotura de las membranas fetales y el líquido amniótico se evacua bruscamente a través de la vagina. A continuación, la cabeza del feto se desplaza con rapidez entrando en el canal del parto y, con la fuerza adicional que lo empuja hacia abajo, continúa su camino en cuña a través del canal hasta que se produce el parto. Esta es la llamada *segunda fase del parto o expulsivo*, que puede durar desde 1 min tan sólo, si la mujer ha tenido ya varios partos, hasta 30 min o más si se trata del primer embarazo.

### Separación y alumbramiento de la placenta

En los 10 a 45 min que siguen al alumbramiento, el útero se contrae y se reduce tanto de tamaño que se produce un efecto de *cizalla* entre sus paredes y la placenta, que acaba desgajando y separando a esta del lugar donde está implantada. Al separarse la placenta, se abren los senos placentarios y esto produce una hemorragia. La cantidad de sangre perdida se reduce a 350 ml como promedio, gracias al siguiente mecanismo: las fibras musculares lisas de la musculatura uterina están dispuestas en forma de 8, rodeando a los vasos sanguíneos cuando estos atraviesan la pared. De este modo, la contracción del útero después del parto del feto causa la constricción de los vasos que anteriormente llevaban sangre a la placenta. Además, se cree que las prostaglandinas vasoconstrictoras generadas durante la separación de la placenta provocan un espasmo vascular adicional.

### Dolores del parto

Con cada contracción uterina, la parturienta experimenta un dolor considerable. El dolor de tipo cólico que ocurre al principio del parto se debe, probablemente, a la hipoxia del músculo uterino consecutiva a la compresión de los vasos sanguíneos que lo riegan. Este dolor no se percibe cuando se seccionan los *nervios hipogástricos* de la sensibilidad visceral por donde discurren las fibras nerviosas viscerales procedentes del útero.



Sin embargo, en la segunda etapa del parto, cuando el feto se expulsa a través del canal del parto, el dolor es mucho más intenso y se debe a la distensión del cuello y del periné y a la distensión o desgarro de las estructuras del propio canal vaginal. Este dolor es conducido a la médula y el encéfalo de la madre por los nervios somáticos y no por los nervios de la sensibilidad visceral.

**Involución del útero tras el parto**

En las 4 a 5 semanas que siguen al parto se produce la involución del útero. En 1 semana, su peso disminuye a menos de la mitad del que tuvo en el posparto inmediato y al cabo de 4 semanas, si la madre amamanta al niño, el útero puede llegar a ser tan pequeño como antes del embarazo. Este efecto de la lactancia se debe a la inhibición de la secreción de las gonadotropinas hipofisarias y de las hormonas ováricas durante los primeros meses de la lactancia, como veremos más adelante. Al comienzo de la involución uterina, el lecho donde la placenta estuvo implantada en la superficie endometrial sufre autólisis, dando lugar a una secreción vaginal conocida como «loquios» que, al principio, consisten en sangre y después tienen un carácter seroso que se mantiene durante unos 10 días. Por entonces,

la superficie endometrial se habrá reepitelizado y estará dispuesta de nuevo para reanudar la vida sexual fuera del embarazo.

**Lactancia**

**Desarrollo de las mamas**

Las mamas, representadas en la figura 82-10, comienzan a desarrollarse en la pubertad; este desarrollo está estimulado por los mismos estrógenos de los ciclos sexuales mensuales femeninos, que despiertan el crecimiento de la *glándula mamaria* además de favorecer en ella el depósito de grasas, que aumenta el volumen mamario. Asimismo, durante el embarazo se produce un crecimiento mucho mayor de las mamas y sólo entonces el tejido glandular queda preparado y desarrollado por completo para secretar leche.

**Los estrógenos estimulan el crecimiento del sistema de los conductos galactóforos de las mamas.** Durante todo el embarazo, las enormes cantidades de estrógenos secretados por la placenta hacen que el sistema ductal de la mama crezca y se ramifique. Al mismo tiempo, el estroma glandular aumenta de volumen y grandes cantidades de grasa se depositan en él.

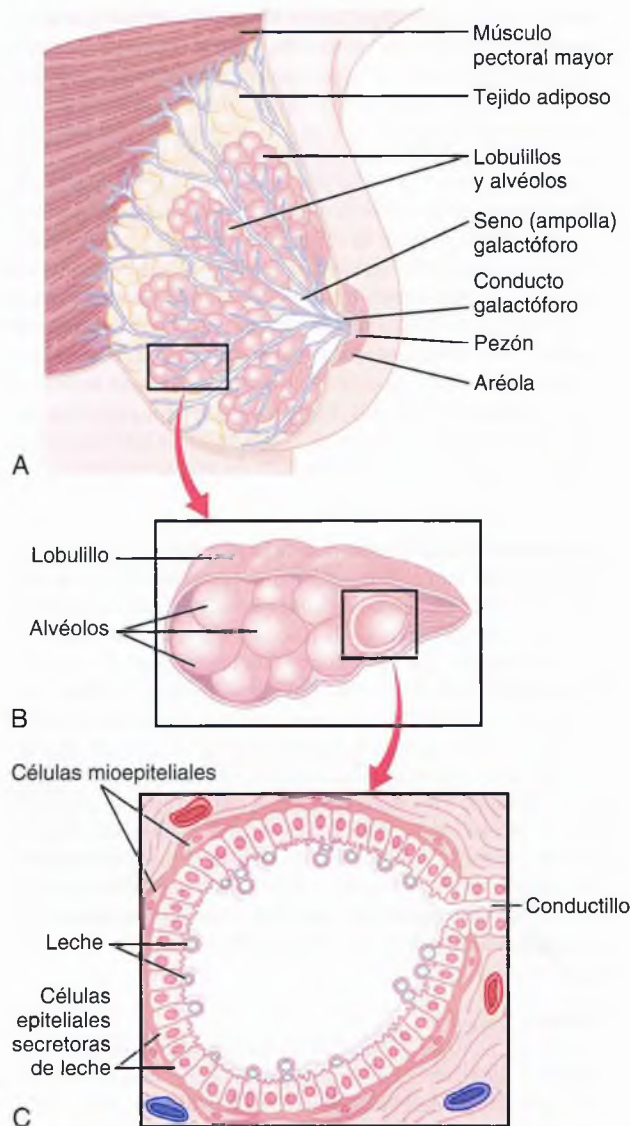
También son importantes para el crecimiento de los conductos otras cuatro hormonas, cuando menos: la *hormona del crecimiento*, la *prolactina*, los *glucocorticoides suprarrenales* y la *insulina*. Se sabe que todas ellas desempeñan al menos cierto papel en el metabolismo de las proteínas, lo que posiblemente explique su participación en el desarrollo de las mamas.

**La progesterona es necesaria para un desarrollo completo del sistema lobulillar-alveolar.** Para que se produzca el desarrollo completo de las mamas y estas se conviertan en órganos secretores de leche, se necesita asimismo el concurso de la *progesterona*. Cuando el sistema ductal se ha desarrollado, la progesterona, actuando de forma sinérgica con los estrógenos y también con las demás hormonas antes mencionadas, produce un crecimiento adicional de los lobulillos, el rebrote de los alvéolos y la aparición de características secretoras en las células de esos alvéolos. Estos cambios son análogos a los efectos secretores que la progesterona ejerce sobre el endometrio durante la segunda mitad del ciclo menstrual femenino.

**La prolactina promueve la lactancia**

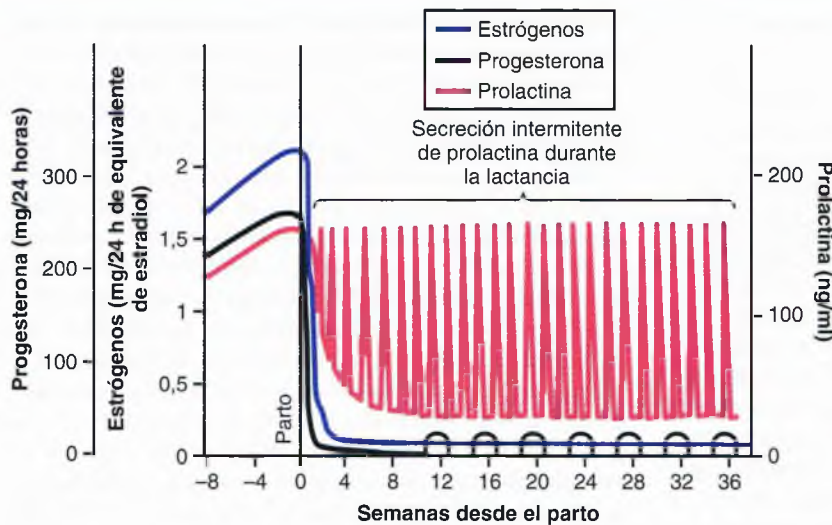
Aunque los estrógenos y la progesterona son esenciales para el desarrollo físico de las mamas durante el embarazo, también ejercen el efecto específico de inhibir la *secreción de leche*. Por otro lado, la hormona *prolactina* ejerce el efecto exactamente opuesto: estimula la secreción de leche. Esta hormona es secretada por la adenohipófisis de la madre y su concentración en sangre experimenta una elevación constante desde la 5.ª semana del embarazo hasta el nacimiento, momento en el que alcanza una concentración 10 a 20 veces mayor que en la mujer normal no embarazada. La figura 82-11 refleja esta elevada concentración de prolactina al final del embarazo.

Además, la placenta secreta grandes cantidades de *somatomamotropina coriónica humana*, que también puede tener una pequeña actividad lactógena que contribuya a la acción



**Figura 82-10** La mama y sus lobulillos secretores, alvéolos y conductos galactóforos, que en conjunto forman la glándula mamaria (A). Las imágenes aumentadas muestran un lobulillo (B) y células secretoras de leche en un alvéolo (C).





**Figura 82-11** Modificaciones de las tasas de secreción de estrógenos, progesterona y prolactina desde 8 semanas antes del parto hasta 36 semanas después del mismo. Puede observarse la disminución de la secreción de prolactina hasta sus valores basales a las pocas semanas del parto, aunque con persistencia de períodos intermitentes de secreción intensa de prolactina (de aproximadamente 1 h de duración cada vez) durante y tras los períodos de lactancia.

de la prolactina procedente de la hipófisis materna durante el embarazo. Incluso así, y debido a los efectos inhibidores de los estrógenos y la progesterona sobre la mama, esta glándula nunca secreta más de unos pocos mililitros diarios de líquido antes de nacer el niño. El líquido que la mama secreta en los primeros días anteriores y posteriores al parto se llama *calostro* y contiene básicamente las mismas concentraciones de proteínas y de lactosa que la leche, pero carece de grasa y su ritmo máximo de secreción es alrededor de 1/100 de la secreción láctea que ulteriormente se produce.

Inmediatamente después de nacer el niño, la desaparición brusca de la secreción de estrógenos y progesterona por la placenta deja el campo libre al estímulo lactógeno de la prolactina secretada por la hipófisis materna, que asume entonces su papel natural estimulador de la producción láctea y, durante los siguientes 1 a 7 días, las mamas comienzan a secretar de forma paulatina grandes cantidades de leche en lugar de calostro. Esta secreción láctea exige una secreción de apoyo suficiente por parte de las demás hormonas de la madre, pero sobre todo de la *hormona del crecimiento*, el *cortisol*, la *hormona paratiroidea* y la *insulina*. Todas ellas son necesarias porque proporcionan sustratos que, como los aminoácidos, los ácidos grasos, la glucosa y el calcio, son imprescindibles para la formación de la leche.

Después del parto, la *concentración basal* de la secreción de prolactina vuelve en unas semanas al valor previo al embarazo, como indica la figura 82-11. Sin embargo, cada vez que la madre amamanta al niño, las señales nerviosas que viajan desde los pezones al hipotálamo producen una «oleada» de prolactina, cuya secreción aumenta 10-20 veces sobre su valor normal y que dura alrededor de 1 h, como se observa en la misma figura. Esta prolactina, a su vez, actúa sobre las mamas y estas mantienen la secreción láctea en sus alvéolos con destino a los períodos de lactancia siguientes. Si esta oleada de prolactina falta o es bloqueada por una lesión hipotalámica o hipofisaria, o si la lactancia al pecho no continúa, las mamas perderán su capacidad de producir leche en un plazo de alrededor de 1 semana. Sin embargo, la producción de leche podrá continuar durante varios años si el niño sigue succionando, aunque en condiciones normales la cuantía de la formación de leche desciende de forma considerable pasados 7 a 9 meses.

**El hipotálamo secreta la hormona inhibidora prolactina.** El hipotálamo desempeña un papel esencial en la regulación de la secreción de prolactina, al igual que regula la secreción de casi todas las demás hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis. Sin embargo, esta regulación difiere en un aspecto: el hipotálamo *estimula* en especial la producción de todas las hormonas restantes, pero sobre todo *inhibe* la producción de prolactina. Por consiguiente, la lesión del hipotálamo o el bloqueo del sistema porta hipotálamo-hipofisario favorecen la secreción de prolactina, al tiempo que deprimen la secreción de las otras hormonas hipofisarias.

Así pues, se cree que la secreción de prolactina por el lóbulo anterior de la hipófisis está regulada, total o casi totalmente, por un factor inhibidor que se forma en el hipotálamo y pasa a través del sistema porta hipotálamo-hipofisario hasta el lóbulo anterior de la hipófisis. Este factor se conoce como *hormona inhibidora de la prolactina*. Es casi seguro que se trata de la catecolamina *dopamina*, que se sabe es secretada por los núcleos arqueados del hipotálamo y que es capaz de disminuir la secreción de prolactina hasta 10 veces con respecto a su valor inicial.

**Inhibición de los ciclos ováricos en las madres lactantes durante muchos meses después del parto.** En la mayoría de las madres que amamantan a sus hijos, el ciclo ovárico (y la ovulación) no se reanuda hasta unas semanas después de que dejen de amamantar. Al parecer, esto se debe a que las mismas señales nerviosas que, procedentes de las mamas, llegan al hipotálamo e inducen la secreción de prolactina durante la succión (bien mediante esas mismas señales nerviosas o debido al efecto del ascenso de la concentración de prolactina), inhiben la secreción por el hipotálamo de la hormona liberadora de las gonadotropinas, con la consiguiente anulación de la síntesis de las gonadotropinas hipofisarias, es decir, de la hormona luteinizante y de la hormona foliculoestimulante. Sin embargo, tras varios meses de lactancia, en algunas madres, sobre todo en las que amamantan a sus hijos sólo una parte del tiempo, la hipófisis comienza de nuevo a secretar gonadotropinas suficientes para reiniciar el ciclo sexual mensual, aunque la lactancia se mantenga.

## Proceso de eyección en la secreción de leche: función de la oxitocina

La leche se secreta de forma continua y se vierte en los alvéolos mamarios, pero no pasa con facilidad desde estos al sistema ductal y, por tanto, el flujo por el pezón mamario no es continuo. Para que el niño la reciba, la leche ha de ser *expulsada* desde los alvéolos a los conductos galactóforos. Este proceso se debe a un reflejo combinado, neurógeno y hormonal, en el que interviene una hormona de la hipófisis posterior llamada *oxitocina*. El mecanismo es el siguiente.

Cuando el niño succiona por primera vez, al principio no obtiene casi nada de leche. En primer lugar, los impulsos sensitivos de la succión deben ser transmitidos por los nervios somáticos desde los pezones hasta la médula espinal materna y luego al hipotálamo, donde producen señales nerviosas que inducen la secreción de *oxitocina*, al mismo tiempo que estimulan y provocan la secreción de prolactina. La oxitocina es transportada por la sangre hasta las mamas y allí hace que se contraigan las *células mioepiteliales* situadas alrededor de la pared externa de los alvéolos, exprimiendo así la leche y produciendo su paso forzado a los conductos, donde alcanza una presión de 10 a 20 mmHg. A partir de ese momento, el lactante extrae leche cuando succiona. Así pues, entre 30 s y 1 min después de que el niño empiece a succionar, la leche comienza a fluir. Este proceso se denomina *eyección o subida de leche*.

La succión de una mama produce el flujo de leche no sólo en esa mama, sino también en la otra. Es especialmente interesante el hecho de que las caricias de la madre al niño, o el llanto de este, también constituyen a menudo señales emocionales que, al llegar al hipotálamo, son capaces de producir la eyección de leche.

**Inhibición de la eyección de leche.** Un problema particular de la lactancia es el hecho de que muchos factores psicógenos o la estimulación simpática generalizada de todo el cuerpo materno pueden inhibir la secreción de oxitocina y, por tanto, reducir la eyección láctea. Por este motivo, muchas madres deben gozar de un período de ajuste tranquilo después del parto si quieren amamantar a sus hijos.

## Composición de la leche y consumo metabólico en la madre provocado por la lactancia

La tabla 82-1 recoge los componentes de la leche humana y de la leche de vaca. La concentración de lactosa en la pri-

**Tabla 82-1** Composición de la leche

Componente	Leche humana (%)	Leche de vaca (%)
Agua	88,5	87
Grasa	3,3	3,5
Lactosa	6,8	4,8
Caseína	0,9	2,7
Lactoalbúmina y otras proteínas	0,4	0,7
Cenizas	0,2	0,7

mera es aproximadamente un 50% mayor que en la segunda, mientras que la concentración de proteínas en esta última suele ser dos o más veces la de aquella. Por último, la nata, que contiene calcio y otros minerales, sólo supone en la leche humana una tercera parte de la existente en la leche de vaca.

En la mejor época de la lactancia materna pueden formarse 1,5 l de leche cada día (e incluso más, si la madre ha tenido gemelos). Con este grado de lactancia, la madre consume grandes cantidades de energía; la leche materna contiene aproximadamente 650 a 750 kilocalorías por litro, aunque la composición y el contenido calórico de la leche dependen de la dieta de la madre y de otros factores como la plenitud de las mamas. La madre pierde también grandes cantidades de sustratos metabólicos. Por ejemplo, cada día pasan a la leche unos 50 g de grasa y unos 100 g de lactosa, que deben extraerse de conversión de la glucosa materna. Además, pueden perderse de 2 a 3 g diarios de fosfato cálcico y, salvo que la madre tome leche abundante e ingiera suficiente vitamina D, las pérdidas de calcio y fosfato por las mamas durante la lactancia superarán con frecuencia a la ingesta de esas sustancias. Para aportar el calcio y el fosfato necesarios, las glándulas paratiroides aumentan mucho de tamaño y los huesos se decalcifican progresivamente. El problema de la decalcificación ósea no suele ser importante durante el embarazo, pero sí puede ser un problema durante la lactancia.

**Anticuerpos y otros agentes antiinfecciosos en la leche.** La leche no sólo proporciona al recién nacido los nutrientes necesarios, sino que también le aporta mecanismos de protección importantes frente a la infección. Por ejemplo, junto a los nutrientes, en la leche existen múltiples tipos de *anticuerpos* y otros agentes antiinfecciosos. Además, también se secretan diversos tipos de leucocitos, incluyendo *neutrófilos* y *macrófagos*, algunos de los cuales son sobre todo nocivos para las bacterias que podrían causar infecciones graves en el recién nacido. Son particularmente importantes los anticuerpos y macrófagos dirigidos contra la bacteria *Escherichia coli*, que a menudo causa diarreas mortales en los recién nacidos.

Cuando se usa leche de vaca para alimentar al recién nacido en lugar de leche humana, los agentes protectores suelen tener escaso valor, pues son destruidos normalmente al cabo de minutos en el interior del organismo humano.

## Bibliografía

- Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA, et al: Preeclampsia: linking placental ischemia with cardiovascular-renal dysfunction, *News Physiol Sci* 16:282, 2001.
- Augustine RA, Ladyman SR, Grattan DR: From feeding one to feeding many: hormone-induced changes in bodyweight homeostasis during pregnancy, *J Physiol* 586:387, 2008.
- Barnhart KT: Clinical practice. Ectopic pregnancy, *N Engl J Med* 361:379, 2009.
- Ben-Jonathan N, Hnasko R: Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor, *Endocr Rev* 22:724, 2001.
- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, et al: Prolactin: structure, function, and regulation of secretion, *Physiol Rev* 80:1523, 2000.
- Gimpl G, Fahrenholz F: The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation, *Physiol Rev* 81:629, 2001.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R: Epidemiology and causes of preterm birth, *Lancet* 371:75, 2008.



- Khalaf Y: ABC of subfertility: tubal subfertility, *BMJ* 327:610, 2003.
- Labbok MH, Clark D, Goldman AS: Breastfeeding: maintaining an irreplaceable immunological resource, *Nat Rev Immunol* 4:565, 2004.
- LaMarca HL, Rosen JM: Hormones and mammary cell fate—what will I become when I grow up? *Endocrinology* 149:4317, 2008.
- Murphy VE, Smith R, Giles WB, et al: Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus, *Endocr Rev* 27:141, 2006.
- Osol G, Mandala M: Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy, *Physiology (Bethesda)* 24:58, 2009.
- Roberts JM, Gammill HS: Preeclampsia: recent insights, *Hypertension* 46:1243, 2005.
- Shennan DB, Peaker M: Transport of milk constituents by the mammary gland, *Physiol Rev* 80:925, 2000.
- Sherwood OD: Relaxin's physiological roles and other diverse actions, *Endocr Rev* 25:205, 2004.
- Simhan HN, Caritis SN: Prevention of preterm delivery, *N Engl J Med* 357, 477, 2-7.
- Smith R: Parturition, *N Engl J Med* 356:271, 2007.
- Wang A, Rana S, Karumanchi SA: Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis, *Physiology (Bethesda)* 24:147, 2009.
- Wu G, Bazer FW, Cudd TA, et al: Maternal nutrition and fetal development. *J Nutr* 134:2169, 2004.

# Fisiología fetal y neonatal



El estudio completo del desarrollo fetal, la fisiología del niño recién nacido y su crecimiento y desarrollo durante los primeros años de vida son materias encuadradas en los cursos académicos de obstetricia y pediatría. No obstante, existen muchos aspectos fisiológicos exclusivos del lactante; en este capítulo se estudiarán los más importantes.

## Crecimiento y desarrollo funcional del feto

Al principio, la placenta y las membranas fetales se desarrollan con mayor rapidez que el propio feto. De hecho, durante las 2 a 3 semanas siguientes a la implantación del blastocisto, el embrión sigue siendo casi microscópico, pero a continuación, como se muestra en la figura 83-1, la longitud del feto aumenta casi en proporción con la edad gestacional. A las 12 semanas mide unos 10 cm; a las 20 semanas, 25 cm, y al final del embarazo (40 semanas), 53 cm. Dado que el peso del feto es más o menos proporcional al cubo de su longitud, aumenta de forma casi proporcional al cubo de la edad fetal.

Obsérvese en la figura 83-1 que el peso es minúsculo durante las primeras 12 semanas y alcanza 450 g a las 23 semanas (5,5 meses) de gestación. A continuación, en el último trimestre de embarazo, el feto experimenta una rápida ganancia de peso, de forma que 2 meses antes del parto, el peso medio asciende a 1.350 g, 1 mes antes de nacer a 2.025 g y en el momento de nacer, a 3.150 g; el peso final de los recién nacidos normales nacidos tras un período de gestación normal oscila entre los 2 y los 5 kg.

## Desarrollo de los sistemas orgánicos

Un mes después de la fecundación del óvulo comienzan a aparecer las características macroscópicas de los distintos órganos fetales y en los siguientes 2 a 3 meses se establecen con carácter definitivo casi todos los detalles de los distintos órganos. Después del cuarto mes, los órganos del feto son prácticamente idénticos a los del recién nacido. No obstante, el desarrollo celular de cada órgano dista mucho de ser completo y se precisan los 5 meses que restan de gestación. Incluso en el momento del parto, algunas estructuras, en especial del sistema nervioso, los riñones y el hígado, no se encuentran desarrolladas por completo, como se detallará más adelante.

**Aparato circulatorio.** El corazón humano comienza a latir 4 semanas después de la fecundación y se contrae con una frecuencia de alrededor de 65 lpm, cifra que aumenta de forma constante hasta alcanzar los 140 lpm inmediatamente antes del nacimiento.

**Formación de las células sanguíneas.** Hacia la tercera semana de desarrollo fetal comienzan a formarse eritrocitos nucleados en el saco vitelino y en las capas mesoteliales de la placenta. Una semana más tarde (a las 4-5 semanas), el mesénquima fetal y el endotelio de los vasos sanguíneos fetales elaboran eritrocitos no nucleados. A continuación, a las 6 semanas, el hígado comienza a formar células sanguíneas y en el tercer mes lo hacen el bazo y otros tejidos linfáticos del organismo. Por último, a partir del tercer mes la médula ósea se convierte poco a poco en la principal fuente de eritrocitos y de casi todos los leucocitos, aunque el tejido linfático continúe produciendo linfocitos y células plasmáticas.

**Aparato respiratorio.** Durante la vida fetal no existe respiración, ya que el saco amniótico no contiene aire. No obstante, al final del primer trimestre de la gestación comienzan a producirse intentos de movimientos respiratorios, causados especialmente por estímulos táctiles y por la asfixia fetal.

Durante los últimos 3 o 4 meses del embarazo los movimientos respiratorios del feto se inhiben casi por completo, debido a razones que aún se ignoran, y los pulmones permanecen prácticamente desinflados. La inhibición de la respiración durante los últimos meses de la vida fetal evita que los pulmones se llenen de líquido y de desechos del meconio excretado por el feto al líquido amniótico a través del tubo digestivo. Asimismo, hasta

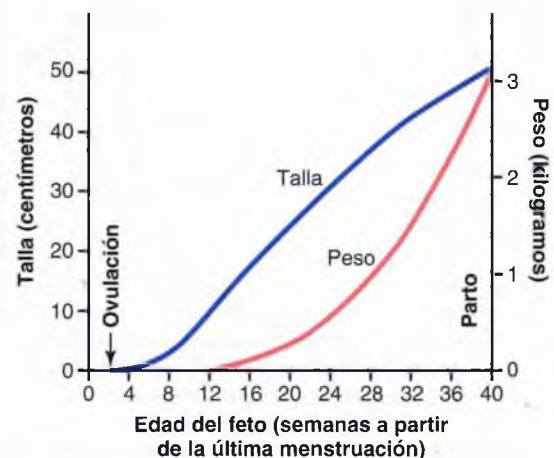


Figura 83-1 Crecimiento del feto.



**Síndrome de dificultad respiratoria causado por una carencia de surfactante.** Un pequeño número de lactantes, en especial prematuros o nacidos hijos de madres diabéticas, sufren un síndrome grave de dificultad respiratoria en las primeras horas o días de vida y algunos fallecen 1 día después. En la autopsia se observa que los alvéolos contienen grandes cantidades de líquido proteináceo, como si se hubiera filtrado plasma puro desde los capilares a los alvéolos. Este líquido contiene, además, células epiteliales alveolares descamadas. Este trastorno se denomina *enfermedad de las membranas hialinas* porque, en las extensiones microscópicas del pulmón, el aspecto del material contenido en los alvéolos se asemeja a una membrana hialina.

Un rasgo característico del síndrome de dificultad respiratoria consiste en la incapacidad del epitelio respiratorio para secretar cantidades suficientes de *surfactante*, una sustancia elaborada por las células alveolares en condiciones normales y que reduce la tensión superficial del líquido alveolar, con lo que los alvéolos se abren con facilidad durante la inspiración. Las células secretoras de surfactante (neumocitos de tipo II) no comienzan a sintetizarlo hasta el último trimestre de gestación. Por consiguiente, muchos recién nacidos prematuros y algunos nacidos a término carecen de la capacidad de secretar cantidades adecuadas de surfactante cuando nacen, lo que explica la tendencia de los alvéolos a colapsarse y la aparición de edema pulmonar. En el capítulo 37 se explicó cómo el surfactante impide estos efectos.

**Reajustes circulatorios al nacer.**

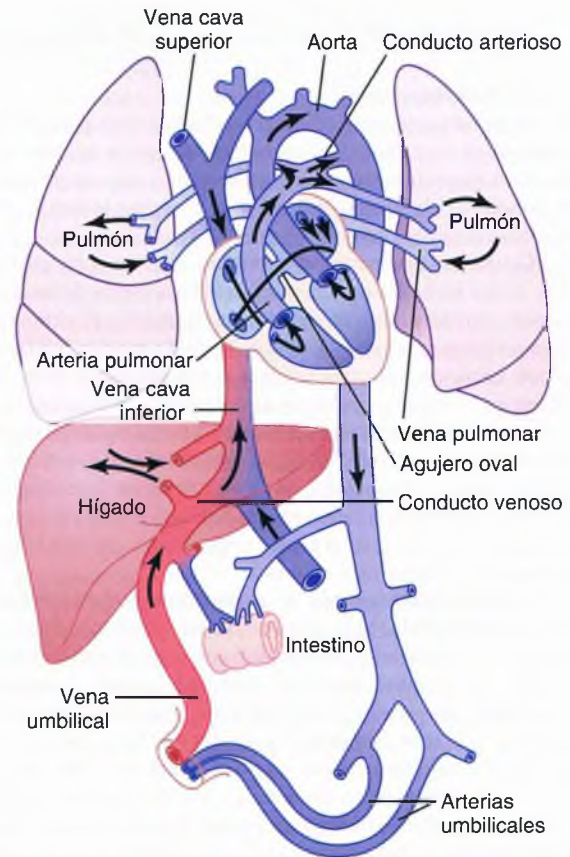
El comienzo de la respiración al nacer reviste la misma importancia que la adaptación inmediata de la circulación para que los pulmones reciban un aporte sanguíneo suficiente tras el parto. Asimismo, los ajustes circulatorios que tienen lugar durante las primeras horas de vida aumentan cada vez más el flujo sanguíneo que irriga el hígado del lactante, que hasta esos momentos era escaso. Antes de describir tales reajustes será preciso revisar la anatomía de la circulación fetal.

**Anatomía especial de la circulación fetal.** Dado que los pulmones básicamente no funcionan durante la vida fetal y que la función del hígado sólo es parcial, no es necesario que el corazón fetal impulse demasiada sangre hacia los pulmones y el hígado. En cambio, debe bombear grandes cantidades de sangre a través de la placenta. Por consiguiente, existen algunas características anatómicas especiales por las cuales el aparato circulatorio fetal funciona de forma muy distinta al de los recién nacidos.

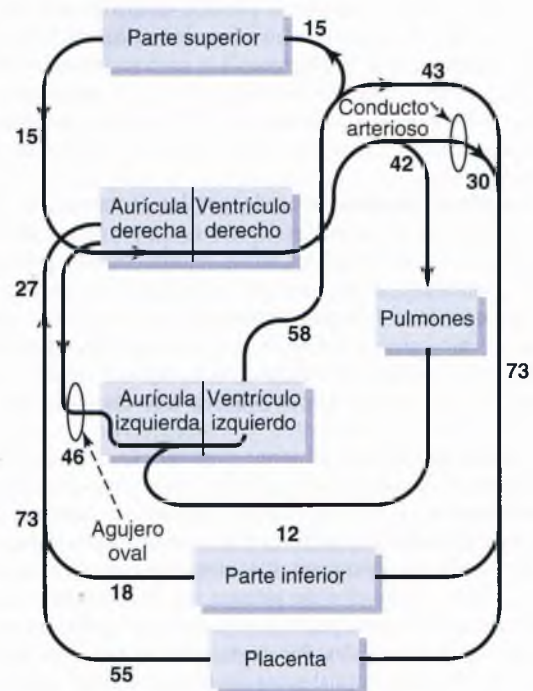
En primer lugar, como se muestra en la figura 83-4, la sangre que regresa desde la placenta a través de la vena umbilical atraviesa el *conducto venoso*, evitando en gran parte el paso por el hígado. A continuación, casi toda la sangre que penetra en la aurícula derecha procedente de la vena cava inferior accede directamente a la aurícula izquierda a través de la cara posterior de la aurícula derecha y del *agujero oval*. Así pues, la sangre oxigenada procedente de la placenta penetra mucho más en el lado izquierdo del corazón que en el derecho y es bombeada por el ventrículo izquierdo sobre todo a las arterias de la cabeza y las extremidades superiores.

La sangre que llega a la aurícula derecha desde la vena cava superior desciende al ventrículo derecho a través de la válvula tricúspide. Se trata, en su mayoría, de sangre desoxigenada de la cabeza del feto, que el ventrículo derecho bombea a la arteria pulmonar y después, a través sobre todo del *conducto arterioso*, a la aorta descendente y a las dos arterias umbilicales hasta llegar a la placenta, donde esta sangre pobre en oxígeno se oxigena.

En la figura 83-5 se muestran los porcentajes relativos del total de sangre bombeado por el corazón que alcanza los distintos circuitos vasculares del feto. Puede verse que el 55% de toda la sangre se dirige a la placenta, lo que supone que tan sólo



**Figura 83-4** Organización de la circulación fetal (Modificado de Arey LB: *Developmental Anatomy: A Textbook and Laboratory Manual of Embryology*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1974.)



**Figura 83-5** Esquema del aparato circulatorio fetal que muestra la distribución relativa del riego sanguíneo en los distintos territorios vasculares. Los números representan el porcentaje del gasto total de ambos lados del corazón que atraviesa cada región.



el 45% de ella llega a los tejidos fetales. Es más, durante la vida fetal, sólo el 12% de la sangre riega los pulmones, mientras que inmediatamente después del parto la práctica totalidad de la sangre los atraviesan.

**Cambios de la circulación fetal tras el parto.** Los cambios básicos que experimenta la circulación fetal en el momento del nacimiento se estudiaron en el capítulo 23, en relación con las anomalías congénitas del conducto arterioso y del agujero oval, que persisten durante toda la vida en algunas personas. En resumen, se trata de los siguientes cambios.

**Disminución de la resistencia pulmonar y aumento de la resistencia vascular general al nacer.** Los principales cambios que sufre la circulación en el momento del parto consisten, en primer lugar, en la pérdida del enorme flujo sanguíneo que atraviesa la placenta, lo que duplica la resistencia vascular general al nacer. En consecuencia, se incrementa la presión aórtica, así como la presión del ventrículo y la aurícula izquierdas.

En segundo lugar, las *resistencias vasculares pulmonares experimentan un gran descenso*, debido a la expansión pulmonar. Cuando los pulmones fetales no se expanden, los vasos sanguíneos están sometidos a compresión debida al reducido volumen pulmonar. Nada más se produce su expansión, cesa la compresión de los vasos y la resistencia al flujo sanguíneo disminuye de forma considerable. Asimismo, durante la vida fetal, la hipoxia pulmonar provoca un grado notable de vasoconstricción tónica de los vasos sanguíneos pulmonares, que se dilatan cuando desaparece esa hipoxia por efecto de la ventilación pulmonar. Todos estos cambios reducen hasta en cinco veces la resistencia al flujo sanguíneo que atraviesa los pulmones, con lo que se *disminuyen la presión arterial pulmonar, la presión ventricular derecha y la presión auricular derecha*.

**Cierre del agujero oval.** El *descenso de la presión de la aurícula derecha y el aumento de la presión de la aurícula izquierda* que se producen a causa de los cambios experimentados por las resistencias pulmonares y sistémicas en el momento del nacimiento explican que la sangre trate de fluir de forma retrógrada a través del agujero oval, es decir, desde la aurícula izquierda a la derecha, en vez de en la dirección contraria, como sucede durante la vida fetal. Por consiguiente, la pequeña válvula situada sobre el agujero oval, en el lado izquierdo del tabique auricular, se cierra, obstruyendo el orificio e impidiendo que la sangre atravesase el agujero oval.

En las dos terceras partes de toda la población, esta válvula se adhiere al agujero oval pasados unos meses o años y constituye un cierre permanente. No obstante, aun en los casos en los que este cierre definitivo no tiene lugar, la presión de la aurícula izquierda a lo largo de la vida suele permanecer de 2 a 4 mmHg más elevada que la de la aurícula derecha y esta presión retrógrada mantiene la válvula cerrada.

**Cierre del conducto arterioso.** El conducto arterioso también se cierra, aunque por razones distintas. En primer lugar, el incremento de las resistencias generales eleva la presión aórtica, mientras que la disminución de la resistencia pulmonar reduce la presión de la arteria pulmonar. En consecuencia, después del nacimiento, la sangre comienza a fluir de forma retrógrada desde la aorta hasta la arteria pulmonar atravesando el conducto arterioso, en lugar de dirigirse en la otra dirección, como sucedía en la vida fetal. No obstante, pasadas sólo unas horas, la pared muscular del conducto arterioso experimenta una gran contracción y en el plazo de 1-8 días esta vasoconstricción alcanza la magnitud suficiente para interrumpir el flujo sanguíneo. Este proceso recibe el nombre de *cierre funcional* del conducto arterioso. Con posterioridad, durante los siguientes 1-4 meses, el conducto arterioso suele experimentar una oclusión anatómica, debida al crecimiento de tejido fibroso en la luz.

El cierre del conducto arterioso guarda relación con la mayor oxigenación de la sangre que atraviesa el conducto. Durante la vida fetal, la  $PO_2$  de la sangre que pasa por él es tan sólo de 15-20 mmHg, pero aumenta hasta alcanzar los 100 mmHg unas horas después del parto. Por otra parte, se ha comprobado en numerosos experimentos que el grado de contracción del músculo liso de la pared del conducto depende en gran medida de la disponibilidad de oxígeno.

El conducto de uno de cada varios miles de lactantes no llega a cerrarse, dando lugar a lo que se conoce como *conducto arterioso permeable*, cuyas consecuencias se estudiaron en el capítulo 23. La ausencia de cierre se ha atribuido a una dilatación excesiva del conducto, provocada por la presencia de prostaglandinas vasodilatadoras en la pared del conducto. De hecho, la administración de *indometacina*, que bloquea el efecto dilatador de las prostaglandinas, logra a menudo el cierre del conducto.

**Cierre del conducto venoso.** Durante la vida fetal, la sangre portal procedente del abdomen fetal se une a la de la vena umbilical y en conjunto atraviesan el *conducto venoso* hasta acceder directamente a la vena cava, justo por debajo del corazón pero por encima del hígado, con lo que evita el paso por este órgano.

Inmediatamente después del nacimiento, la sangre deja de fluir por la vena umbilical, aunque gran parte de la sangre portal todavía atraviesa el conducto venoso y tan sólo un pequeño porcentaje pasa a través de los canales del hígado. No obstante, en el plazo de 1-3 h, la pared muscular del conducto venoso se contrae con fuerza e interrumpe el flujo. Como resultado, la presión de la vena porta pasa de medir casi 0 hasta 6-10 mmHg, cifra lo bastante elevada como para obligar a la sangre de la porta a atravesar los senos hepáticos. Aunque el conducto venoso se cierra en casi todos los casos, apenas se conocen los factores que propician dicho cierre.

### Nutrición del neonato

Antes de nacer, el feto obtiene casi toda su energía de la glucosa de la sangre materna. Después del nacimiento, la cantidad de glucosa almacenada en el cuerpo del lactante en forma de glucógeno hepático y muscular cubre sus necesidades durante sólo unas horas; la función del hígado neonatal todavía es insuficiente, lo que impide que se produzca una gluconeogénesis importante. Por consiguiente, la glucemia de los lactantes suele disminuir el primer día de vida hasta 30-40 mg/dl, lo que supone menos de la mitad de la cifra normal. Por fortuna, el lactante dispone de mecanismos adecuados para desviar su metabolismo hacia los lípidos y las proteínas almacenadas, hasta recibir leche materna 2-3 días después.

A menudo, resulta difícil suministrar un aporte adecuado al recién nacido, ya que la velocidad de recambio de los líquidos corporales es siete veces mayor que la de los adultos y la leche materna tarda varios días en formarse. De ordinario, el peso del neonato disminuye entre el 5 y el 10% y, en ocasiones, hasta el 20% en los 2 o 3 primeros días de vida. Casi toda esta disminución ponderal se debe a la pérdida de líquidos y no de sólidos corporales.

### Problemas funcionales especiales en el neonato

Una de las principales características de los recién nacidos consiste en la inestabilidad de los distintos sistemas de control hormonal y nervioso. Ello se debe, por una parte, a un desarrollo insuficiente de los distintos órganos del cuerpo y, por otra, a que los sistemas de control aún no se han ajustado a la nueva forma de vida.



### Sistema respiratorio

La frecuencia respiratoria normal de los recién nacidos es de unas 40 respiraciones por minuto y el volumen corriente de cada respiración alcanza un promedio de 16 ml. Esto supone un volumen respiratorio total por minuto de 640 ml/min, que, en relación con el peso corporal, duplica al del adulto. *En relación con el peso corporal, la capacidad funcional residual de los pulmones del lactante equivale a la mitad de la correspondiente a los adultos.* Esta diferencia provoca elevaciones y disminuciones cíclicas excesivas de los gases sanguíneos del recién nacido cuando la frecuencia respiratoria disminuye, ya que es el aire residual de los pulmones el que atenúa las variaciones de su concentración.

### Circulación

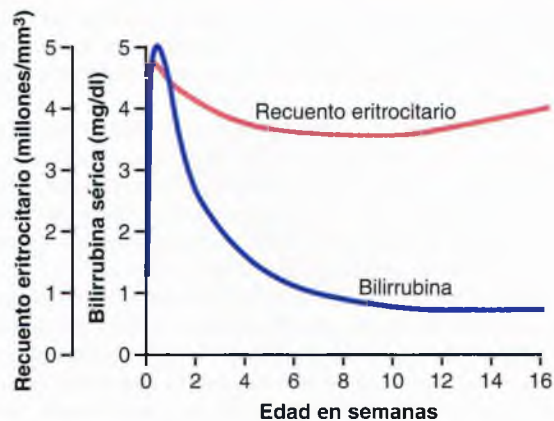
**Volumen sanguíneo.** El volumen sanguíneo medio de los recién nacidos asciende nada más nacer a unos 300 ml, pero si el lactante permanece unido a la placenta durante algunos minutos después del parto o si el cordón umbilical se pinza de forma que la sangre de sus vasos pase al niño, este recibirá otros 75 ml de sangre, con un total de 375 ml. Durante las horas siguientes, parte de este líquido sanguíneo pasa a los espacios tisulares del recién nacido, por lo que el hematocrito asciende aunque el volumen sanguíneo se normaliza hasta los 300 ml. Algunos pediatras opinan que este volumen de sangre adicional obtenido con el pinzamiento del cordón umbilical provoca un leve edema pulmonar y cierto grado de disnea, aunque los eritrocitos adicionales son a menudo muy valiosos para el niño.

**Gasto cardíaco.** El gasto cardíaco medio de los recién nacidos es de 500 ml/min, cifra que, al igual que la frecuencia respiratoria y el metabolismo, duplica la del adulto en relación con el peso corporal. Algunos niños nacen con un gasto cardíaco especialmente bajo debido a una hemorragia producida durante el parto, en la que se pierde gran parte del volumen sanguíneo de la placenta.

**Presión arterial.** La presión arterial media del primer día de vida corresponde a unos 70 mmHg (sistólica) y 50 mmHg (diastólica) y se eleva poco a poco en los siguientes meses hasta situarse en 90/60 mmHg. Con posterioridad, tiene lugar un incremento mucho más lento durante los años siguientes hasta que se alcanzan los valores del adulto (115/70) durante la adolescencia.

**Características de la sangre.** La cifra media de eritrocitos de los recién nacidos es de unos 4 millones por milímetro cúbico. Si la sangre del cordón se deriva hacia el lactante, esta cifra aumentará entre 0,5 y 0,75 millones más durante las primeras horas de la vida, lo que supone un recuento total de alrededor de 4,75 millones por milímetro cúbico (fig. 83-6). No obstante, más tarde, durante las primeras semanas de vida, el lactante forma pocos eritrocitos más, debido presumiblemente a la desaparición del estímulo hipóxico que impulsaba la síntesis de eritrocitos durante la vida fetal. Así pues, como se muestra en la figura 83-6, la cifra media de eritrocitos disminuye hasta menos de 4 millones por milímetro cúbico a las 6-8 semanas de vida. A partir de ese momento, la actividad creciente del niño constituye un estímulo adecuado para la normalización de los eritrocitos en un plazo de 2-3 meses. Al nacer, el lactante tiene unos 45.000 leucocitos por milímetro cúbico, cifra cinco veces mayor que la del adulto normal.

**Ictericia neonatal y eritroblastosis fetal.** La bilirrubina formada por el feto llega a través de la placenta hasta la madre, que la excreta por vía hepática; no obstante, nada más nacer, el recién nacido sólo puede eliminar la bilirrubina por medio de su propio hígado, cuya función es escasa durante la primera semana de vida e incapaz de conjugar cantidades notables de bilirrubina con ácido glucurónico con el fin de excretarla por vía



**Figura 83-6** Cambios del recuento de eritrocitos y de la concentración sérica de bilirrubina durante las 16 primeras semanas de la vida; puede verse que hay una anemia fisiológica entre las 6 y 12 primeras semanas e hiperbilirrubinemia fisiológica durante las 2 primeras semanas de vida.

biliar. Por consiguiente, la concentración plasmática de bilirrubina se eleva desde su valor normal (menos de 1 mg/dl) hasta alcanzar un promedio de 5 mg/dl durante los 3 primeros días de vida y a continuación disminuye de forma gradual hasta los valores normales a medida que el hígado comienza a funcionar. Este efecto, denominado *hiperbilirrubinemia fisiológica*, se ilustra en la figura 83-6 y se asocia a una *ictericia leve* (color amarillento) de la piel del niño y en especial de la esclerótica ocular, que dura 1 o 2 semanas.

Sin embargo, la causa más importante de ictericia neonatal grave es la *eritroblastosis fetal*, que se estudió con detalle en el capítulo 32, en relación con la incompatibilidad del factor Rh entre el feto y la madre. En pocas palabras, el *feto con eritroblastosis* hereda los eritrocitos Rh-positivos del padre, mientras que el Rh de la madre es negativo. La madre queda entonces inmunizada frente al factor Rh positivo (una proteína) de las células sanguíneas del feto y sus anticuerpos destruyen a los eritrocitos fetales, haciendo que se liberen hacia el plasma fetal cantidades excesivas de bilirrubina y que a menudo provocan la muerte del feto por carencia de un número suficiente de eritrocitos. Antes del desarrollo de la terapéutica obstétrica moderna, 1 de cada 50-100 recién nacidos sufría una forma leve o grave de esta enfermedad.

### Equilibrio hídrico, equilibrio acidobásico y función renal

La velocidad de la ingestión y la excreción de líquidos del recién nacido es siete veces mayor que la del adulto en relación con el peso corporal, de lo que se deduce que cualquier alteración, por pequeña que sea, del consumo o de la excreción de líquidos puede causar anomalías con rapidez.

El metabolismo del lactante duplica al del adulto en relación con la masa corporal, por lo que también se forma el doble de ácido, haciendo al lactante propenso a la acidosis. El desarrollo funcional de los riñones no se completa hasta el final del primer mes de vida. Por ejemplo, los riñones del recién nacido sólo concentran la orina 1,5 veces la osmolaridad del plasma, mientras que el adulto puede concentrar la orina hasta 3-4 veces la osmolaridad del plasma. Por consiguiente, si se tiene en cuenta la inmadurez de los riñones, el notable recambio de líquidos y la rápida formación de ácido, resultará fácil comprender los principales problemas de la lactancia: acidosis, deshidratación y, con menor frecuencia, hiperhidratación.



**Función hepática**

Durante los primeros días de la vida, la función hepática es bastante deficiente, como se demuestra por los siguientes efectos:

1. El hígado de los recién nacidos conjuga mal la bilirrubina con el ácido glucurónico, por lo que la excreción de bilirrubina durante los primeros días de vida es ligera sólo.
2. El hígado de los recién nacidos no forma proteínas plasmáticas con normalidad, por lo que la concentración de estas proteínas disminuye durante las primeras semanas de vida y es del 15 al 20% inferior a la de los niños mayores. En ocasiones, este descenso es tan acusado que el lactante sufre un edema hipoproteinémico.
3. La función hepática de la gluconeogenia es especialmente deficiente. En consecuencia, la glucemia del recién nacido no alimentado disminuye hasta 30-40mg/dl (alrededor del 40% del valor normal) y el aporte energético del lactante se basa sobre todo en los lípidos acumulados hasta que pueda recibir una alimentación suficiente.
4. El hígado de los recién nacidos suele formar también una cantidad escasa de los factores sanguíneos necesarios para la coagulación normal de la sangre.

**Digestión, absorción y metabolismo de los alimentos; nutrición**

Por lo general, la capacidad del recién nacido para digerir, absorber y metabolizar los alimentos no difiere de la de los niños mayores, salvo en los tres aspectos siguientes:

En primer lugar, *la secreción de amilasa pancreática en el neonato es deficiente*, por lo que los lactantes utilizan de forma menos adecuada el almidón que los niños mayores.

En segundo lugar, *la absorción de grasas a partir del tubo digestivo es algo menor que la de los niños mayores*. Por consiguiente, la leche rica en grasa (como la de vaca) no suele absorberse por completo.

En tercer lugar, *la glucemia es baja e inestable*, dado que la función hepática es imperfecta al menos durante la primera semana de vida.

El neonato tiene una capacidad especial para sintetizar y almacenar proteínas. De hecho, si se le administra una dieta adecuada, el lactante utilizará hasta el 90% de los aminoácidos ingeridos para formar proteínas corporales. Este porcentaje es muy superior al de los adultos.

**Aumento del metabolismo y regulación deficiente de la temperatura corporal.** En relación con el peso corporal, el metabolismo normal de los recién nacidos duplica el de los adultos, lo que implica además un gasto cardíaco y un volumen respiratorio por minuto dos veces mayores.

Dado que la superficie corporal es grande en relación con la masa, el organismo pierde calor con rapidez. Como resultado, la temperatura corporal del recién nacido, en especial de los prematuros, desciende con facilidad. La figura 83-7 demuestra que la temperatura corporal de los lactantes, incluidos los sanos, suele descender varios grados durante las primeras horas de vida, pero se normaliza a las 7-10h. Aun así, los mecanismos que regulan la temperatura corporal son insuficientes durante los primeros días de vida, lo que ocasiona alteraciones notables de la temperatura, que se muestran también en la figura 83-7.

**Necesidades nutricionales durante las primeras semanas de vida.** Nada más nacer, el equilibrio nutricional suele ser completo, siempre que la madre haya seguido una dieta adecuada. Es más, la función del aparato digestivo es más que suficiente para digerir y asimilar todos los nutrientes aportados por una dieta adecuada. No obstante, la nutrición inicial del lactante se caracteriza por tres problemas concretos.



Figura 83-7 Descenso de la temperatura corporal del recién nacido inmediatamente después del parto e inestabilidad de la temperatura corporal en los primeros días de vida.

**Necesidades de calcio y vitamina D.** El recién nacido se encuentra en una etapa de osificación rápida de los huesos, por lo que precisa un aporte inmediato de calcio durante la lactancia; la leche de la dieta suele contener las cantidades necesarias. Con todo, el tubo digestivo no absorbe bien el calcio cuando carece de vitamina D. Así pues, algunos lactantes con deficiencia de vitamina D pueden desarrollar un raquitismo intenso en sólo unas semanas. Esta enfermedad afecta sobre todo a los prematuros, debido a que la absorción digestiva de calcio resulta aún menos eficaz que entre los lactantes sanos.

**Necesidades de hierro de la dieta.** Si la gestante consumió una cantidad adecuada de hierro con la dieta, el hígado del lactante habrá almacenado la cantidad suficiente para fabricar eritrocitos durante 4-6 meses después del parto. Sin embargo, si el consumo materno de hierro fue escaso, será muy probable que el lactante sufra una anemia intensa a los 3 meses de vida. Para evitar esta posibilidad, se aconseja alimentar al lactante pronto con yema de huevo (que contiene cantidades bastante elevadas de hierro) o administrarle hierro de alguna otra forma en el segundo o el tercer mes de vida.

**Deficiencia de vitamina C en los lactantes.** Los tejidos fetales no almacenan grandes cantidades de ácido ascórbico (vitamina C), aunque esta se necesita para la formación de cartílago, hueso y otras estructuras intercelulares durante la lactancia. Es más, la leche sólo proporciona suministros reducidos de ácido ascórbico, en especial la de vaca, cuyo contenido es cuatro veces menor que el de la leche humana. Por esta razón, en la tercera semana de vida se prescriben a menudo zumo de naranja u otras fuentes de ácido ascórbico.

**Inmunidad**

El recién nacido hereda gran parte de la inmunidad de la madre, pues grandes cantidades de anticuerpos pasan de la sangre materna al feto a través de la placenta. No obstante, el lactante no tiene capacidad para generar por sí solo cantidades significativas de ellos. Durante el primer mes de vida, las gammaglobulinas del niño, que contienen los anticuerpos, disminuyen hasta menos de la mitad de la concentración original y la inmunidad desciende de forma proporcional. A continuación, el sistema inmunitario del niño comienza a formar anticuerpos y la concentración de gammaglobulina se normaliza a los 12-20 meses de edad.

Aunque las gammaglobulinas disminuyen nada más nacer, los anticuerpos heredados de la madre protegen al lactante durante unos 6 meses contra las principales infecciones infantiles, como la difteria, el sarampión y la poliomielitis. Así pues,



no es necesario vacunar a los niños contra estas enfermedades antes de los 6 meses. Por el contrario, los anticuerpos heredados frente a la tos ferina no bastan para proteger al recién nacido, por lo que, para tener una seguridad completa, es preciso vacunar a los niños hacia el primer mes.

**Alergia.** Los recién nacidos no suelen sufrir alergias. No obstante, varios meses después, cuando el lactante empieza a formar sus propios anticuerpos, pueden aparecer estados alérgicos graves que a menudo se traducen en eccema grave, anomalías digestivas e incluso anafilaxia. A medida que el niño crece y continúa desarrollando su inmunidad, estas manifestaciones alérgicas desaparecen. La relación entre la inmunidad y la alergia se estudió en el capítulo 34.

### Problemas endocrinos

En general, el sistema endocrino del lactante se encuentra muy desarrollado al nacer y apenas se detectan anomalías endocrinas inmediatas. No obstante, en algunos casos, la endocrinología de la lactancia resulta especialmente importante:

1. Si una mujer embarazada de una niña recibe tratamiento con hormonas androgénicas o desarrolla un tumor secretor de andrógenos durante la gestación, la niña nacerá con un alto grado de masculinización de los órganos sexuales que se traducirá en un tipo de *hermafroditismo*.
2. Las hormonas sexuales secretadas por la placenta y por las glándulas maternas durante el embarazo determinan, en ocasiones, la producción de leche en las mamas del neonato durante los primeros días de vida. A veces, las mamas del recién nacido se inflaman o aparece una mastitis infecciosa.
3. Los lactantes nacidos de madres diabéticas que no reciban tratamiento presentarán una hipertrofia notable e hiperfunción de los islotes de Langerhans del páncreas. Por este motivo, la glucemia del lactante puede descender hasta 20 mg/dl poco después de nacer. No obstante, por suerte y a diferencia de lo que sucede en los adultos, este escaso valor de la glucemia sólo provoca un shock o un coma insulínico de forma excepcional.

La causa más frecuente de recién nacidos de gran tamaño es la diabetes materna de tipo II. En la gestante, esta enfermedad se asocia a resistencia a los efectos metabólicos de la insulina y a un ascenso compensador de la insulinemia. Parece que las concentraciones elevadas de insulina estimulan el crecimiento fetal y contribuyen al aumento del peso al nacimiento. El mayor aporte de glucosa y de otros nutrientes al feto también podría contribuir a este mayor crecimiento fetal. Sin embargo, la mayor parte de la ganancia de peso se debe al incremento de la grasa, mientras que el aumento de la talla suele ser escaso, aunque sí aumenta el tamaño de algunos órganos (*organomegalia*).

En las madres con diabetes de tipo I no controlada (secundaria a la falta de secreción de insulina), el crecimiento fetal puede retrasarse debido a las deficiencias metabólicas maternas y a menudo se observan alteraciones del crecimiento y la maduración de los tejidos fetales. Además, la mortalidad intrauterina es elevada, al igual que la de los fetos que llegan al término. La muerte de dos terceras partes de estos lactantes se debe al *síndrome de dificultad respiratoria*, que se describió al principio del capítulo.

4. Algunos niños nacen con hipofunción corticosuprarrenal, que en la mayoría de los casos se debe a la *agenesia* de las glándulas suprarrenales o a una *atrofia por agotamiento*, ocurrida tras un fuerte estímulo.
5. Es probable que una gestante con hipertiroidismo o tratada con una cantidad excesiva de hormona tiroidea dé a luz a un niño con hiposecreción temporal de la glándula tiroidea. Por

el contrario, si se extirpa esta glándula antes del embarazo, puede ocurrir que la glándula hipofisaria secrete una gran cantidad de tiotropina durante la gestación y que el niño nazca con un hipertiroidismo transitorio.

6. Cuando el feto no secreta hormona tiroidea, el crecimiento óseo es escaso y existe retraso mental, lo que constituye la enfermedad denominada *enanismo por cretinismo*, estudiada en el capítulo 76.

### Problemas especiales de la prematuridad

Todos los problemas de la vida neonatal descritos más arriba se agudizan en gran medida cuando existe prematuridad. Todos ellos pueden clasificarse en dos grandes grupos: 1) inmadurez de ciertos órganos y aparatos, y 2) inestabilidad de los distintos sistemas de control homeostático. Debido a estos efectos, los prematuros nacidos más de 3 meses antes del final normal del embarazo no suelen sobrevivir.

#### Desarrollo inmaduro del neonato prematuro

Casi todos los órganos del lactante prematuro son inmaduros, aunque si se desea salvar su vida es preciso prestar atención a algunos de ellos en especial.

**Respiración.** Existen grandes probabilidades de que el aparato respiratorio de los lactantes prematuros esté poco desarrollado. La capacidad vital y la capacidad residual funcional de los pulmones están especialmente reducidas en relación con el tamaño del niño. Asimismo, la secreción de surfactante es escasa o nula. Por tanto, una causa frecuente de muerte es el *síndrome de dificultad respiratoria*. Además, la reducida capacidad funcional residual de los lactantes prematuros se asocia a menudo a una respiración periódica de tipo Cheyne-Stokes.

**Función digestiva.** Otro de los principales problemas de los lactantes prematuros consiste en la dificultad para ingerir y absorber una cantidad suficiente de alimentos. El aparato digestivo y el sistema de absorción de los prematuros nacidos con más de 2 meses de anticipación casi siempre son insuficientes. La absorción de las grasas es tan baja que obligan a administrar dietas pobres en ellas. Por otra parte, los lactantes prematuros tienen grandes problemas para absorber el calcio y, por consiguiente, a veces desarrollan raquitismo antes de que se diagnostique este problema. Por este motivo, resulta esencial vigilar con atención el consumo de calcio y de vitamina D.

**Función de otros órganos.** Los lactantes prematuros tienen grandes dificultades causadas con frecuencia por la inmadurez de otros órganos: 1) inmadurez del hígado, que implica un metabolismo intermediario insuficiente y, con frecuencia, diátesis hemorrágica debida a la escasa formación de los factores de la coagulación; 2) inmadurez de los riñones, que son especialmente incapaces de eliminar los ácidos del organismo, por lo que predisponen al niño a la acidosis y a sufrir alteraciones graves del equilibrio hídrico; 3) inmadurez del mecanismo hematopoyético de la médula ósea, que ocasiona la rápida aparición de anemia, y 4) menor formación de gammaglobulina por el sistema linfático, asociada a menudo a infecciones graves.

#### Inestabilidad de los sistemas de control homeostáticos en el neonato prematuro

La inmadurez de los distintos órganos de los prematuros provoca un alto grado de inestabilidad de los mecanismos homeostáticos del organismo. Por ejemplo, el equilibrio acidobásico experimenta grandes variaciones, en especial cuando la magnitud de la ingesta alimenticia varía de una vez a otra. Asimismo, la

concentración sanguínea de proteínas suele reducirse debido al desarrollo inmaduro del hígado y con frecuencia provoca un *edema hipoproteínémico*. La incapacidad del lactante para regular la concentración del ion calcio puede desencadenar una tetania hipocalcémica. Además, el valor de la glucemia sufre enormes oscilaciones, entre 20 y 100mg/dl, dependiendo sobre todo de la regularidad de la alimentación. Así pues, teniendo en cuenta estas variaciones extremas del sistema interno de los lactantes prematuros, no resulta sorprendente que su mortalidad sea elevada si el bebé nace 3 o más meses antes de término.

**Inestabilidad de la temperatura corporal.** Uno de los principales problemas de los lactantes prematuros consiste en la incapacidad para mantener una temperatura corporal normal. La temperatura del niño prematuro tiende a aproximarse a la del entorno. Cuando la temperatura ambiente es normal, la del niño se estabiliza entre 32 y 34°C, aunque a veces desciende por debajo de 30°C. Los estudios estadísticos ponen de manifiesto que una temperatura corporal mantenida por debajo de 35,5°C se asocia a una mortalidad especialmente elevada, lo que explica el empleo casi obligado de las incubadoras en el tratamiento de la inmadurez.

**Riesgo de ceguera provocado por un exceso de oxigenoterapia en el neonato prematuro**

Los lactantes prematuros sufren con frecuencia dificultad respiratoria, por lo que a menudo se les administra oxigenoterapia. No obstante, se ha comprobado que una aplicación excesiva de oxígeno a estos niños, sobre todo a los muy prematuros, provoca en ocasiones ceguera. La causa reside en que el exceso de oxígeno impide la formación de nuevos vasos sanguíneos en la retina. Cuando se interrumpe la oxigenoterapia, los vasos sanguíneos intentan recuperar el tiempo perdido e irrumpen, formando una gran masa vascular que rodea el humor vítreo y bloquea el paso de la luz desde la pupila hasta la retina. Con posterioridad, los vasos son reemplazados por una masa de tejido fibroso que ocupa el lugar correspondiente al humor vítreo transparente.

Este proceso, denominado *fibroplasia retrolenticular*, origina ceguera permanente. Por esta razón, resulta vital evitar el tratamiento de los lactantes prematuros con concentraciones elevadas de oxígeno. En los estudios fisiológicos se ha comprobado que las concentraciones de oxígeno de hasta el 40% en el aire respirado son inocuas para los prematuros, aunque algunos fisiólogos infantiles opinan que la inocuidad completa sólo está asegurada cuando la concentración de oxígeno en el aire respirado es normal.

**Crecimiento y desarrollo del niño**

Los principales problemas fisiológicos que aparecen después del período neonatal guardan relación con las necesidades metabólicas especiales asociadas al crecimiento que se estudian con detalle en las secciones de este libro dedicadas al metabolismo y la endocrinología.

La figura 83-8 muestra la progresión de la estatura de los niños y las niñas desde el nacimiento hasta los 20 años de edad. Obsérvese que la talla coincide en ambos sexos hasta los 10 años de vida. Entre los 11 y los 13 años comienzan a formarse los estrógenos femeninos, que causan un rápido crecimiento en altura y la unión más precoz de las epífisis de los huesos largos a los 14-16 años, momento en el que cesa el crecimiento. Esto contrasta con el efecto de la testosterona en los varones, que provoca otra fase de crecimiento a una edad algo posterior, sobre todo entre los 13 y los 17 años. Por eso, el crecimiento de los niños es

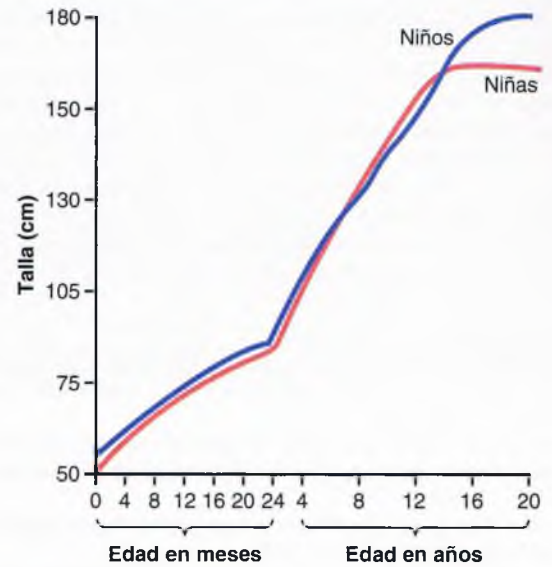


Figura 83-8 Talla media de los niños y las niñas desde la lactancia hasta los 20 años de edad.

más prolongado debido al retraso de la unión de las epífisis, de forma que la estatura final supera bastante a la de las niñas.

**Crecimiento conductual**

La evolución del comportamiento depende sobre todo de la madurez del sistema nervioso. Resulta complicado diferenciar entre la madurez de las estructuras anatómicas del sistema nervioso y la madurez lograda con el aprendizaje. En los estudios anatómicos se ha comprobado que determinadas vías del sistema nervioso central no se mielinizan por completo hasta el final del primer año de vida. Por esta razón, se afirma con frecuencia que la función del sistema nervioso no es completa en el momento del nacimiento. Parece que la corteza cerebral y sus funciones asociadas, como la visión, tardan varios meses en lograr un desarrollo funcional completo.



Figura 83-9 Hitos del desarrollo del lactante durante el primer año de vida.



En el momento del parto, la masa cerebral corresponde tan sólo al 26% de la de los adultos, pero la proporción se eleva hasta el 55% al año de vida y alcanza casi el valor adulto al final del segundo año. Este efecto se asocia, además, al cierre de las fontanelas y de las suturas del cráneo, que sólo permite un crecimiento adicional del cerebro del 20% a partir de esa edad. En la figura 83-9 se ofrece una gráfica del progreso normal de los lactantes durante el primer año de vida. La evaluación clínica del crecimiento mental y del desarrollo del comportamiento se basa en la comparación de esta gráfica con el desarrollo real del niño.

## Bibliografía

- Baraldi E, Filippone M: Chronic lung disease after premature birth, *N Engl J Med* 357:1946, 2007.
- Bissonnette JM: Mechanisms regulating hypoxic respiratory depression during fetal and postnatal life, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 278:R1391, 2000.
- Cannon B, Nedergaard J: Brown adipose tissue: function and physiological significance, *Physiol Rev* 84:277, 2004.
- Cetin I, Alvino G, Cardellicchio M: Long chain fatty acids and dietary fats in fetal nutrition, *J Physiol* 587:3441, 2009.
- Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, et al: Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm, *Endocr Rev* 21:514, 2000.
- Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ: Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences, *Physiology (Bethesda)* 21:29, 2006.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al: Epidemiology and causes of preterm birth, *Lancet* 371:75, 2008.
- Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, et al: Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease, *N Engl J Med* 359:61, 2008.
- Hilaire G, Duron B: Maturation of the mammalian respiratory system, *Physiol Rev* 79:325, 1999.
- Johnson MH: Functional brain development in humans, *Nat Rev Neurosci* 2:475, 2001.
- Kinney HC, Thach BT: The sudden infant death syndrome, *N Engl J Med* 361:795, 2009.
- Kovacs CS, Kronenberg HM: Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation, *Endocr Rev* 18:832, 1997.
- Labbok MH, Clark D, Goldman AS: Breastfeeding: maintaining an irreplaceable immunological resource, *Nat Rev Immunol* 4:565, 2004.
- Maisels MJ, McDonagh AF: Phototherapy for neonatal jaundice, *N Engl J Med* 358:920, 2008.
- McMurtry IF: Pre- and postnatal lung development, maturation, and plasticity, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 282:L341, 2002.
- Ojeda NB, Grigore D, Alexander BT: Developmental programming of hypertension: insight from animal models of nutritional manipulation, *Hypertension* 52:44, 2008.
- Osol G, Mandala M: Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy, *Physiology (Bethesda)* 24:58, 2009.
- Ross MC, Nijland MJ: Development of ingestive behavior, *Am J Physiol* 274:R879, 1998.
- Saigal S, Doyle LW: An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood, *Lancet* 371:261, 2008.