

"Nuestros hechos deben ser correctos. Nuestras teorías no necesitan serlo, si nos permiten descubrir nuevos hechos importantes."

Selye

El **sistema endocrino** se compone de *células endocrinas aisladas, tejido endocrino y glándulas endocrinas*. Las glándulas endocrinas o de secreción interna se denominan también glándulas cerradas o **glándulas sin conductos**, es decir, glándulas sin conductos excretores. Los productos de secreción, las **hormonas** (gr. *hormon*, estimulante, de *hormaein*, poner en movimiento), son secretadas a la sangre, por lo que tienen capacidad para actuar sobre otras células del organismo. La denominación **hormona** se puede definir como la *sustancia química sintetizada por células (solitarias u organizadas en tejido u órganos endocrinos) secretada al torrente sanguíneo para ser transportada a sitios alejados, con el fin de afectar la actividad de otras células*. Algunas hormonas, como la hormona tiroidea, ejercen su acción sobre todas (o casi todas) las células del organismo, pero la mayoría de las hormonas afectan algunos tejidos u órganos específicos en forma más pronunciada que los demás. Se denomina **órgano blanco** al *tejido u órgano afectado específicamente por una hormona* y, en correspondencia, se designan **células blanco**, a las *células afectadas por la hormona*.

Por lo tanto, las hormonas son un subgrupo de moléculas señal y, al igual que todas las demás moléculas señal secretadas, ejercen su acción sobre otras células por unión a receptores, sean fijados a membrana o intracelulares y, en consecuencia, las hormonas pueden ser específicas para un único tipo celular o para algunos tipos celulares (véase moléculas señal y receptores, además de mecanismos de acción por unión de moléculas señal a receptores, en el cap. 7, pág. 189). El efecto de las hormonas no siempre es estimulante, dado que en algunos casos tiene *características inhibitorias*, por ejemplo, la acción de algunas de las hormonas liberadoras hipotalámicas.

Las *glándulas endocrinas representan, junto con el sistema nervioso, los dos grandes sistemas coordinadores del organismo*. Existe una estrecha relación entre ambos, tanto en el plano evolutivo como en el funcional, y, en muchos aspectos, el sistema endocrino actúa como "brazo de extensión" del sistema nervioso.

Las *glándulas endocrinas propiamente dichas* incluyen la **hipófisis**, la **glándula**

pineal, la **glándula tiroidea**, las **glándulas paratiroides**, el **páncreas**, las **glándulas suprarrenales**, los **ovarios** y los **testículos**. En algunos de estos órganos, el *tejido glandular endocrino representa sólo una parte del parénquima*, dado que también tienen otras funciones, además de la síntesis hormonal. Estas zonas endocrinas —los *islotos de Langerhans del páncreas, los folículos y el cuerpo lúteo en los ovarios y el tejido intersticial en los testículos*— se describen junto con los órganos donde se encuentran. Lo mismo vale para las funciones endocrinas de ciertos órganos, no considerados tradicionalmente como glándulas endocrinas, por ejemplo, el *tracto esofagogastrointestinal* y los *riñones*. Así, en el sistema enteroendocrino es característico encontrar células endocrinas aisladas. Por último, la *placenta* de la embarazada secreta varias hormonas (véase cap. 22, pág. 674).

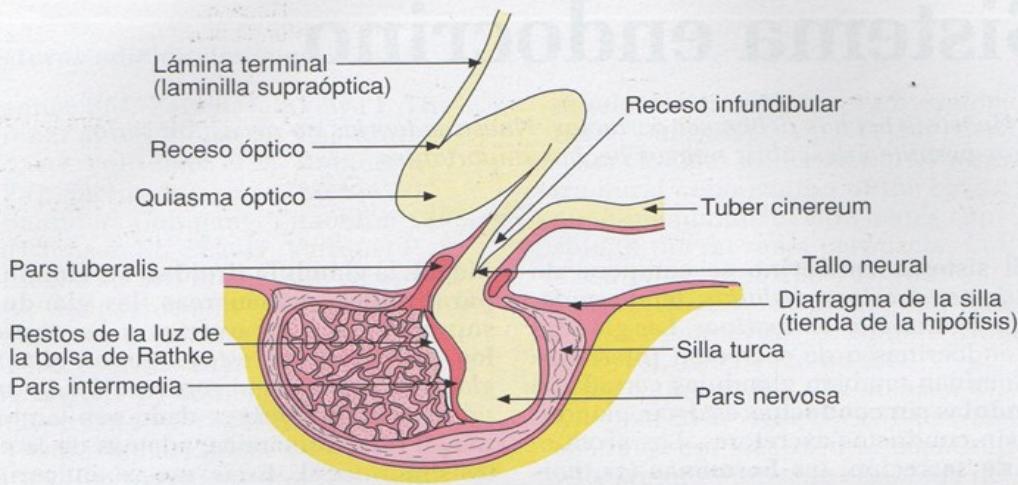
Las *glándulas endocrinas poseen una irrigación sanguínea muy rica*, lo que se debe, como es natural, a la necesidad de recibir los materiales requeridos para sintetizar las hormonas y a que liberan sus secreciones a la sangre. Se sugiere remitirse al capítulo 7, donde se analizan en detalle las características generales de las glándulas endocrinas, entre ellas el almacenamiento, la secreción y la degradación de las hormonas.

Hipófisis

La **hipófisis** (gr. *hypo*, por debajo; *fyo*, crece) o **glándula pituitaria** (lat. *pituita*, mucus) está fijada a la parte inferior del cerebro por medio del tallo hipofisario (fig. 21-1). La hipófisis es ovalada al corte transversal y mide, en promedio, 12 × 8 mm. Pesa unos 0,5 g, algo menos en la mujer, con incrementos durante el embarazo que persisten después.

La hipófisis se ubica en la **silla turca**, una cavidad en el hueso esfenoides. Por arriba, la duramadre se extiende sobre la silla y forma el **diafragma de la silla**, que presenta un orificio en la parte media por el que pasa el tallo hipofisario. La silla turca está revestida por periostio, mientras que una delgada **cápsula de tejido conectivo** recubre la hipófisis. Entre el periostio y la cápsula se encuentra una capa

Fig. 21-1. Dibujo esquemático de un corte sagital a través de la hipófisis y su entorno. (Según Patten.)



de tejido conectivo laxo que contiene un denso plexo de venas de paredes delgadas, que rodea toda la hipófisis como una red.

Desde el punto de vista macroscópico, la hipófisis se compone de una porción anterior, o **adenohipófisis** (gr. *aden*, glándula), constituida por un parénquima glandular rojizo de consistencia blanda, y una porción posterior más pequeña, o **pars nervosa**, blanca y más firme (fig. 21-1). El tallo hipofisario está unido al **tuber cinereum** (lat. *tuber*, engrosamiento) en la cara inferior del hipotálamo. A nivel de la unión con la hipófisis, la parte superior del tallo forma una pequeña elevación, la **eminencia media** (lat. *eminentia*, elevación). La pars nervosa se continúa hacia arriba con el **tallo neural**, que representa la mayor parte del tallo hipofisario. La porción superior del tallo neural, o **infundíbulo** (lat. *infundibulum*, embudo), tiene forma de embudo y se une al tuber cinereum, y es la parte que corresponde a la eminencia media. No presenta diferencias histológicas con el resto del tallo neural. Una delgada lengüeta de tejido correspondiente a la adenohipófisis se extiende hacia arriba y rodea el tallo neural; su denominación de **pars tuberalis** puede llevar a confusión. El **tallo hipofisario** se compone, entonces, del **tallo neural** y la **pars tuberalis**. También se puede distinguir una estrecha banda de tejido adenohipofisario justo por delante de la pars nervosa, la **pars intermedia**. En consecuencia, la **adenohipófisis** se compone de **pars tuberalis**, **pars intermedia** y la porción restante, más grande, la **pars distalis** (fig. 21-2). La **neurohipófisis** comprende la **pars nervosa** y el **tallo neural**.

Si se aplica tracción mecánica a la hipófisis en dirección anteroposterior se separa en dos partes, una anterior y otra posterior, lo cual ha dado lugar a la clásica denominación de lóbulos anterior y

posterior. El **lóbulo anterior** comprende la pars distalis, mientras que el **lóbulo posterior** incluye la pars intermedia y la pars nervosa, dado que estas dos porciones están tan unidas, que la pars intermedia siempre acompaña a la pars nervosa al ser traccionadas.

Histogénesis

La adenohipófisis y la neurohipófisis tienen características histológicas distintas, lo cual coincide con su diferente origen embriológico. La **adenohipófisis** se desarrolla a partir de la **bolsa de Rathke** (fig. 21-3), un divertículo **ectodérmico** de la pared del estomodeo (boca primitiva), mientras que la **neurohipófisis** evoluciona de un divertículo **neuroectodérmico**, el **infundíbulo**, del piso del diencéfalo. Los dos divertículos entran en contacto rápidamente y la bolsa de Rathke se separa del estomodeo. Por el contrario, el infundíbulo continúa comunicado con el diencéfalo, dado que la parte superior forma el tallo neural. La porción inferior se desarrolla a pars nervosa, puesto que las células neuroepiteliales que allí se encuentran sufren activa proliferación y se diferencian en pituiticos (véase más adelante). Desde el diencéfalo parten fibras nerviosas hacia el tallo neural y la pars nervosa.

La porción de la bolsa de Rathke que está en contacto con el primordio de neurohipófisis crece muy poco y se transforma en pars intermedia, mientras que las células de la pared anterior sufren activa pro-

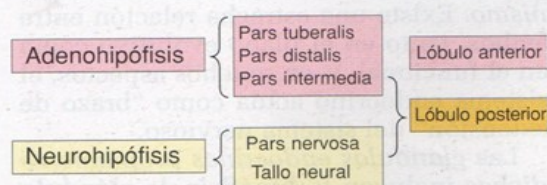
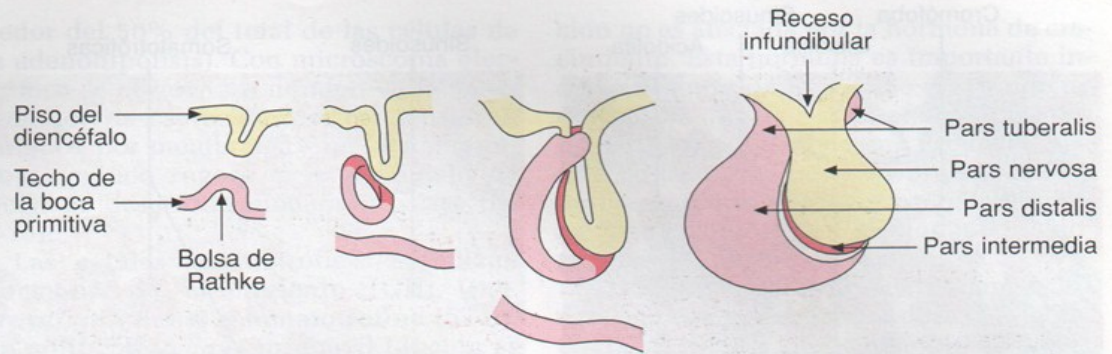


Fig. 21-2. Esquema de la división de la hipófisis.

Fig. 21-3. Dibujos esquemáticos del desarrollo de la hipófisis. En el extremo derecho se muestra la hipófisis totalmente desarrollada. (Según Andreasen.)



liferación y forman la pars distalis. En algunas especies animales, la pars intermedia forma una zona bien definida en animales adultos, pero en humanos sólo se encuentra en la vida fetal, y representa alrededor del 4% de la hipófisis. Involuciona poco después del nacimiento y, si bien mediante métodos inmunohistoquímicos se ha demostrado la presencia de algunos grupos celulares dispersos pertenecientes al tipo de células de la pars intermedia, en la hipófisis de adultos, cerca de la pars nervosa e incluso dentro de ella, no se consideran de importancia fisiológica. La pars tuberalis se forma por crecimiento de dos lengüetas tisulares provenientes de la pars distalis alrededor del tallo neural, que se fusionan por la parte media, por lo que rodean al tallo neural como un tubo.

Restos de la luz de la bolsa de Rathke persisten, en especial en niños pequeños, y forman pequeñas vesículas llenas de coloide en el límite con la neurohipófisis, en

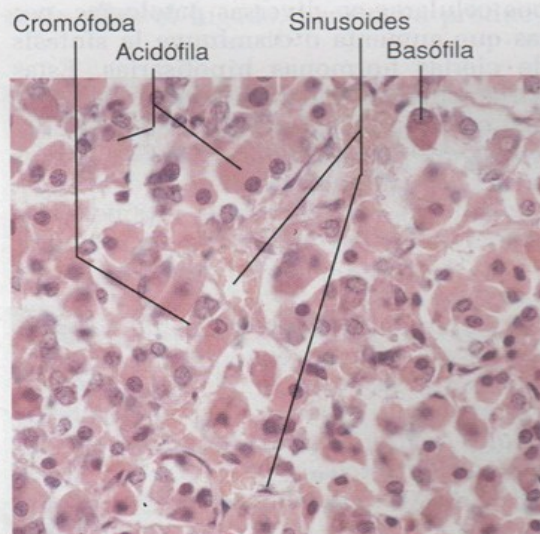
la zona correspondiente a la pars intermedia previa. No existen evidencias que avalen alguna función del coloide. En casi todos los adultos se puede demostrar la presencia de restos de la porción de comunicación de la bolsa de Rathke con el estómago, que forma la **hipófisis faríngea** humana. No se dispone de evidencias a favor de una importancia fisiológica cierta, pero en algunos casos aislados puede dar origen a tumores productores de hormona.

Pars distalis

La pars distalis o lóbulo anterior representa la mayor parte de la hipófisis (alrededor del 75%). Las células glandulares se disponen en cordones o cúmulos, ubicados entre una red capilar con grandes luces irregulares, y en estrecho contacto con ella (fig. 21-4). Es tradicional denominar *sinusoides* a estos capilares, aunque se demostró que son capilares fenestrados (véase cap. 15, pág. 384). El escaso tejido conectivo de la pars distalis se compone, sobre todo, de una fina red de fibras reticulares, que confieren rigidez a las células glandulares y las paredes de los sinusoides. También hay células de sostén *epiteliales*, las **células foliculoestrelladas (FS)** que conforman la pared de los pequeños quistes o folículos que se detectan en la zona cercana a la pars nervosa, posibles restos de la bolsa de Rathke y que aparecen como células estrelladas con largas prolongaciones unidas por nexos. Es posible que las células foliculoestrelladas tengan otras funciones, dado que producen interleuquina 6 y moléculas de CMH clase II, entre otras sustancias, por lo que están relacionadas con las células dendríticas presentadoras de antígeno.

Es tradicional subdividir las células glandulares de la pars distalis en **células cromófilas** y **cromófobas**, dado que los estudios histológicos clásicos mostraban que las células teñidas por métodos como la hematoxilina-eosina se podían clasificar en dos grupos de tamaño similar, de acuerdo a la presencia o ausencia de capa-

Fig. 21-4. Fotomicrografía de la pars distalis de una hipófisis humana, teñida con hematoxilina-eosina. Se observa el predominio de células glandulares acidófilas y cromófobas, pero también algunas basófilas aisladas. Los grupos celulares están separados por sinusoides. $\times 440$.



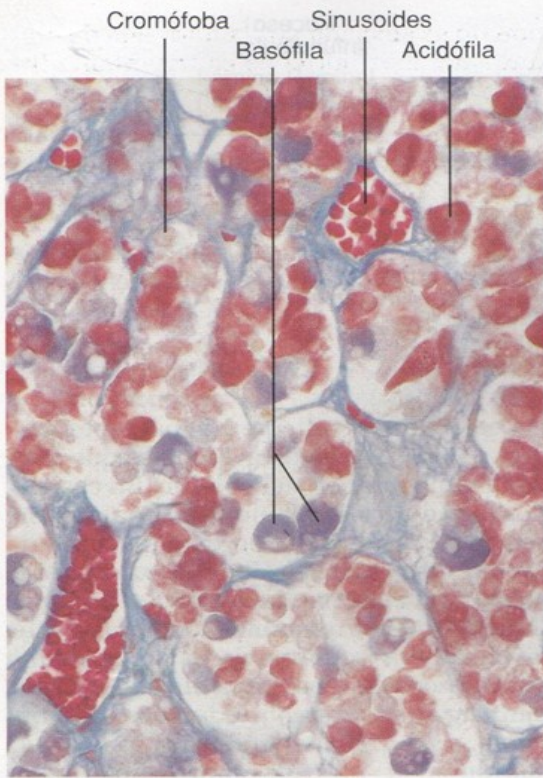


Fig. 21-5. Fotomicrografía de la **pars distalis de una hipófisis humana**, teñida por método tricrómico. Obsérvese la notable diferenciación entre las células basófilas y acidófilas con esta coloración (compárese con la fig. 21-4). Tinción con azán. $\times 440$.

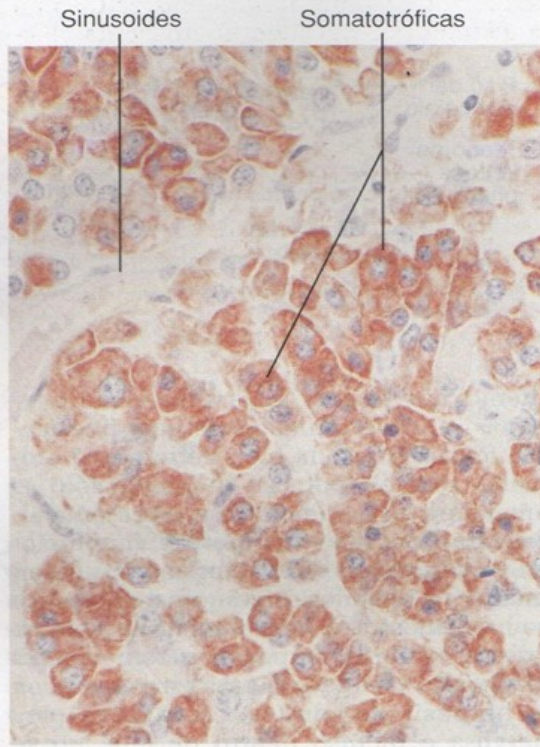


Fig. 21-6. Fotomicrografía de la **pars distalis de una hipófisis humana**, con determinación inmunohistoquímica de las **células somatotropas** mediante anticuerpo contra hormona del crecimiento. Las células somatotropas se tiñen de pardo rojizo con la reacción histoquímica. $\times 440$.

idad tintorial del citoplasma. Las células cromófilas se pueden subdividir en **células acidófilas** (eosinófilas) y **basófilas** (fig. 21-4), donde las primeras contienen gránulos citoplasmáticos que se tiñen intensamente con eosina en los preparados coloreados con HE, mientras que los gránulos de las células basófilas se tiñen en parte con hematoxilina. Con las coloraciones por métodos tricrómicos, las células acidófilas se tiñen de rojo y las basófilas de azul (fig. 21-5). Sobre la base de estas coloraciones, se pueden dividir las formas celulares en un **40% de células acidófilas**, un **10% de basófilas** y un **50% de cromóforas**.

Los notables avances de los últimos años permitieron relacionar con precisión las hormonas con determinados tipos celulares, en especial mediante métodos inmunohistoquímicos. En consecuencia, se introdujo una nueva *nomenclatura funcional*, donde los tipos celulares se denominan de acuerdo con la hormona secretada o el órgano blanco estimulado, por ejemplo, somatotróficas, tirotrólicas, etc. (fig. 21-6). Así, se reconocen hoy cinco tipos diferentes de células cromófilas que, mediante métodos inmunohistoquímicos

se demostró que *producían las seis hormonas identificadas en la pars distalis humana* (véanse las hormonas con mayor detalle más adelante). También las investigaciones realizadas mediante microscopía electrónica sobre el aspecto de los gránulos de secreción contribuyeron a la identificación de los tipos celulares. Además, se observan modificaciones histológicas características en determinados tipos celulares en diversas patologías, por las que aumenta o disminuye la síntesis de ciertas hormonas hipofisarias. Estas variaciones histológicas también se pueden crear en forma experimental y se deben a que las hormonas de los órganos blanco actúan por retroalimentación negativa sobre las células de la hipófisis que producen las hormonas correspondientes (véase retroalimentación negativa en el cap. 7, pág. 188).

Células acidófilas. Son células redondeadas y algo más pequeñas que las basófilas, y sus gránulos se tiñen intensamente con eosina. Se diferencian *dos tipos de células acidófilas: las células somatotróficas y lactotróficas*.

Células somatotróficas (fig. 21-6) son las más frecuentes en la pars distalis (alre-

Fig. 21-2. Esquema de la división de la hipófisis.

Fig. 21-2. Esquema de la división de la hipófisis.

dedor del 50% del total de las células de la adenohipófisis). Con microscopía electrónica se observa un número variable de gránulos de secreción electrodensos limitados por membrana y un retículo endoplasmático rugoso y un complejo de Golgi de desarrollo moderado (véase fig. 7-15).

Las células somatotróficas sintetizan **hormona de crecimiento (GH)** (ing. *growth hormone*) o **somatotrofina (STH)**, un polipéptido cuya principal función es estimular el crecimiento del organismo, pero que ejerce otras acciones adicionales. Varios tejidos poseen receptores para la hormona de crecimiento, por lo que esta hormona ejerce allí un efecto directo (se desconoce el mecanismo). El principal efecto de la hormona de crecimiento durante el período de desarrollo se produce sobre el crecimiento longitudinal de los huesos, por un mecanismo indirecto ejercido por el **factor de crecimiento similar insulina I (IGF-I)**, en un principio denominado **somatomedina**. Así, la hormona de crecimiento estimula la síntesis hepática de IGF-I, desde donde ésta actúa como hormona circulante. El *principal efecto del IGF-I* y, en consecuencia, de la hormona de crecimiento, *sobre el crecimiento de los huesos en el período de desarrollo es la estimulación de los precursores de condrocitos en la zona de cartílago de reserva del disco epifisario*, que sufren diferenciación y proliferación (véase cap. 12, pág. 291).

La hormona de crecimiento también favorece el desarrollo de la musculatura esquelética estriada, dado que allí estimula la diferenciación de las células satélite a células musculares (véase cap. 13, pág. 321). La hormona de crecimiento no tiene importancia alguna en la vida fetal y los primeros meses posteriores al nacimiento, durante los cuales el desarrollo depende del **IGF-II** sintetizado por diversos tejidos, entre ellos el hígado, pero cuya produc-

ción no es afectada por la hormona de crecimiento. Esta hormona es importante incluso después de finalizado el período de desarrollo, debido a otros efectos, directos o mediados por IGF-I, sobre los metabolismos de las proteínas, los lípidos y los hidratos de carbono. Por ejemplo, la hormona de crecimiento tiene acción moduladora sobre los efectos de la insulina.

Las **células lactotróficas** (o mamotróficas) representan alrededor del 15% del total de las células de la adenohipófisis, pero su número muestra gran incremento durante el embarazo y el comienzo del período de lactancia. Con microscopía electrónica se observan escasos gránulos grandes en mujeres no embarazadas (y en hombres), pero el número y el tamaño de los gránulos aumenta, además de la cantidad de células, en relación con el embarazo y la lactancia.

Las células lactotróficas secretan **prolactina (PRL)**, un polipéptido cuya principal función es la estimulación de las células de las glándulas mamarias para la síntesis y secreción de leche (véase con más detalle en el cap. 23). En la hipófisis humana hay muy escasa prolactina, salvo en embarazadas o durante la lactancia. La prolactina no tiene ninguna función fisiológica conocida en el hombre.

Mediante métodos inmunohistoquímicos (por la técnica de doble marcación) se demostró la existencia de células denominadas **mamosomatotróficas**, que sintetizan y secretan hormona de crecimiento y prolactina. Se desconoce su importancia y es posible que representen precursores de los otros dos tipos celulares.

Células basófilas. Son redondeadas y más grandes que las acidófilas, y tienen gránulos que *se tiñen ligeramente con hematoxilina* (fig. 21-4). Por el contrario, se tiñen con intensidad por el método de PAS, dado que las hormonas (o sus precursores) de los gránulos son todas glucoproteínas. En la actualidad se considera

Trastornos de la producción de hormona de crecimiento

La carencia de hormona de crecimiento en niños produce **enanismo hipofisario**, mientras que el aumento de la secreción hormonal, que se observa en tumores de células acidófilas, en los niños causa **gigantismo** y en los adultos **acromegalia** (gr. *akros*, extremos; *me-gas*, grande; acromegalia, crecimiento de los extremos). Esta patología se caracteriza por presentar, en el adulto, mayor crecimiento de las manos, los

pies, el maxilar inferior y las vísceras. La carencia de hormona de crecimiento en niños se trataba antes con extractos hipofisarios cadavéricos, pero en la actualidad, gracias a la técnica de clonación, se administra hormona de crecimiento humana sintetizada mediante tecnología genética, con colibacterias. No es posible utilizar hormona de crecimiento de otras especies animales, debido a la especificidad.

que hay tres tipos de células basófilas: las células tirotróficas, gonadotróficas y corticotróficas.

Las células tirotróficas rara vez representan más del 10% de las células de la adenohipófisis. Con microscopía electrónica se observa que tienen gránulos muy pequeños.

Las células tirotróficas secretan **hormona estimulante de la tiroides (tirotrófina, TSH)**, una glucoproteína. La TSH estimula la síntesis y la secreción de las hormonas tiroideas triyodotironina y tiroxina (véase con más detalle bajo glándula tiroides, más adelante).

Las células gonadotróficas representan alrededor del 10% de las células de la adenohipófisis y secretan **hormona foliculoestimulante (FSH)** y **hormona luteinizante (LH)**; ambas son glucoproteínas y se denominan *hormonas gonadotróficas* o *gonadotrofinas*. Son secretadas por el mismo tipo de células gonadotróficas. En la *mujer*, la **FSH** estimula el crecimiento de los folículos ováricos y la secreción de estrógenos, mientras que en el *hombre* estimula el epitelio testicular productor de esperma (véase con más detalle en el cap. 22). En la *mujer*, la **LH** produce la maduración folicular, la secreción de estrógenos, la ovulación, la formación del cuerpo lúteo y la secreción de progesterona. En el *hombre*, la hormona estimula la producción de hormonas androgénicas por las células intersticiales de Leydig testiculares. (véase cap. 22).

Las células corticotróficas representan alrededor del 15-20% de las células de la adenohipófisis y secretan **hormona adrenocorticotrófica (corticotrofina, ACTH)**, un polipéptido. La ACTH estimula las zonas fasciculada y reticular de la corteza suprarrenal para la producción de corticosteroides (véase con mayor detalle bajo suprarrenales).

En un principio fue difícil identificar a las células corticotróficas por métodos inmunohistoquímicos, debido a que la ACTH se forma por escisión de un precursor más grande, la **proopiomelanocortina (POMC)**, sintetizada por las células corticotróficas. Después de la traducción se produce la escisión (véase cap. 3, pág. 67, bajo modificaciones postraduccionales en las estructuras proteicas) en las células corticotróficas y se obtiene ACTH y una **betalipotropina (beta LPH)**, también un polipéptido. Todas estas sustancias son secretadas por la célula, pero la beta LPH no tiene función conocida. POMC es una glucoproteína, lo cual explica la capacidad tintorial de las células corticotróficas. Parte de la beta LPH se degrada a betaendorfina, entre otras sustancias.

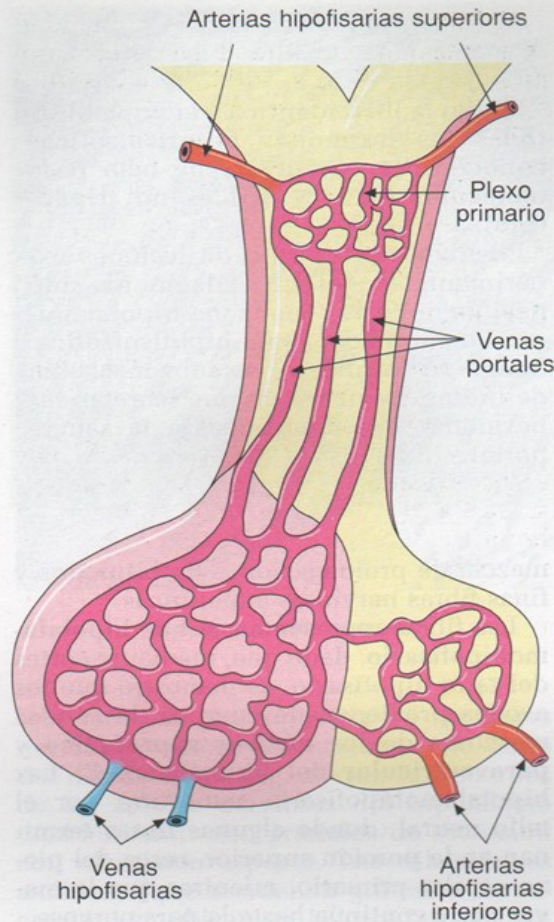
Células cromóforas. En la actualidad se acepta que, en realidad, las células cromóforas son células acidófilas o basófilas en estadio inactivo después de la liberación de gránulos, y se piensa que las células cromóforas atraviesan repetidos ciclos secretorios. Por lo general, las células cromóforas son pequeñas y ligeramente acidófilas o basófilas.

Pars intermedia

Como se mencionó bajo histogénesis, en el ser humano la pars intermedia sólo se encuentra en la vida fetal y un corto período posnatal; luego aparecen folículos dispersos, que se cree son restos de la bolsa de Rathke. Los folículos contienen un líquido rico en proteínas que no parece tener función alguna. En algunas especies animales, con pars intermedia bien desarrollada, y en la vida fetal humana, se produce la **hormona estimulante de los melanocitos (melanotrofina, MSH)**, un polipéptido que se encuentra en tres formas: alfa MSH, beta MSH y gamma MSH. Hasta el momento no se ha demostrado la presencia de beta MSH y gamma MSH en hipófisis humanas (o de otros mamíferos). La alfa MSH se forma en la pars intermedia durante la vida fetal humana, pero en la edad adulta sólo se probó la existencia en la hipófisis de un precursor con escaso efecto estimulante de los melanocitos, y cantidades mínimas o nulas de alfa MSH en la sangre circulante. La aplicación de MSH a seres humanos *tiene* efecto estimulante sobre la síntesis de melanina por los melanocitos (véase melanocitos en el cap. 17, pág. 451), dado que dentro de las 24 horas se observa aumento de la pigmentación. Las muy pequeñas cantidades de MSH circulantes parecen no tener importancia fisiológica. Los melanocitos producen MSH y, aunque esta hormona no tenga función como hormona circulante, es posible que estimule los melanocitos por efecto paracrino o autocrino.

La ACTH tiene parte de su secuencia de aminoácidos en común con la MSH y, en consecuencia, posee *notable actividad estimulante de los melanocitos*. Esto se relaciona con que MSH y ACTH derivan del precursor POMC, que sólo sufre escisiones postraduccionales en las células de la pars intermedia diferentes de las que afectan a las células corticotróficas. En consecuencia, se cree que el efecto estimulante de los melanocitos de la ACTH es la causa de la mayor pigmentación en los pacientes con enfermedad de Addison (insuficiencia corticosuprarrenal, véase con mayor detalle bajo suprarrenales) como consecuencia del aumento de ACTH circulante que se detecta en estos pacientes.

Fig. 21-7. Dibujo esquemático que muestra la irrigación sanguínea de la hipófisis (véase el texto para los detalles).



Pars tuberalis

La pars tuberalis se compone de una delgada capa de células en la superficie del tallo neural (fig. 21-1). Las células se ordenan en cordones longitudinales entre los vasos o en folículos que contienen material rico en proteínas (fig. 21-8). La mayoría de las células son cromóforas, pero se pueden hallar células acidófilas y basófilas.

La pars tuberalis *no tiene función endocrina conocida*, pero es interesante destacar que las células poseen receptores para la hormona melatonina, sintetizada por la glándula pineal (véase más adelante).

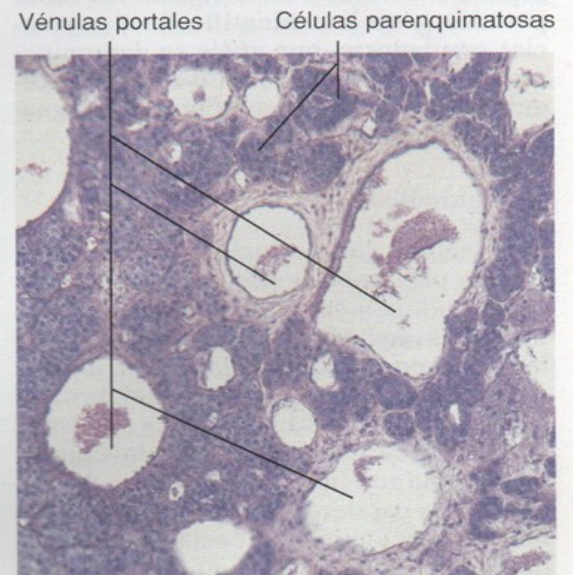
Irrigación sanguínea de la hipófisis

La irrigación de la hipófisis no sólo cumple funciones de nutrición, sino también un papel fundamental en la regulación de la función hipofisaria (véase más adelante). La hipófisis recibe su irrigación sanguínea de las arterias hipofisarias superiores e inferiores, que provienen de la arteria carótida interna (fig. 21-7). Las arterias hipofisarias inferiores irrigan la pars nervosa. Las arterias hipofisarias superiores irrigan primero la porción superior del tallo hipofisario, desde donde parten ramas hacia el tallo neural, que forman una red capilar, el **plexo primario**. Desde allí,

la adenohipófisis recibe la mayor parte de su irrigación sanguínea, a través de las **venas portales** que se forman a partir de los capilares del plexo primario en el tallo neural, bajo la forma de gran cantidad de vénulas de paredes finas que descienden por la pars tuberalis (fig. 21-8) para terminar en una nueva red capilar (secundaria) en la pars distalis. Junto con los aferentes provenientes de anastomosis en la pars nervosa, la sangre drena en las venas hipofisarias, que se vacían en los senos cavernosos. No hay drenaje venoso del tallo hipofisario, salvo los vasos portales.

Las venas portales se denominan **sistema porta hipofisario**, dado que está intercalado entre dos redes capilares. El sistema porta es un *eslabón muy importante en la regulación hipotalámica de la adenohipófisis*. De este modo, la actividad de la adenohipófisis es regulada por centros hipotalámicos. Las neuronas hipotalámicas de estos centros sintetizan sustancias reguladoras que, mediante los axones de las neuronas, llegan a la porción superior del tallo neural, cerca de la eminencia media. Estas *neuronas neuroendocrinas*, dirigidas por otras neuronas, liberan su secreción al espacio extracelular en el tallo neural. Las sustancias son captadas en el plexo capilar primario y transportadas con la sangre portal a la red capilar secundaria (los sinusoides) en la pars distalis. *Allí, las sustancias estimulan o inhiben la síntesis y la liberación de hormonas por las células de la adenohipófisis*. La secre-

Fig. 21-8. Fotomicrografía de un corte horizontal a través de la pars tuberalis de una hipófisis humana. Entre las vénulas portales de delgadas paredes se observan grupos de células parenquimatosas epiteliales. Corte teñido con azán. $\times 110$.



Hormonas hipofisotróficas

Incluyen la **hormona de liberación de hormona de crecimiento (GRH)**, **hormona inhibidora de hormona de crecimiento (GIH, somatostatina)**, **hormona inhibidora de prolactina (PIH, dopamina)**, **hormona liberadora de tirotrófina (TRH)**, **hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH)** y **hormona liberadora de corticotrofina (CRF)**. La GnRH estimula la liberación de FSH y de LH, la denominación RH se refiere a la designación inglesa *releasing hormone*, mientras que la terminación IH se refiere a *inhibiting hormone*.

Salvo la PIH, idéntica a la dopamina, todas las hormonas hipofisotróficas conocidas son péptidos de bajo peso molecular (p. ej., TRH es un tripéptido).

Mediante el estudio de lesiones experimentales del hipotálamo ha sido posible delimitar una zona hipotalámica, denominada **zona hipofisotrófica**, donde se localizan, en subzonas bien definidas, las neuronas que secretan las hormonas hipofisotróficas a la sangre portal.

ción por la adenohipófisis de hormonas tróficas hacia las demás glándulas endocrinas es regulada por retroalimentación negativa, por lo que un descenso de la concentración sanguínea de la hormona en el órgano blanco induce aumento de la secreción de la correspondiente hormona trófica, y viceversa (véase cap. 7, pág. 188). En parte, este mecanismo de retroalimentación funciona a través del hipotálamo, mediante las neuronas mencionadas, que son estimuladas para la liberación de mayor o menor cantidad de la sustancia reguladora a la sangre portal.

A esto se agrega que gran cantidad de estímulos físicos y psíquicos llegan al sistema nervioso central y afectan el hipotálamo, por lo que se estimulan o inhiben las neuronas que influyen sobre la adenohipófisis a través de la sangre portal. Es ejemplo de esto la interrupción de la menstruación regular que puede aparecer como consecuencia del miedo al embarazo.

Numerosos experimentos han demostrado la influencia hipotalámica sobre la hipófisis, a través del sistema de las venas portales, y se han identificado 6 sustancias reguladoras, que antes se denominaron factores de liberación u hormonas reguladoras y ahora se prefiere la designación **hormonas hipofisarias**.

Neurohipófisis

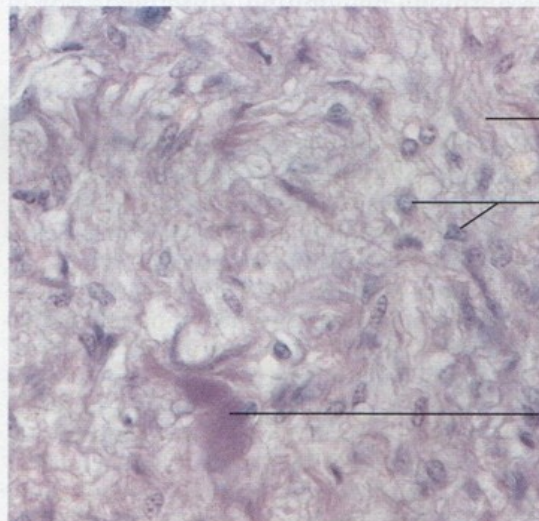
La neurohipófisis incluye el tallo neural y la pars nervosa (fig. 21-1). Está compuesta por células, los **pituicitos**, y fibras nerviosas amielínicas que provienen de las *neuronas neurosecretoras del hipotálamo*, donde llegan gran cantidad de capilares. En los cortes histológicos se distinguen núcleos aislados de pituicitos ubicados en una red fibrilar abundante, dividida por los capilares (fig. 21-9). Los cortes teñidos con métodos especiales muestran que la red fibrilar se compone de una

mezcla de prolongaciones de pituicitos y finas fibras nerviosas amielínicas.

Las fibras representan el **haz hipotalamohipofisario**, dado que, mediante cortes del tallo hipofisario, se demostró que los axones provienen de cuerpos de células nerviosas de los **núcleos supraóptico y paraventricular** del hipotálamo. El haz hipotalamohipofisario transcurre por el tallo neural, donde algunas fibras terminan en la porción superior, cerca del plexo capilar primario, mientras que la mayor parte continúa hasta la pars nervosa.

En el tallo neural y, sobre todo, en la pars nervosa, se observan pequeños cuerpos irregulares que se tiñen intensamente de violeta azulado con los métodos tricrómicos, los **cuerpos de Herring** (fig. 21-9), compuestos por cúmulos de material de

Fig. 21-9. Fotomicrografía de la **pars nervosa de una hipófisis humana**, teñida con método tricrómico. En el reticulado fibrilar lila azulado de fibras nerviosas (amielínicas) se observan núcleos de pituicitos aislados y un cuerpo de Herring. Tinción de azán. $\times 440$.

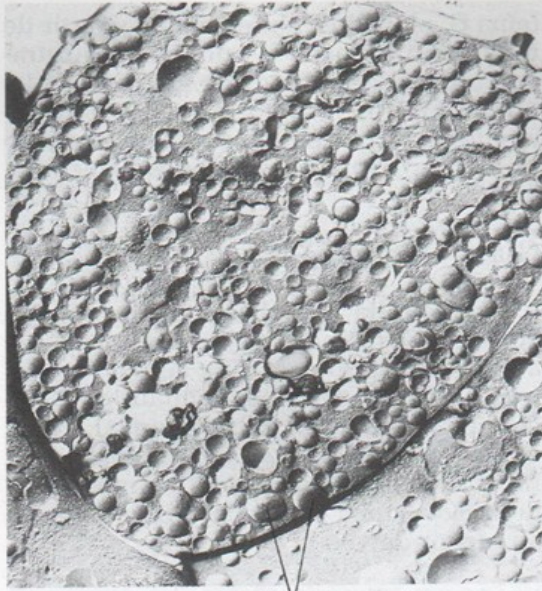


Fibras nerviosas

Pituicitos

Cuerpo de Herring

Fig. 21-10. Imagen obtenida por microscopio electrónico, de una réplica de un preparado por congelación y fractura de la pars nervosa de la hipófisis. Se observa una terminal axónica con gran contenido de gránulos de secreción. $\times 30.000$. (Cedido por N.A. Thorn y G. Dahl.)



Gránulos de secreción

secreción en el axoplasma de las fibras nerviosas, que se demuestran a lo largo del haz de fibras (fig. 21-10). Los cuerpos de las células nerviosas del hipotálamo también contienen gránulos de secreción con el mismo aspecto. Las dilataciones axónicas (que contienen gránulos de secreción) se ubican en la pars nervosa sobre la lámina basal de los capilares, que son de tipo fenestrado. La secreción tiene lugar por exocitosis desencadenada por un potencial de acción.

Los **pituicitos** aparecen dispersos entre las fibras nerviosas. En los preparados comunes sólo se distinguen los núcleos (fig. 21-9) redondos u ovales, con una fina red de cromatina. En los preparados teñidos por métodos de impregnación argéntica se observa que los pituicitos tienen forma muy variable, con prolongaciones que a menudo terminan sobre las paredes capilares, como en el caso de los astrocitos; se

considera que estas células están relacionadas con ellos.

La pars nervosa almacena y secreta dos hormonas: *oxitocina* y *hormona antidiurética (ADH)*, ambas polipéptidos pequeños casi idénticos.

La **hormona antidiurética (ADH)** o **vasopresina** se forma, sobre todo, en el núcleo supraóptico, dado que es sintetizada como un precursor polipeptídico más largo que incluye la secuencia de ADH y la **neurofisina**, antes considerada una molécula transportadora. El precursor es desplazado por transporte axónico hasta las terminaciones y se escinde durante el transcurso del desplazamiento, por lo que en las terminales aparece ADH libre y neurofisina, que son liberadas por exocitosis y se demuestra su presencia en el torrente sanguíneo. No se conoce la función hormonal de la neurofisina.

En un principio se denominó vasopresina a la ADH, debido a su capacidad para elevar la presión arterial por contracción de la musculatura lisa en la pared de las arteriolas, pero en la actualidad se utiliza más la designación hormona antidiurética. La muy pequeña producción endógena normal de la hormona es incapaz de afectar la presión arterial, pero un súbito descenso de la presión arterial, por ejemplo, por una hemorragia, tiene un muy intenso efecto estimulante sobre la secreción de ADH.

Ante el incremento de la osmolaridad de los líquidos tisulares, las células del núcleo supraóptico son estimuladas para la generación de potenciales de acción y se libera ADH de las terminales nerviosas de la pars nervosa. En los riñones, la ADH actúa sobre los tubos colectores para aumentar la cantidad de canales de agua en las membranas celulares, por lo que se produce un notable incremento de la permeabilidad de los tubos colectores y la orina se concentra por absorción osmótica de agua (véase cap. 20, pág. 571).

Diabetes insípida

Ante la ausencia de secreción de ADH, debida a un tumor cerebral o una lesión hipotalámica, o incluso sin razón aparente, ocurre el trastorno **diabetes insípida** (lat. *diabetes*, lo que pasa; *insipidus*, sin sabor; es decir, orina no dulce, como en la diabetes mellitus). El paciente orina hasta 20 L de orina diluida por día (aunque por lo general no supera los 10 L), e ingiere una cantidad de líquido equivalente a causa de la sed. Es posible crear una condición similar en

animales de experimentación, mediante lesiones hipotalámicas que destruyen los núcleos neurosecretores que allí se encuentran. La diabetes insípida se trata con inyecciones de vasopresina o con un análogo de la hormona, que se administra como comprimidos o por vía intranasal, mediante aerosol nasal o una pipeta. De este modo es posible mantener al paciente libre de síntomas, pero el pronóstico dependerá del trastorno de base.

En los tubos colectores, el *mecanismo de acción* de la ADH tiene lugar a través de receptores acoplados a proteína G.

La **oxitocina** (gr. *oxys*, agudo o rápido; *tokos*, nacimiento) es producida, sobre todo, por las células del núcleo paraventricular y, al igual que para la ADH, tiene lugar a través de la síntesis de un precursor peptídico de mayor tamaño, que contiene una neurofisiña muy similar a la del precursor de la ADH. También en este caso hay una escisión durante el transporte axónico, con formación de oxitocina libre y neurofisiña en las terminaciones nerviosas, desde donde ambas son liberadas por exocitosis.

La oxitocina desencadena las contracciones del útero grávido, en especial en el periodo perinatal, cuando las células musculares lisas del útero presentan un elevado número de receptores de oxitocina como consecuencia de la acción de los estrógenos, por lo que son muy sensibles a la oxitocina (véase con más detalle miometrio y útero en el cap. 22). Además, la oxitocina media el **reflejo de eyeción de la leche**, como reacción a la estimulación sensorial de la papila mamaria (véase cap. 23). En la mama, la hormona estimula la contracción de las células mioepiteliales que rodean los alvéolos glandulares y los conductos excretores.

En el hombre, es posible que la oxitocina tenga un efecto estimulante sobre la contracción de la musculatura lisa del conducto deferente.

No se conoce ninguna patología causada por la secreción inadecuada de oxitocina.

El *mecanismo de acción* de la oxitocina es por vía de receptores acoplados a pro-

teína G, clonados, por ejemplo, a partir de miometrio humano y también demostrados en tejido glandular mamario. La unión con los receptores favorece el aumento de la concentración de iones calcio en el citoplasma de las células blanco.

Glándula pineal

La **glándula pineal** (lat. *pineae*, piña) o **epífisis** es un órgano aplanado, semejante a una piña, unido al techo del tercer ventrículo (fig. 21-11), que emite un pequeño ensanchamiento, el **receso pineal**, hacia el tallo de fijación de la glándula pineal. En el adulto, la glándula mide unos 8 mm de largo y unos 4 mm de espesor, y pesa alrededor de 150 g.

Características histológicas de la glándula pineal

La glándula pineal está rodeada por piamadre como por una cápsula, de la que parten tabiques de tejido conectivo hacia el interior de la glándula y la dividen en lobulillos bien diferenciados. Por los tabiques llegan vasos y fibras nerviosas a la glándula. Los vasos forman una rica red capilar, compuesta en el ser humano por capilares continuos.

En la glándula pineal predominan dos tipos celulares: los **pinealocitos** y las **células intersticiales**.

Pinealocitos. La mayor parte de las células parenquimatosas de la glándula pineal son pinealocitos que, en los cortes histológicos comunes, se observan como

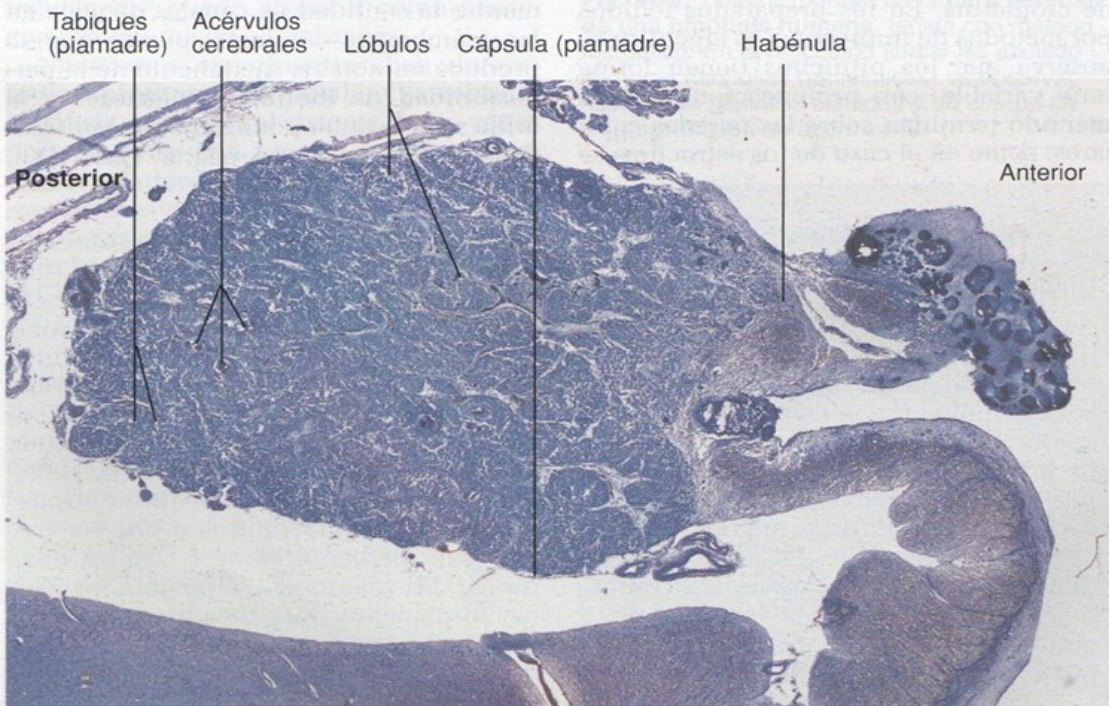
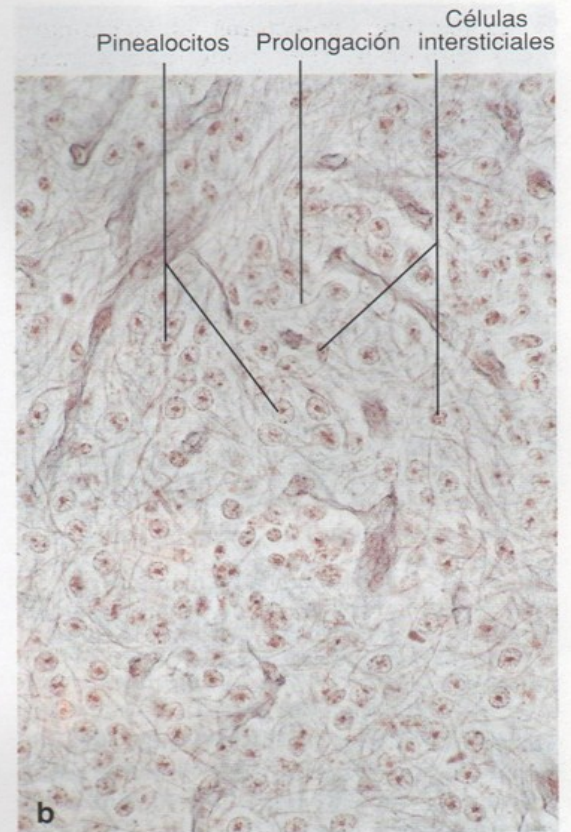
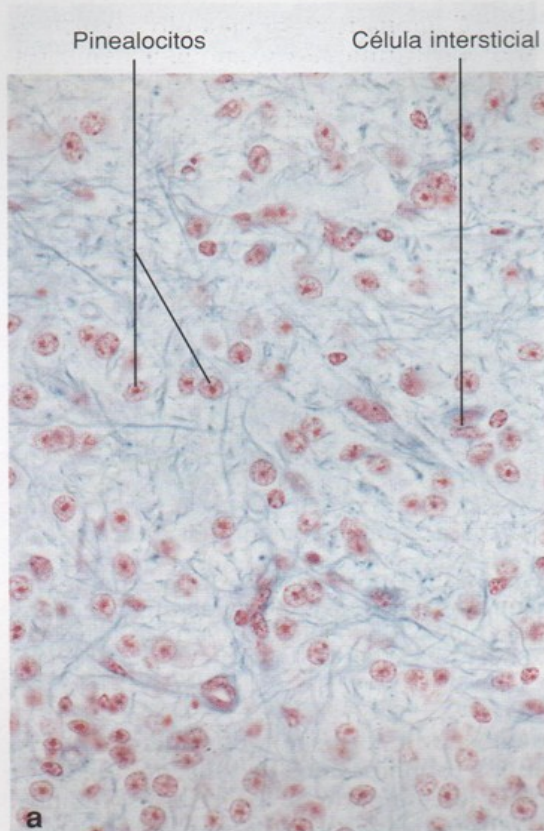


Fig. 21-11. Fotomicrografía de un corte sagital a través de la glándula pineal. Corte coloreado con azul de toluidina. $\times 19$. (Cedido por M. Møller.)

Fig. 21-12. (a) Fotomicrografía de un corte de la **glándula pineal**. Corte teñido con azán. $\times 440$. (b) Fotomicrografía de un corte de la **glándula pineal**, sometido al método de impregnación argéntica con la finalidad de demostrar la presencia de las prolongaciones de los pinealocitos. Tinción de Del Río-Hortega. $\times 440$. (Cedido por M. Møller.)



grandes células claras con núcleo reondeado (fig. 21-12a). En los cortes teñidos por métodos de impregnación argéntica, se observa que los pinealocitos poseen largas prolongaciones (fig. 21-12b) que a menudo terminan con ensanchamientos con forma de clava, en estrecho contacto con el endotelio capilar. El citoplasma es ligeramente

basófilo y contiene gránulos, que también se encuentran en las prolongaciones.

Con microscopía electrónica (fig. 21-13) se distinguen cantidades moderadas de retículo endoplasmático rugoso y escaso retículo endoplasmático liso. El aparato de Golgi no está muy definido y no se detectan gránulos de secreción; sino vesículas de naturaleza inespecífica, algunas de las cuales poseen un interior electrodensito y gotas de lípido. Aparecen abundantes mitocondrias y numerosos haces de microtúbulos dispuestos en paralelo, sobre todo en las prolongaciones. Un rasgo ultraestructural notable es la aparición de un tipo especial de organela, denominado **borde sináptico** (ing. *synaptic ribbon*), con las mismas características ultraestructurales de las células de bastones en la retina (véase cap. 24). A menudo se encuentran estas organelas en gran cantidad, como estructuras paralelas de bastones orientadas en dirección perpendicular a la superficie de las células.

Células intersticiales. La glándula humana contiene gran cantidad de células gliales, denominadas células intersticiales, que mediante técnicas inmunohistoquími-

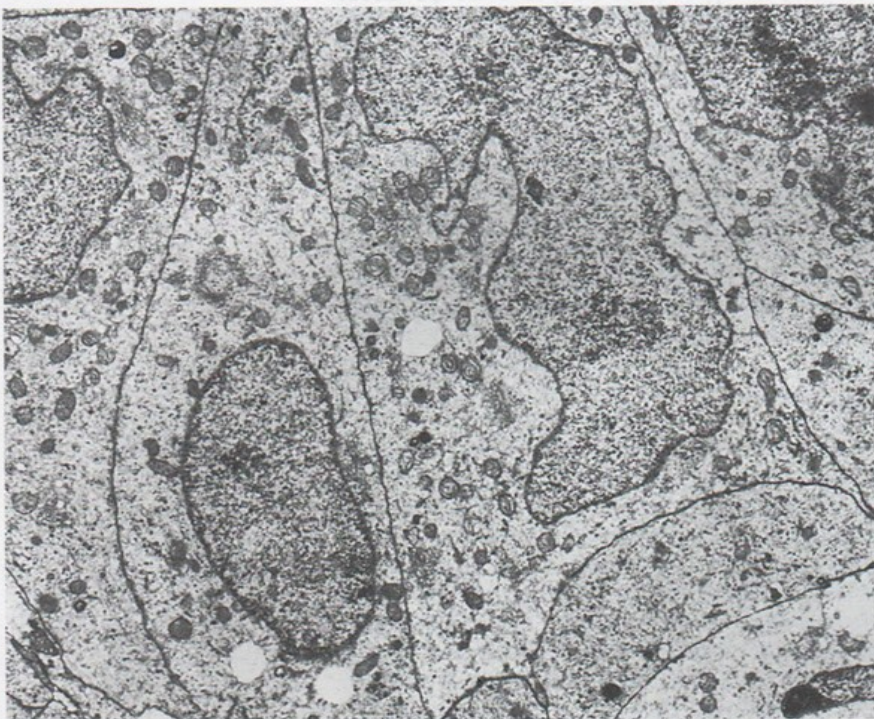
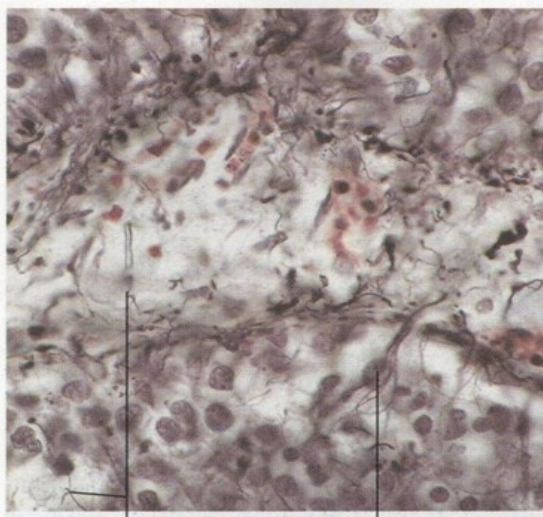
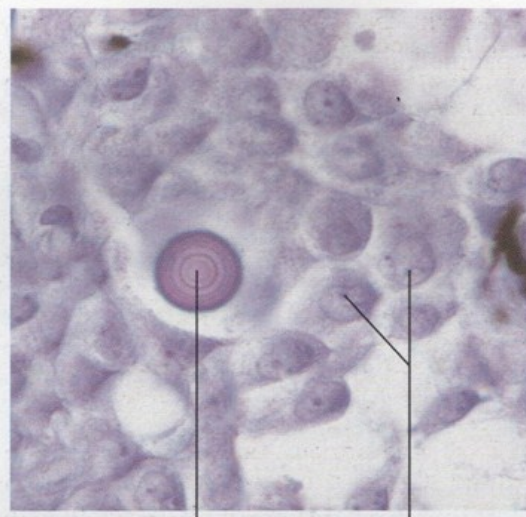


Fig. 21-13. Imagen de las **células parenquimatosas de la glándula pineal**, obtenida por microscopía electrónica. Nótese la ausencia de gránulos de secreción en el citoplasma (los espacios claros son vacuolas que quedaron después de extraídos los lípidos). $\times 5.000$. (Cedido por M. Møller.)



Fibras nerviosas Pinealocito

Fig. 21-14. Fotomicrografía de glándula pineal, teñida con la finalidad de demostrar la presencia de fibras nerviosas. Corte teñido con el método de Bodian. $\times 440$. (Cedido por M. Möller.)



Acérvulo cerebral Pinealocitos

Fig. 21-15. Fotomicrografía de una concreción de calcio (acérvulo cerebral) en la glándula pineal. Corte teñido con azul de toluidina. $\times 660$. (Cedido por M. Möller.)

cas se identifican por su reacción positiva de GFAP (ing. *glial fibrillary acidic protein*, véase cap. 14, pág. 345), por lo que están estrechamente relacionadas con los astrocitos fibrosos. Las células intersticiales se encuentran dispersas entre los pinealocitos o formando una cápsula interna a la cápsula de tejido conectivo glial. En los cortes histológicos comunes, las células intersticiales presentan núcleos más pequeños, más oscuros y más irregulares que los pinealocitos (fig. 21-12). En los cortes teñidos por impregnación argéntica se observan clásicas prolongaciones citoplasmáticas y la ultraestructura corresponde a la de los astrocitos del sistema nervioso central. Las prolongaciones contienen los filamentos positivos para GFAP y a menudo terminan en prolongaciones pediculares, que forman una especie de barrera entre los pinealocitos y espacios perivasculares bastante grandes alrededor de los capilares. Estos espacios perivasculares contienen fibras de colágeno aisladas, fibras nerviosas (fig. 21-14), una sustancia fundamental compuesta por glucosaminoglucanos ácidos que se tiñen con la reacción de PAS, y prolongaciones de los pinealocitos.

Los **acérvulos cerebrales** (lat. *acervulus*, pequeño cúmulo), **arenisca** o **arenilla cerebral** son concreciones ricas en calcio que aparecen en la glándula pineal y aumentan con la edad (fig. 21-15). Están compuestos, sobre todo, por cristales de hidroxapatita, que primero se depositan en el interior de los pinealocitos y luego son vaciados al espacio extracelular, donde se forman agregados de los cristales. En los acérvulos a menudo se observan laminillas concéntricas. Mediante métodos histológicos se puede

demostrar la formación de concreciones ya en los primeros años de vida, en alrededor de la tercera parte de los casos estudiados, y *dan imágenes positivas en las radiografías* obtenidas de glándulas pineales de pacientes a partir de los 10 años de vida. Mediante las imágenes obtenidas por barrido con tomografías computarizadas (CAT), (ing., *computer assisted tomography*, es decir, imágenes radiográficas obtenidas por tomógrafos asistidos por cálculos realizados por computadoras) es posible la identificación en alrededor del 30% de las personas de entre 10 y 20 años, y en el 80% del total de las personas mayores de 30 años. Dado que la glándula pineal con imágenes positivas marca la *línea media*, su desplazamiento, como consecuencia de la presencia de un tumor o una hemorragia en uno de los hemisferios cerebrales, se descubre de inmediato en una radiografía del cráneo, lo cual es de gran importancia clínica. La calcificación de la glándula pineal *ya no se considera un fenómeno degenerativo*, sino, más bien, un fenómeno consecuente con la función normal de la glándula (véase más adelante).

Inervación

La inervación principal de la glándula pineal de los mamíferos proviene de *fibras simpáticas posganglionares*, cuyos cuerpos celulares se encuentran en el ganglio cervical superior. Las fibras siguen la arteria carótida interna y llegan a la glándula para formar a ambos lados el **nervio coronario**, que penetra en la parte posterior de la glándula pineal y se ramifica. Las terminales de nervio coronario se re-

Fig. 21-12. (a) Fotomicrografía de un corte de la glándula pineal. Corte teñido con azul de toluidina. (b) Fotomicrografía de un corte de la glándula pineal, teñido con el método de impregnación argéntica. En esta imagen se muestran las prolongaciones de los pinealocitos. Tinción de Del Rio-Hortega. $\times 440$. (Cedido por M. Möller.)

lacionan estrechamente con las células parenquimatosas, aunque sin llegar a hacer sinapsis. Las terminales liberan noradrenalina (y neuropéptido Y, NPY), que actúa sobre los receptores betaadrenérgicos en las células parenquimatosas y las estimula para la producción de melatonina (véase más adelante). En primates, la glándula también recibe *fibras parasimpáticas* que, según se demostró, hacen sinapsis con células ganglionares parasimpáticas en la sustancia glandular. También se demostró la presencia de receptores colinérgicos en la glándula pineal de tipos nicotínico y muscarínico.

Investigaciones recientes evidencian que la glándula pineal también recibe fibras nerviosas directamente desde el cerebro, a través del tallo de la glándula (inervación central). Algunas de estas fibras nerviosas provienen de la cisura posterior y forman parte de la cintilla óptica, por lo que es posible que la luz afecte la producción de hormona por esta vía.

La innervación simpática es importante desde el punto de vista funcional, lo cual se manifiesta ante la destrucción bilateral del ganglio cervical superior, que interrumpe la secreción glandular de melatonina (véase más adelante).

Histofisiología

En muchos vertebrados inferiores (p. ej., batracios y ofidios), la glándula pineal es un órgano sensible a la luz ubicado por fuera del cráneo, justo por debajo de la piel ("ojo parietal" o "tercer ojo"). Las células del ojo parietal son fotorreceptoras que, ante la acción de la luz, envían impulsos a través de un nervio (nervio pineal) hacia el cerebro. En muchos de estos animales, el ritmo circadiano se regula a través de la acción de la luz sobre el ojo parietal.

En los mamíferos, la epífisis ha perdido su función fotorreceptora (aunque la presencia de bordes sinápticos evidencia su relación con células con esta función) y se ha transformado en una glándula endocrina. Su principal producto de secreción es la hormona **melatonina** (5-metoxi-N-acetiltriptamina), un derivado de la serotonina que se encuentra en gran cantidad en la glándula pineal de los mamíferos. La síntesis de melatonina es catalizada por la enzima **arilalquilamin-N-acetiltransferasa (AANAT)**, que transforma la serotonina en N-acetilserotonina, para luego ser transformada en melatonina por la acción de otra enzima. El paso regulador es la formación de AANAT, estimulado, por ejemplo, por la innervación simpática de la glándula (después de la unión de la noradrenalina a los receptores betaadrenérgicos de los pinealocitos).

En los mamíferos también se observa acción de la luz del medio sobre la epífisis. El estímulo de la luz sobre la retina es mediado por una cintilla óptica directa hacia el **núcleo supraquiasmático (SCN)** del hipotálamo, desde donde los impulsos se transmiten por un haz multisináptico al tronco simpático y al ganglio cervical superior, y desde allí a los nervios coronarios de la glándula pineal, cuya producción de melatonina es estimulada por la oscuridad e inhibida por la luz, a través de los impulsos nerviosos desde la retina. Así, la producción de melatonina es rítmica, en correspondencia con el ciclo diurno normal de 24 horas, con alternancia de luz y oscuridad, denominado **ritmo o ciclo circadiano** (circadiano indica un ritmo biológico con un ciclo de alrededor de 24 horas). La concentración plasmática de melatonina es mayor a la noche y la producción diaria es más elevada en el invierno. Si la persona es sometida a la acción de la luz durante la noche, disminuye la

Inervación peptidérgica de la glándula pineal

Recientemente se demostró que la glándula pineal también recibe *innervación peptidérgica*, dado que se descubrieron varios neuropéptidos en fibras nerviosas simpáticas, en la misma localización que la noradrenalina (entre ellos el neuropéptido Y, NPY), y en fibras nerviosas parasimpáticas, en la misma localización que la acetilcolina (p. ej., péptido vasoactivo intestinal, VIP). También se demostró la presencia de receptores para NPY y VIP en la membrana celular de los pinealocitos, y la estimulación de estos receptores tiene efecto antagónico sobre la noradrenalina (receptores NPY)

o un efecto estimulante sobre la síntesis de melatonina (receptores VIP). Por último, se demostró la existencia de células neuropeptidérgicas en la glándula pineal, de las cuales algunas son pinealocitos modificados, que hacen sinapsis con algunos de los demás pinealocitos no peptidérgicos. En consecuencia, parece haber una notable acción moduladora peptidérgica sobre la síntesis y la secreción de melatonina, pero hay que destacar que *existen importantes variaciones entre especies* y sólo parte de las investigaciones fueron realizadas sobre material humano.

producción de melatonina en proporción con la exposición a la luz. Se demostró que el núcleo supraquiasmático del hipotálamo es el principal **reloj interno** o **circadiano** del cerebro y, en consecuencia, del organismo. El SCN contiene neuronas con actividad endógena de 24 horas, debida a la presencia de determinados "**genes reloj**" en las células, que se expresan con ritmo circadiano. Sin embargo, la luz que incide en la retina puede influir sobre la actividad del SCN, a través de las fibras nerviosas del nervio óptico, con acción alternante que proviene de la retina sincronizada o fijada para un ritmo de 24 horas, correspondiente a la variación del día astronómico entre luz y oscuridad. El SCN transfiere el ritmo circadiano a la producción de melatonina por la epifisis, por lo que esta glándula se transforma en un *regulador* (secundario) de los ritmos circadianos biológicos, dado que, mediante la secreción endocrina de melatonina, la glándula induce la creación de procesos rítmicos en el organismo de acuerdo con la longitud real del día y de la noche.

Los efectos de la melatonina se ejercen por unión a **receptores de melanina** en la membrana, que se demostró están acoplados a proteína G. La melatonina posee varios efectos biológicos bien documentados, entre ellos afecta el *ciclo reproductor* en especies animales con períodos fértiles determinados por la época del año (correspondientes a variaciones de la longitud de los días), dado que la melatonina inhibe las gónadas (los ovarios y los testículos) y los órganos genitales accesorios (véase cap. 22) y puede causar su involución mediante la disminución de la acción de la luz, como consecuencia de días más cortos. Se piensa que el efecto tiene lugar sobre receptores demostrados en la pars tuberalis de la hipófisis, que conduce a una menor secreción de GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas). No se ha demostrado la presencia de estos receptores en seres humanos, por lo que *no existen evidencias del efecto de la melatonina sobre las funciones reproductoras humanas*, incluso después de varias semanas de aplicación de la hormona. En

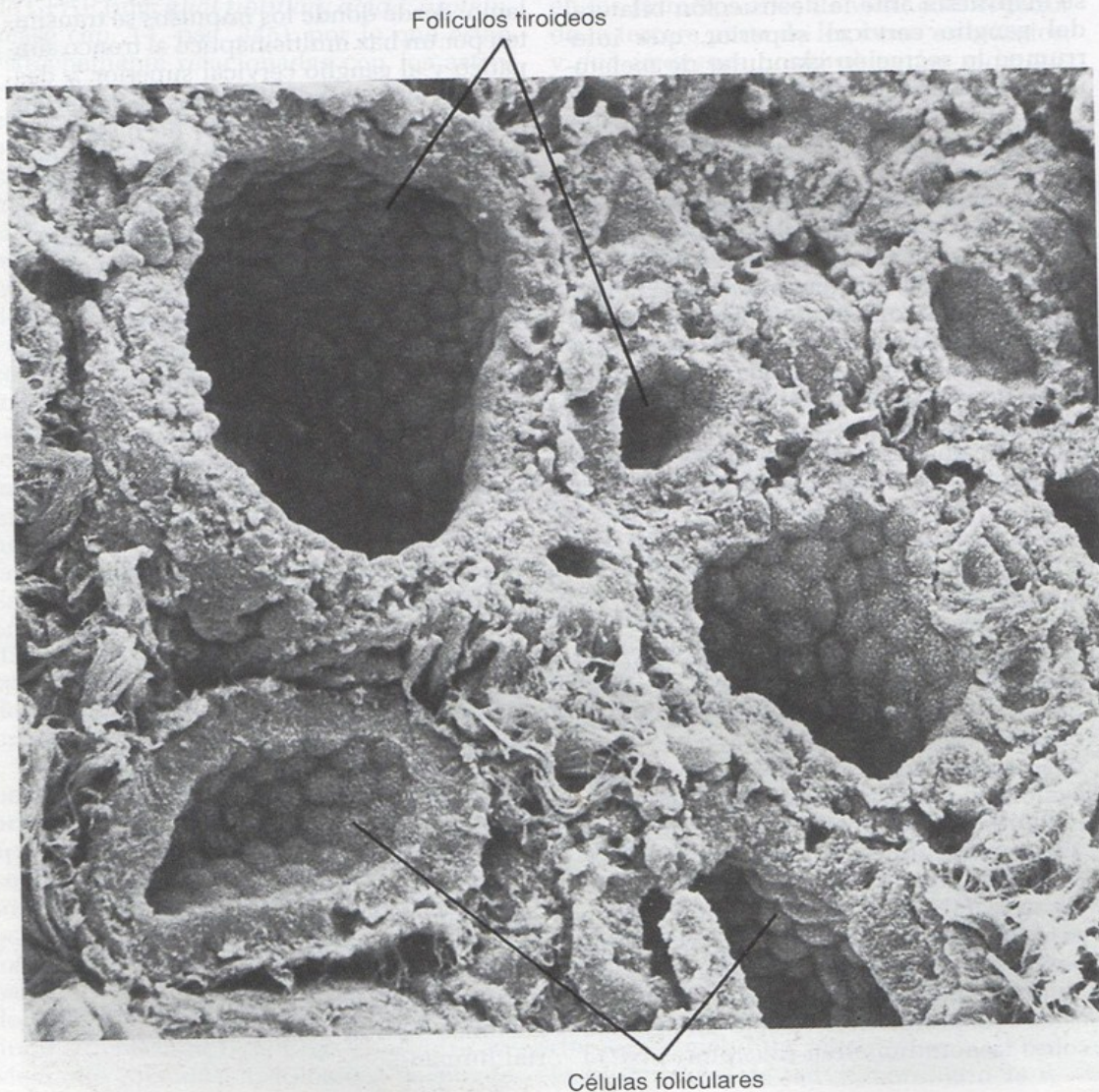


Fig. 21-16. Imagen obtenida con microscopio electrónico de barrido, de un **preparado por congelación y fractura de la glándula tiroidea**. Se observan varios folículos de distinto tamaño, separados por el tejido conectivo interfolicular. Se destaca el contorno de las células foliculares. $\times 1.200$. (Cedido por I. Chemnitz y P. Skaaring.)

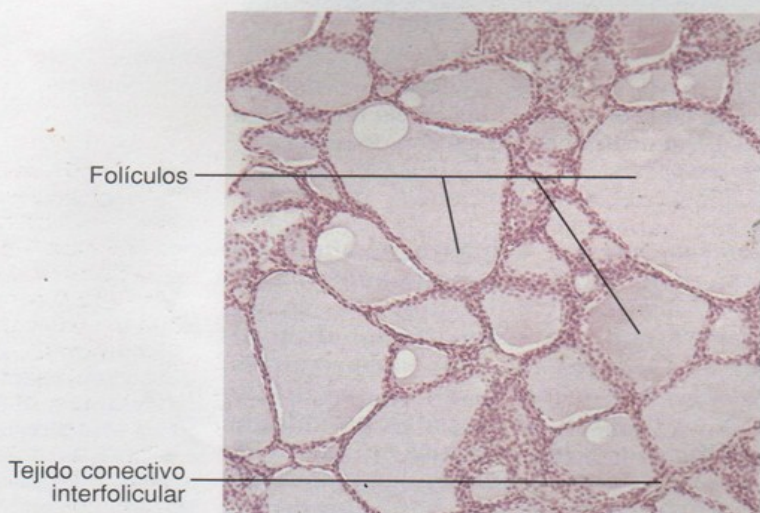
ocasiones, niños con tumores destructores del parénquima normal de la epífisis entraron en una pubertad precoz, pero esto no se debe, como se pensó en un principio, a la interrupción de un efecto antigonadotrófico de la glándula pineal, como consecuencia de la destrucción del parénquima sino, por el contrario, a que estos tumores a veces producen gonadotrofinas (como la gonadotrofina coriónica, véase cap. 22).

Se demostró que la melatonina puede tener efecto retardante sobre el reloj interno del núcleo supraquiasmático a través de los receptores de melatonina demostrados en ese núcleo. Este efecto de la melatonina induce un ajuste del reloj interno, que se puede adelantar o retrasar, por lo que se ha utilizado con éxito en el tratamiento de trastornos del sueño relacionados con el "jet-lag", cuando el organismo se debe adaptar a un ritmo circadiano alterado. También se ha administrado melatonina con éxito en casos de trastornos del sueño en personas ciegas, como consecuencia de la ausencia del ajuste del reloj interno mediada por los impulsos desde la retina hacia el núcleo supraquiasmático.

La capacidad de la melatonina para ajustar el núcleo supraquiasmático en correspondencia con la variación circadiana real parece ser importante en el feto, donde la melatonina producida por la glándula pineal de la madre llega hasta el encéfalo fetal a través de la circulación placentaria, para ajustar de antemano el ritmo circadiano del núcleo supraquiasmático, antes del nacimiento.

También se demostró que la melatonina afecta el sistema inmunológico, pero faltan evidencias para documentar este efecto.

Fig. 21-17. Fotomicrografía de la glándula tiroides. Nótese los distintos tamaños de los folículos y el epitelio folicular muy bajo, casi plano. Corte teñido con hematoxilina-eosina. $\times 110$.



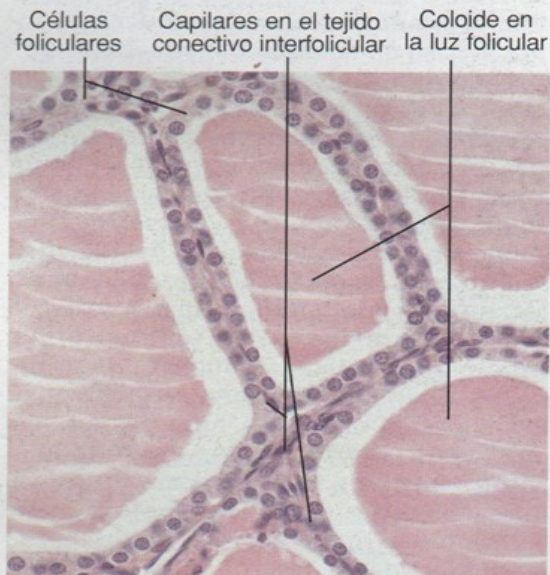
Glándula tiroides

La glándula tiroides está ubicada en la base del cuello, a ambos lados de la parte inferior de la laringe y la parte superior de la tráquea. La estrecha relación con el cartílago tiroideo (gr. *thyreos*, escudo con forma de puerta) dio el nombre a la glándula, que pesa unos 20 g en el adulto y está compuesto por dos **lóbulos laterales** unidos por un estrecho **istmo** ubicado por delante de la tráquea. Cada lóbulo lateral mide unos 5 cm de altura y la mitad de ancho y espesor. El tamaño es muy variable, y suele ser algo mayor en la mujer. A menudo se extiende un **lóbulo piramidal** por encima del istmo. La glándula presenta una coloración pardo rojiza, y la consistencia es blanda.

Por su parte externa, la glándula tiroides está recubierta por una delgada capa de tejido conectivo (una parte de la fascia visceral del cuello), separada por tejido conectivo laxo de una capa de tejido conectivo denso unida al tejido glandular, que forma una **cápsula fibrosa** verdadera a su alrededor. La existencia de una cápsula de dos capas tiene importancia quirúrgica práctica, dado que, en consecuencia, es más fácil aislar la glándula durante la cirugía.

La función más conocida de la glándula tiroides es la secreción de las hormonas **tiroxina** y **triiodotironina**, que estimulan el metabolismo. Estas hormonas son sintetizadas por las **células foliculares**. Recientemente se descubrió que la glándula

Fig. 21-18. Fotomicrografía de glándula tiroides. Nótese que aquí el epitelio folicular es cúbico (compárese con el epitelio plano de la fig. 21-17). Obsérvese, además, la escasa cantidad de tejido conectivo interfolicular. Corte teñido con hematoxilina-eosina. $\times 440$.



tiroides también secreta la hormona **calcitonina**, que disminuye la concentración plasmática de calcio. La calcitonina es sintetizada por las *células C*.

Características histológicas de la glándula tiroides

La glándula tiroides se compone, sobre todo, de quistes (gr. *kystis*, vejiga) o **folículos** separados por escaso tejido conectivo interfolicular (fig. 21-16). Los folículos son la unidad estructural y funcional, y están compuestos por epitelio cúbico simple que rodea un espacio lleno de una sustancia viscosa, el **coloide** (figs. 21-17 y 21-18). El tamaño de los folículos es variable, entre unos 50 μm y hasta 1 mm de diámetro, por lo que los más grandes se ven a simple vista. Están rodeados por una delgada membrana basal y el tejido conectivo intersticial forma un reticulado a su alrededor.

El coloide es el producto de secreción de las células foliculares, que se almacena fuera de la célula. En los cortes histológicos comunes teñidos con HE, el coloide es eosinófilo franco. Se tiñe con intensidad con la reacción de PAS, dado que la **tiroglobulina**, el componente predominante del coloide, es una glucoproteína. La tiroglobulina contiene precursores de **tiroxina** y **triyodotironina**, formados por yodización y acoplamiento de a pares de restos de tirosina en la cadena peptídica de la tiroglobulina (véase más adelante).

Los folículos tiroideos están compuestos por *células foliculares* y *células C*.

Células foliculares. Por lo general son cúbicas, pero hay notable *variación de altura*, de acuerdo con el estado funcional de la glándula. Cuando la tiroides presenta una relativa inactividad, las células son casi planas (fig. 21-17), mientras que son cilíndricas altas en la glándula con gran actividad. Sin embargo, no se puede evaluar el estado funcional glandular sólo sobre la base de la altura del epitelio.

Todas las células foliculares limitan con la luz y poseen un núcleo redondo bastante claro (en las células foliculares aplanadas, el núcleo también es plano). El citoplasma presenta basofilia moderada y contiene vesículas apicales, que se tiñen de modo similar al coloide de la luz folicular.

Con microscopía electrónica se observa un retículo endoplasmático rugoso bien desarrollado, sobre todo en dirección basal y lateral al núcleo (véase fig. 7-16). El aparato de Golgi se localiza en posición supranuclear, mientras que las mitocondrias están dispersas por todo el citoplasma. En el citoplasma apical se distinguen tres tipos de gránulos o vesículas, todas limitadas por membrana: 1) vesículas pequeñas, no muy electron-

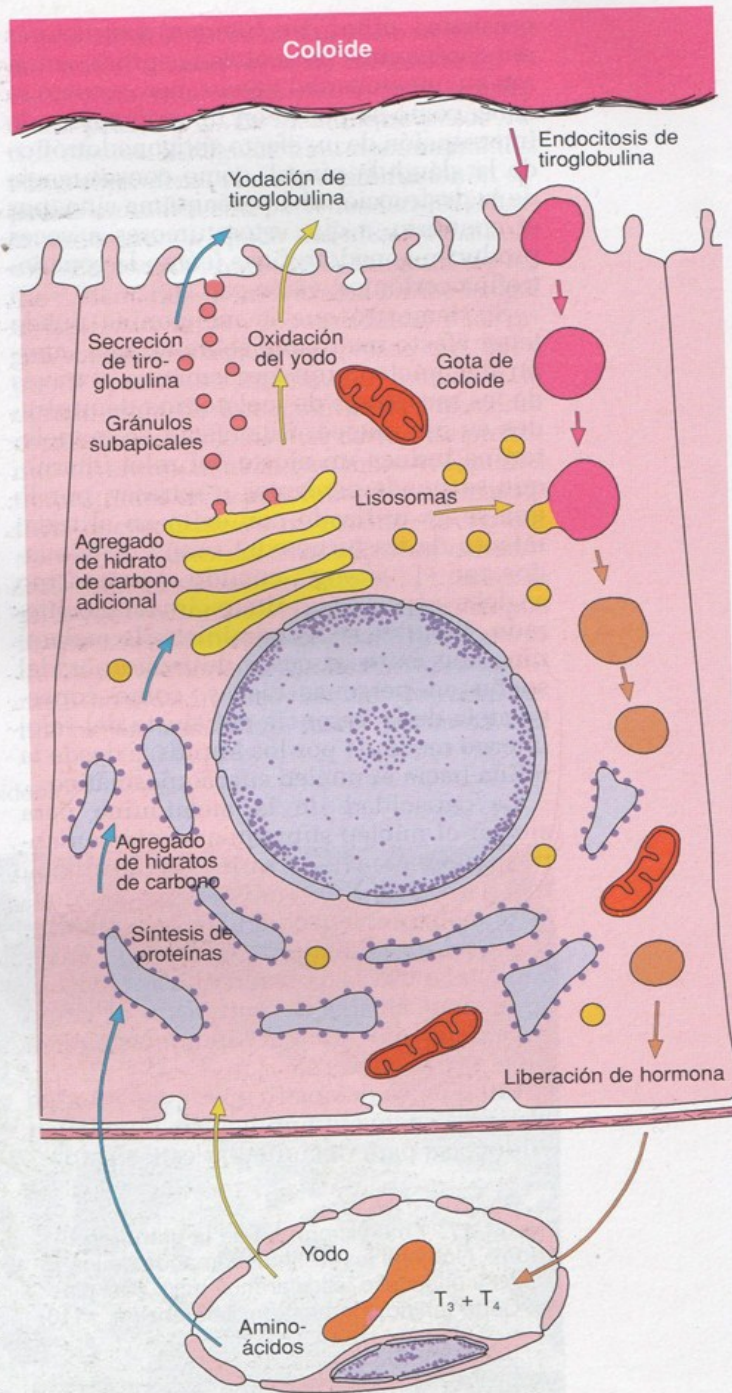


Fig. 21-19. Dibujo esquemático que muestra el ciclo de secreción en una célula folicular de la glándula tiroides (véase el texto para los detalles).

densas, con un diámetro de unos 200 nm, denominadas **gránulos subapicales**, que, mediante radioautografía, se demostró que contienen tiroglobulina, liberada a la luz folicular por exocitosis. 2) Vesículas más grandes, con un diámetro de hasta 4 μm , o **gotas de coloide**, idénticas con las vesículas apicales visibles con microscopio óptico. Mediante radioautografía se demostró que las go-

tas de coloide contienen coloide captado de la luz por endocitosis. Vesículas muy densas, que son **lisosomas** primarios, que a menudo se ven en proceso de fusión con las gotas de coloide.

La superficie luminal posee microvellosidades cortas y a menudo se observan pseudópodos que rodean las gotas de coloide durante la endocitosis, sobre todo ante una fuerte estimulación de la glándula por TSH. A los lados es característico encontrar complejos de contacto yuxtaluminales.

En el espacio interfolicular se observan fibroblastos dispersos y delgadas fibras de colágeno. También se encuentran abundantes capilares de tipo fenestrado, que a menudo descansan directamente sobre la lámina basal de los folículos.

Las células foliculares sintetizan, almacenan y secretan las hormonas **triyodotironina** (T_3) y **tiroxina** (**tetrayodotironina**, T_4), ambos aminoácidos yodados (tirosina). El ciclo secretor de estas hormonas se caracteriza porque *la síntesis en parte es extracelular, y el almacenamiento lo es en su totalidad, y tiene lugar en la luz folicular.*

La *síntesis de tiroglobulina* ocurre en el retículo endoplasmático rugoso y en el aparato de Golgi. La tiroglobulina es una *glucoproteína*, donde alrededor del 3% de la proteína se compone de restos de tirosi-

na. La parte proteica es sintetizada por el retículo endoplasmático rugoso, donde también se le adiciona parte de los hidratos de carbono (fig. 21-19). En el aparato de Golgi se agrega el resto de los hidratos de carbono y el producto de secreción es incorporado a los gránulos subapicales, que migran hacia la superficie celular apical y liberan el contenido de tiroglobulina a la luz, por exocitosis.

La *yodización de la tiroglobulina* tiene lugar en la parte periférica de la luz folicular. La glándula tiroidea es capaz de concentrar yodo inorgánico del plasma por un mecanismo de transporte activo a través de la membrana basal celular. La captación ocurre por simportación con iones sodio y mediada indirectamente por la $ATPase Na^+-K^+$, también localizada en el plasmalema basal. Los iones yodo captados sufren primero una oxidación, catalizada por la enzima **peroxidasa tiroidea**, antes de ser incorporados a la tiroglobulina. Con esta incorporación se yodiza la tirosina de la molécula de tiroglobulina, a través de un proceso catalizado por la peroxidasa tiroidea que tiene lugar en la luz folicular, en estrecha relación con la superficie celular apical. La peroxidasa tiroidea es sintetizada por el retículo endoplasmático rugoso e incorporada a la membrana de las vesículas subapicales, para luego ser agregada a la

Trastornos de la función tiroidea

Se denomina **bocio** al *aumento anormal de tamaño de la glándula tiroidea*, que puede tener lugar con función incrementada, normal o incluso disminuida. El bocio se puede presentar, por ejemplo, por un contenido de yodo demasiado bajo en la dieta, característico de ciertas zonas geográficas. La disminución de la producción de hormona induce una estimulación con TSH, que conduce a un aumento compensatorio de la glándula tiroidea. El riesgo de bocio por falta de yodo y eventual mixedema (véase más adelante) justifica la adición de yodo a la sal de mesa. En el largo plazo, este tipo de bocio puede inducir la formación de nódulos en la glándula tiroidea, que en ocasiones se transforma en bocio tirotóxico, con aumento de la producción hormonal (véase más adelante).

Ante una disminución prolongada de la función tiroidea aparece la patología **mixedema**, con trastornos cutáneos, caída de cabello, enlentecimiento de la actividad cerebral y manifiesta somnolencia, entre otros signos. Si la produc-

ción hormonal está disminuida desde la vida fetal o la primera infancia (por ejemplo, debido a escasa ingesta de yodo en la dieta de la madre o del lactante), se observa el trastorno conocido como **cretinismo**, con enanismo y trastornos de la inteligencia.

Ante el incremento de la función tiroidea, o **hipertiroidosis**, aumenta el metabolismo basal y se produce pérdida de peso, nerviosismo, incremento de la frecuencia cardíaca y temblores (en las manos y, sobre todo, en los dedos). En principio, el incremento de la frecuencia cardíaca no se debe al aumento del metabolismo, sino a que las hormonas tiroideas favorecen la aparición de mayor cantidad de receptores betaadrenérgicos en el corazón que, en consecuencia, es más sensible a la adrenalina y la noradrenalina. Se puede presentar con bocio y síntomas oculares, como exoftalmía (ojos muy prominentes), debido a la tumefacción de los músculos oculares externos, en un trastorno denominado **enfermedad de Basedow** o **de Graves**.

superficie celular, después de la fusión con las vesículas.

La *captación de coloide* tiene lugar por endocitosis, con formación de las gotas de coloide apicales que se fusionan con lisosomas primarios, cuyas enzimas luego escinden la triyodotironina y la tiroxina. Las hormonas abandonan entonces la célula a través de la membrana basal celular y llegan al torrente sanguíneo.

La *regulación de la función tiroidea* es, por lo general, indirecta, por regulación de la secreción de hormona estimulante de la tiroides (TSH) desde la pars distalis de la hipófisis. La concentración sanguínea de las hormonas tiroideas actúa por retroalimentación negativa sobre la liberación de TSH por la pars distalis, mientras que es menos notable el efecto de las hormonas tiroideas sobre la liberación de TRH hacia la sangre portal por el hipotálamo. Una disminución de la concentración plasmática de hormonas tiroideas causa así mayor liberación de TSH y viceversa. El efecto de la TSH sobre la tiroides se traduce en la estimulación de todos los pasos del ciclo secretor. El mecanismo de acción de la TSH incluye la unión con receptores acoplados a proteína G en el plasmalema de las células foliculares, lo cual activa la adenilciclase y causa un aumento de la concentración intracelular de AMP cíclico.

Por lo general, el *efecto de las hormonas tiroideas* sobre el organismo implica un aumento del metabolismo de casi todos los tejidos y órganos, debido a la estimulación del consumo de oxígeno por casi todas las células del organismo. Por ejemplo, es notable el aumento de la velocidad de crecimiento en los niños, la estimulación de la actividad de muchas glándulas endocrinas, la aceleración de la ac-

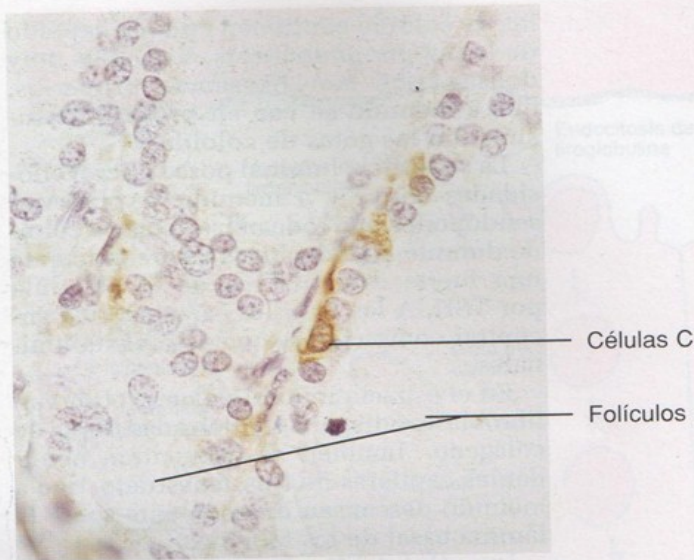


Fig. 21-20. Fotomicrografía de glándula tiroidea, donde se realizó determinación inmunohistoquímica de las células C, mediante la aplicación de anticuerpo contra calcitonina. El citoplasma de las células C se observa teñido de pardo rojizo debido al contenido de calcitonina. $\times 540$. (Cedido por. U.V. Henriques.)

tividad cardíaca, etc. Los efectos hormonales son muy diversos y muchos de ellos son secundarios a la estimulación de la utilización del oxígeno. No obstante, se considera que el efecto sobre el crecimiento longitudinal es independiente de los efectos por consumo de oxígeno, dado que las hormonas tiroideas tienen efecto estimulante sobre el reclutamiento y la actividad formadora de hueso de los osteoblastos (véase cap. 12, pág. 291).

Las hormonas tiroideas ejercen su efecto después de atravesar el plasmalema e

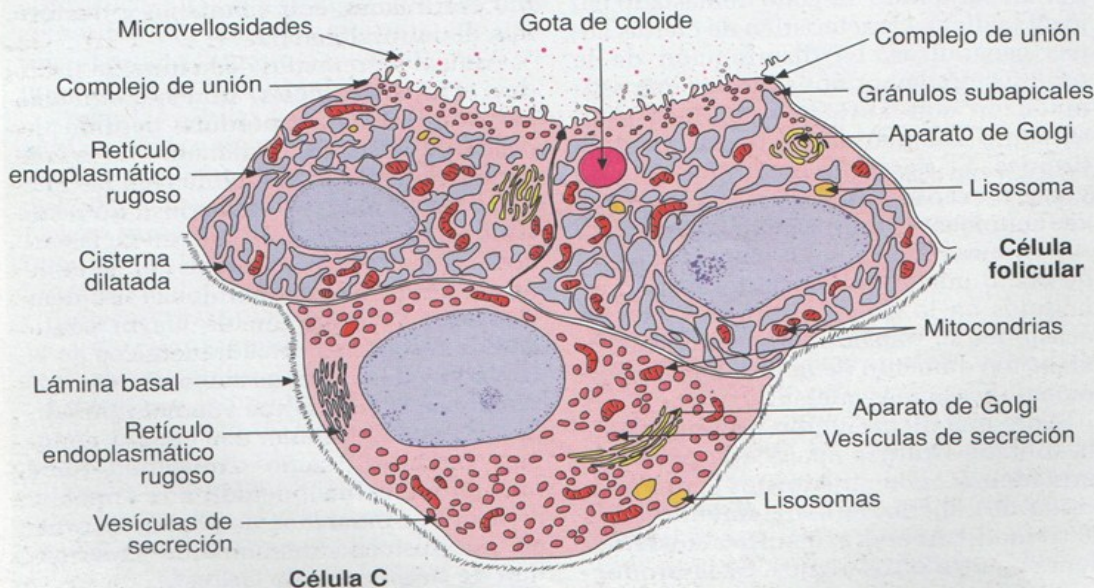


Fig. 21-21. Dibujo esquemático del aspecto que se observa con microscopio electrónico de las células C en la glándula tiroidea. (Modificado de Young y Leblond.)

Aplicación clínica de la calcitonina

Si bien la calcitonina no ejerce funciones fisiológicas reconocidas, al menos en adultos, tiene importancia clínica para el tratamiento de la **hipercalcemia** (aumento de la concentración sanguínea de calcio) consecuente a enfermedades malignas con metástasis óseas y en la patología **osteítis deformante (enfermedad ósea de Paget)**, donde se observa incremento de la actividad osteoclástica con amplia resorción ósea y la consecuente neoformación compen-

satoria de tejido óseo nuevo mal organizado.

Por último, se han obtenido recientes resultados terapéuticos positivos con la administración de calcitonina en el **tratamiento de dolores**, sobre todo relacionados con metástasis esqueléticas, pero también de otro tipo. En principio, se piensa que el efecto tiene lugar a nivel de sistema nervioso central, donde se ha demostrado la presencia de receptores de calcitonina.

ingresar a la célula, donde se fijan a un receptor específico localizado en el núcleo celular. A continuación, el receptor activa un determinado grupo de genes, dado que el receptor actúa como factor de transcripción (véase cap. 7, pág. 189).

Células C. Se encuentran en *número mucho menor que las células foliculares*. Su localización característica es *basal al epitelio folicular y nunca están en contacto con la luz*. Se encuentran aisladas o en grupos pequeños de 3-4 células, *siempre ubicadas dentro de la membrana basal*, es decir, entre ésta y las células foliculares. Las células C son ovaladas y más grandes y claras que las células foliculares, y además poseen núcleos más grandes y a menudo más claros. Son difíciles de distinguir en los preparados comunes, teñidos con HE, pero se pueden demostrar mediante técnicas de impregnación argéntica

o inmunohistoquímicas, con anticuerpo contra el producto de secreción, la calcitonina (fig. 21-20).

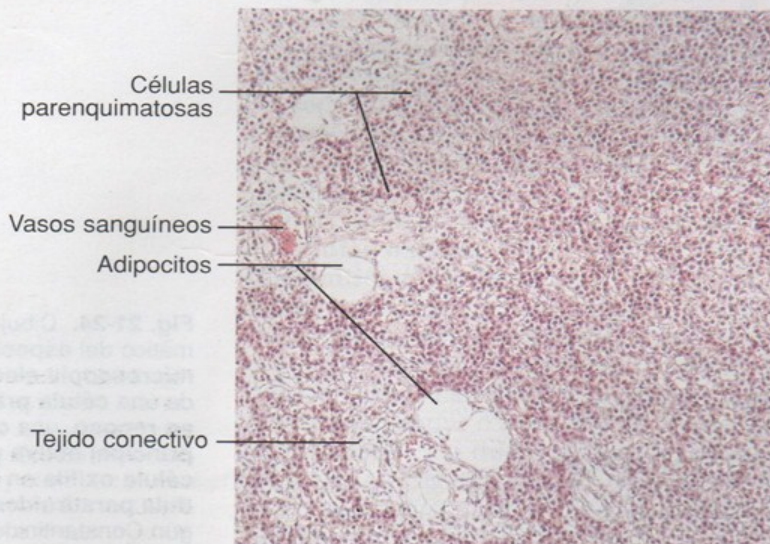
Con microscopía electrónica se observa un complejo de Golgi y un retículo endoplasmático rugoso bien desarrollados (fig. 21-21). El citoplasma también contiene numerosas vesículas electrondensas, limitadas por membrana, que se demostró *contienen calcitonina*.

En apariencia, las células C no forman complejos de contacto con las células foliculares o entre sí, pero se demostró la presencia de desmosomas entre las células C. La ausencia de contacto con las células foliculares se debe analizar teniendo en cuenta que las células C se desarrollaron a partir de la cresta neural y se consideran parte del sistema neuroendocrino difuso (véase con más detalle adelante).

Como se mencionó antes, las células C producen la hormona **calcitonina**, un polipéptido liberado por las vesículas de secreción por exocitosis. La calcitonina *disminuye la concentración sanguínea de calcio, al inhibir la resorción de tejido óseo*. Esto ocurre por inhibición de la actividad de los osteoclastos (que poseen receptores para calcitonina), por lo que disminuye la velocidad de remodelación del tejido óseo (véase cap. 12, pág. 278). En el ser humano, el efecto de la calcitonina parece ser poco importante, dado que la concentración sanguínea de calcio disminuye poco, pero es posible que la hormona tenga importancia para el desarrollo óseo en los niños. No se conocen patologías causadas por variaciones de la cantidad de calcitonina.

La *regulación de la secreción de calcitonina* es ejercida por la concentración sanguínea de calcio, por retroalimentación *positiva*. Así, un aumento produce mayor liberación de calcitonina por las células C, mientras que, por el contrario, el descenso de la concentración sanguínea de calcio disminuye la liberación de la hormona.

Fig. 21-22. Fotomicrografía de un corte de **glándula paratiroides**, que muestra las características histológicas generales. Corte teñido con hematoxilina-eosina. $\times 135$.

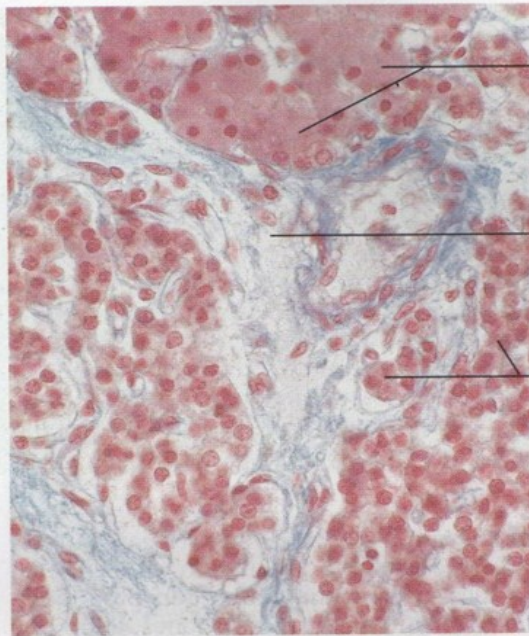


Glándulas paratiroides

Las **glándulas paratiroides** son cuatro pequeños cuerpos ovals localizados sobre la parte posterior de la glándula tiroidea. Son de color pardo amarillento y cada glándula mide unos 5×3 mm. El peso conjunto de las cuatro glándulas es de 130 mg, en promedio. Por lo general se encuentran dos glándulas paratiroides superiores cerca de la parte media de cada lóbulo lateral de la glándula tiroidea y dos glándulas paratiroides inferiores cerca de los polos inferiores. La cantidad y la localización son variables, sobre todo en el caso de las inferiores. A menudo las glándulas se localizan entre las dos capas de la cápsula tiroidea, pero las inferiores también se pueden encontrar en la sustancia tiroidea.

Características histológicas de las glándulas paratiroides

Cada glándula paratiroides está rodeada por una delgada **cápsula** de tejido conectivo, desde donde parten finos tabiques hacia la profundidad, pero sin formar verdaderos lobulillos. Las células del parénquima se ordenan como cordones anastomosados, rodeados por delgados tabiques de tejido conectivo (fig. 21-22). A menudo se observan algunos folículos pe-



Células oxífilas
Tejido conectivo
Células principales

Fig. 21-23. Fotomicrografía de un corte de **glándula paratiroides** de un adulto, donde se observan células principales y células oxífilas. Corte teñido con azán. $\times 440$.

queños que contienen material eosinófilo. Cada célula está rodeada por una red rígida de fibras reticulares. Una rica red capilar irriga el parénquima glandular.

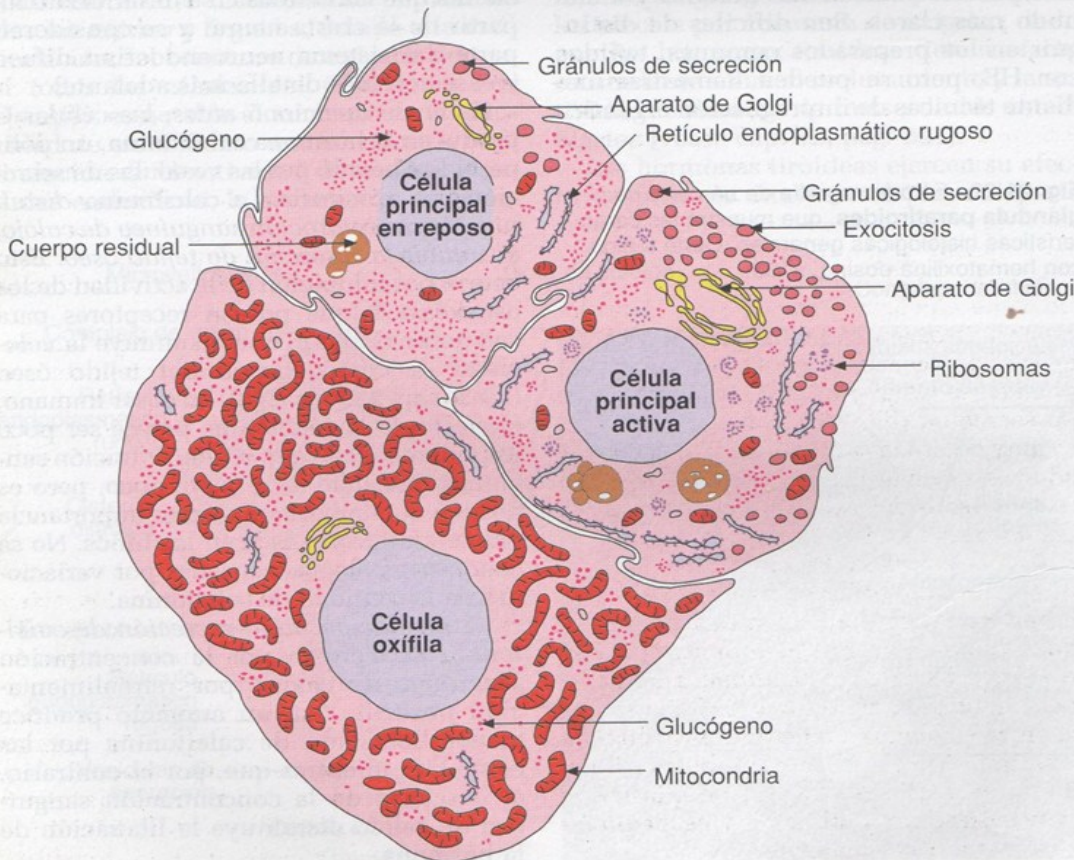


Fig. 21-24. Dibujo esquemático del aspecto con **microscopía electrónica** de una **célula principal en reposo**, una **célula principal activa** y una **célula oxífila** en la **glándula paratiroides**. (Según Constantinides.)

Hiperparatiroidismo

Se secretan grandes cantidades de hormona paratiroidea en casos de hiperplasia o formación de tumores de las glándulas paratiroides, que conducen a un **hiperparatiroidismo primario**. En este trastorno aumenta la concentración sanguínea de calcio y los huesos se debilitan por descalcificación del tejido óseo y reemplazo por tejido conectivo, y se denomina **osteítis fibrosa quística generalizada (enfermedad de von Recklinghausen)**. Cabe destacar la mayor tendencia a la formación de cálculos y calcificación renal,

con la consecuente destrucción de los riñones, si no es tratado.

En las patologías renales crónicas se produce una disminución crónica gradual de la concentración sanguínea de calcio, dado que los riñones ya no están en condiciones de formar vitamina D₃, entre otras manifestaciones. La baja concentración plasmática de calcio estimula, por retroalimentación negativa, las células principales de las glándulas paratiroides para una mayor secreción de hormona paratiroidea, trastorno denominado **hiperparatiroidismo secundario**.

Un rasgo característico es la *notable cantidad de adipocitos* que comienzan a infiltrar el parénquima en el periodo peripuberal, que en el adulto representa alrededor de la mitad de la glándula.

En la glándula paratiroides del adulto se encuentran dos tipos principales de células parenquimatosas, las *células principales* y las *células oxífilas* (fig. 21-23).

Células principales. Son las más abundantes. Son pequeñas (fig. 21-23) y poseen un núcleo central redondo y claro, y un citoplasma muy claro, ligeramente acidófilo.

Con el microscopio electrónico se distingue entre las células principales en reposo y las activas, de acuerdo con el estado de actividad de la glándula. Las *células principales en reposo* contienen escaso retículo endoplasmático rugoso y un pequeño aparato de Golgi, además de escasas vesículas de secreción electrondensas limitadas por membrana (fig. 21-24), que contienen el producto de secreción de la glándula, la **hormona paratiroidea (PTH)**, un polipéptido. También se encuentra gran cantidad de glucógeno. En las *células principales activas* aumentan la cantidad de retículo endoplasmático rugoso, el tamaño del aparato de Golgi y el número de vesículas de secreción (fig. 21-24). Por el contrario, es muy escasa la cantidad de glucógeno. En adultos normales, sin anomalías del metabolismo del calcio, la mayoría de las células están en fase de reposo.

Células oxífilas. Se encuentran en menor cantidad que las células principales y faltan por completo en niños pequeños, dado que *recién aparecen después de los 6-7 años de edad y su número aumenta con la edad*. Las células oxífilas se encuentran aisladas o en cúmulos pequeños, y su tamaño casi duplica al de las células principales (fig. 21-23). El citoplasma es *muy eosinófilo* y el núcleo es pequeño, con fuerte basofilia uniforme.

Con microscopia electrónica se observa gran cantidad de mitocondrias, mientras que el resto de las organelas aparecen en escaso número (fig. 21-24). No hay gránulos de secreción. Las células principales y las células oxífilas están unidas mediante desmosomas.

Las *células oxífilas no tienen función conocida*, pero la gran cantidad de mitocondrias hacen dudar de que representen una forma de estadio degenerativo de células principales.

Las glándulas paratiroides desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la concentración normal de calcio en los líquidos y tejidos del organismo. Si se eliminan todas las glándulas, al cabo de 2-3 días disminuye la concentración de calcio a un valor tan bajo, que aparecen contracciones en la musculatura esquelética, como consecuencia de la mayor excitabilidad del tejido nervioso. De permanecer sin tratamiento, esto conduce a la muerte, a menudo como consecuencia de calambres de los músculos laringeos.

La secreción hormonal es *regulada* por retroalimentación negativa por la concentración sanguínea de calcio, por lo que su disminución aumenta la secreción, mientras que el incremento inhibe la secreción.

La capacidad de la hormona paratiroidea de aumentar la concentración sanguínea de calcio se debe, sobre todo, a que *estimula la resorción ósea osteoclástica* por estimulación primaria de los osteoblastos, que poseen receptores para la hormona paratiroidea y que luego, por secreción de interleuquinas, estimulan el reclutamiento y la actividad de los osteoclastos (véase cap. 12, pág. 277). Además del efecto sobre las células óseas, la hormona paratiroidea incrementa la absorción de calcio en el intestino delgado, al favorecer la formación de 1,25-dihidroxi-

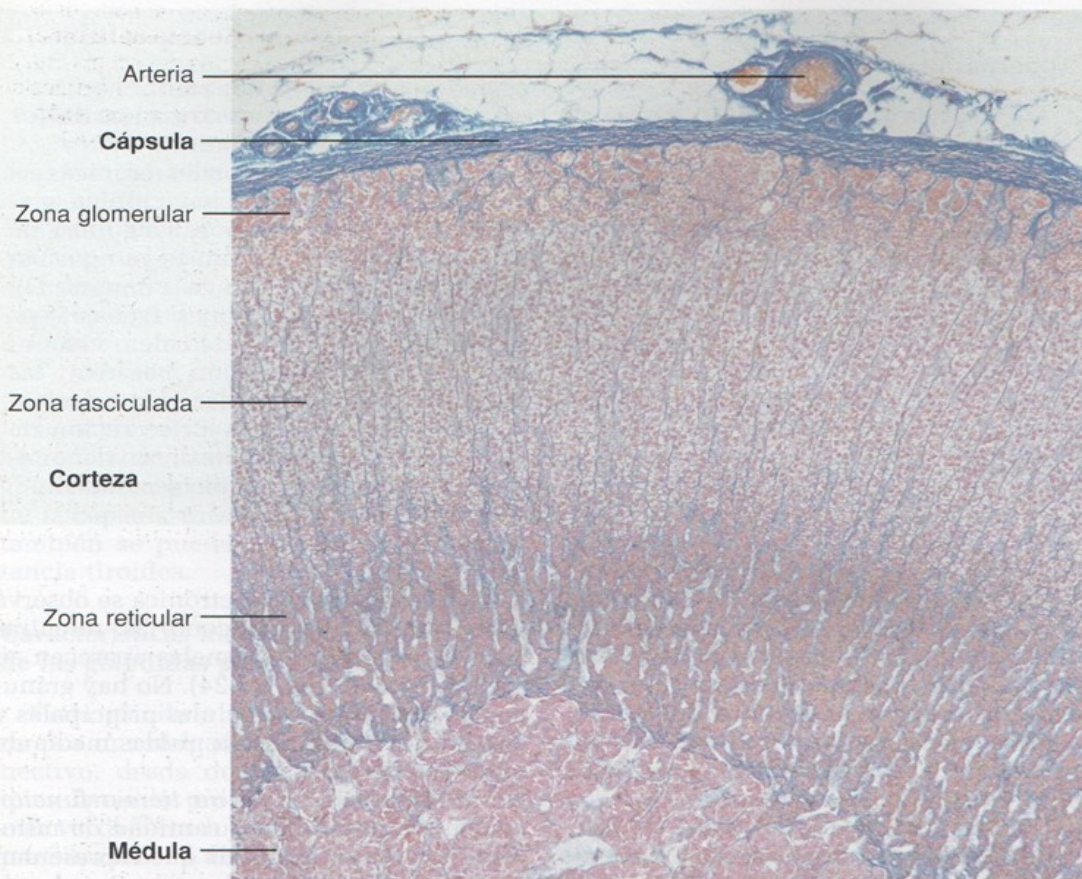


Fig. 21-25. Fotomicrografía de un corte de **glándula suprarrenal**. Corte teñido con azán. $\times 110$.

colecalfiferol (la forma activa de la vitamina D, la vitamina D_3) y la reabsorción tubular renal de calcio. El efecto de la hormona sobre las células es mediado por receptores acoplados a proteína G, que aumentan la actividad de la adenilciclase y la concentración de AMP cíclico en el citoplasma de los osteoblastos y las células de los túbulos renales, que poseen receptores para la hormona.

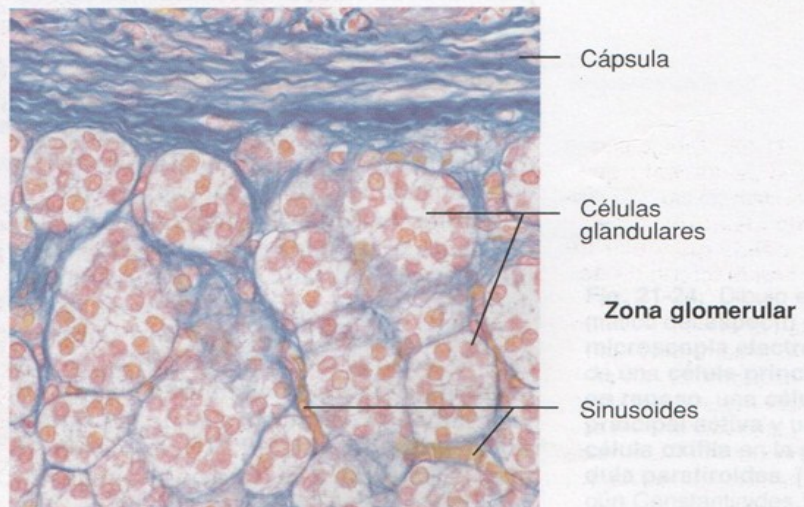
Glándulas suprarrenales

Las **glándulas suprarrenales** son órganos pares aplanados ubicados en el retroperitoneo, sobre la pared posterior del polo superior de cada riñón. Miden alrededor de $1 \times 3 \times 5$ cm y pesan, en conjunto, unos 10 g. Sobre la cara anterior de cada glándula se encuentra un surco, el **hilio**, donde emerge la vena suprarrenal. En un corte macroscópico a través de cada suprarrenal se observa una **corteza** externa de color pardo amarillenta, que representa la mayor parte de la glándula, y una **médula** interna, de color pardo rojizo, que sólo representa alrededor del 10% de la glándula suprarrenal. Desde los puntos de vista embriológico y funcional, la corteza y la médula representan, en realidad, dos órganos endocrinos diferentes.

Características histológicas de la corteza suprarrenal

Por su parte externa, la glándula suprarrenal está rodeada por una gruesa **cápsula** de tejido conectivo colágeno, de la que parten trabéculas que penetran en la corteza hasta profundidades variables (fig. 21-25).

Fig. 21-26. Fotomicrografía de un corte de la **zona glomerular de la corteza suprarrenal**. Corte teñido con azán. $\times 440$.



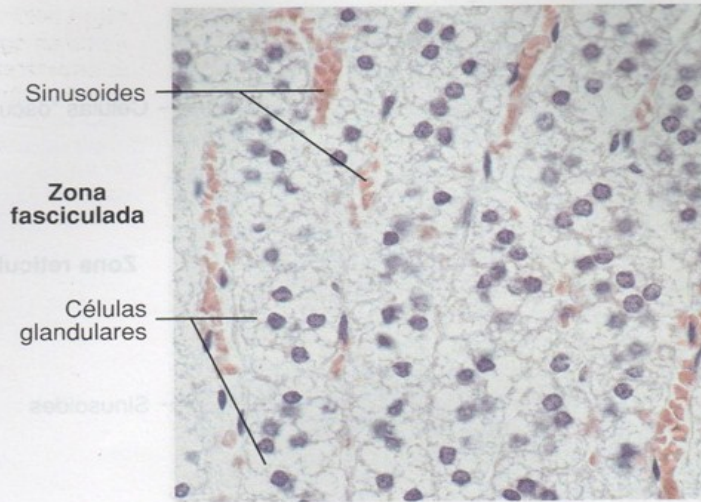


Fig. 21-27. Fotomicrografía de un corte de la **zona fasciculada de la corteza suprarrenal.** Los espacios redondos vacíos del citoplasma de las células glandulares se deben a la extracción de las gotas de lípido durante la preparación. Corte teñido con hematoxilina-eosina. $\times 440$.

Por las trabéculas corren vasos sanguíneos y fibras nerviosas hacia la médula. Las células parenquimatosas de la corteza y la médula están rodeadas por una red de fibras reticulares.

La corteza suprarrenal se divide en tres zonas concéntricas, denominadas desde afuera hacia adentro *zona glomerular*, *zona fasciculada* y *zona reticular* (fig. 21-25), de las cuales la zona fasciculada representa la mayor parte de la corteza. Hay una transición gradual entre una zona y otra.

La **zona glomerular** se compone de pequeñas células ordenadas en *grupos redondeados o arcos* (fig. 21-26). El núcleo es redondo y muy basófilo, mientras que el citoplasma es eosinófilo, pero con grumos basófilos dispersos. Posee gotas de lípido, pero pequeñas y escasas.

Con el microscopio electrónico se observa un **retículo endoplasmático liso bien desarrollado**, que ocupa todo el citoplasma. Los grumos basófilos representan pequeños cúmulos de retículo endoplasmático rugoso.

La **zona fasciculada** se compone de una *disposición radial de cordones o columnas celulares*, que suelen tener un espesor de 2 células (fig. 21-25). Entre los cordones se encuentran capilares fenestrados de recorrido radial, tradicionalmente denominados sinusoides (fig. 21-27). Las células son grandes y poliédricas, con un núcleo central bastante claro. El citoplasma es ligeramente acidófilo, pero contiene gran cantidad de espacios redondeados vacíos,

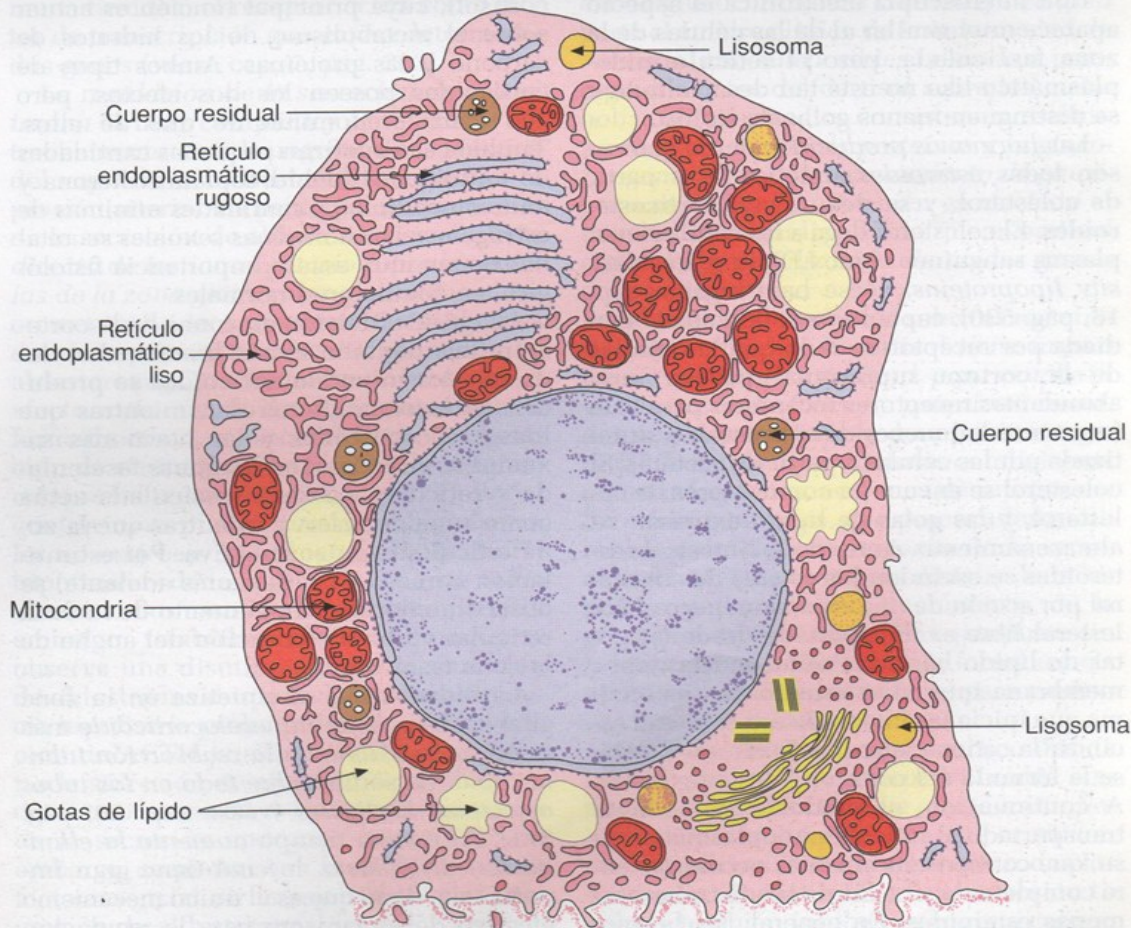


Fig. 21-28. Dibujo esquemático del **aspecto que se observa con microscopio electrónico, de una célula glandular de la zona fasciculada de la corteza suprarrenal.** Nótese el retículo endoplasmático rugoso bien desarrollado, las abundantes gotas de lípido y las mitocondrias con prolongaciones tubulares de la membrana interna. (Según Lentz.)

por lo que presenta un característico *aspecto esponjoso* (fig. 21-27) debido al importante contenido de gotas de lípido (colesterol) extraídos durante la preparación.

Con microscopía electrónica se observa un *retículo endoplasmático liso muy bien desarrollado* y numerosas *gotas de lípido* (fig. 21-28). Las *mitocondrias* son especiales en cuanto a su contenido de *largos túbulos sinuosos, en lugar de crestas*. También se encuentran cúmulos de retículo endoplasmático rugoso y un aparato de Golgi bien desarrollado.

La **zona reticular** se compone de un reticulado de *cordones celulares anastomosados* (fig. 21-25) separados, al igual que en la zona fasciculada, por sinusoides (fig. 21-29). También aquí los sinusoides son idénticos, en ultraestructura, con capilares fenestrados. Los cordones celulares están compuestos por una única hilera de células cilíndricas con citoplasma eosinófilo, que contiene escasas gotas de lípido pequeñas. Por el contrario, a menudo se encuentran numerosos gránulos pardos de lipofuscina. Cerca de la médula se pueden observar células con citoplasma más coloreado y, en especial, un núcleo más encogido y con cromatina más densa, denominadas "**células oscuras**". Se desconoce su importancia.

Con microscopía electrónica el aspecto aparece muy similar al de las células de la zona fasciculada, pero el retículo endoplasmático liso no está tan desarrollado y se distinguen menos gotas de lípido.

Las *hormonas producidas por la corteza* son todas *esteroides* sintetizados a partir de colesterol, y se denominan **corticosteroides**. El colesterol llega a las células en el plasma sanguíneo como LDL (ing. *low density lipoproteins*, véase bajo hígado, cap. 18, pág. 530), captado por endocitosis mediada por receptores, dado que las células de la corteza suprarrenal poseen muy abundantes receptores para LDL (una cantidad menor de colesterol es sintetizada por las células a partir de acetato). El colesterol se encuentra como ésteres de colesterol, y las gotas de lípido expresan su almacenamiento. Antes de la síntesis de esteroides se escinden los ésteres de colesterol por acción de una enzima y luego el colesterol libre es transportado desde las gotas de lípido hasta las mitocondrias, cuya membrana interna es asiento de una enzima que inicia la síntesis de esteroides al escindir la cadena lateral del colesterol (véase la fórmula del colesterol en la fig. 1-14). A continuación, el producto formado es transportado al retículo endoplasmático liso, que contiene las enzimas necesarias para completar la síntesis de las distintas hormonas esteroides. En general, las hormo-

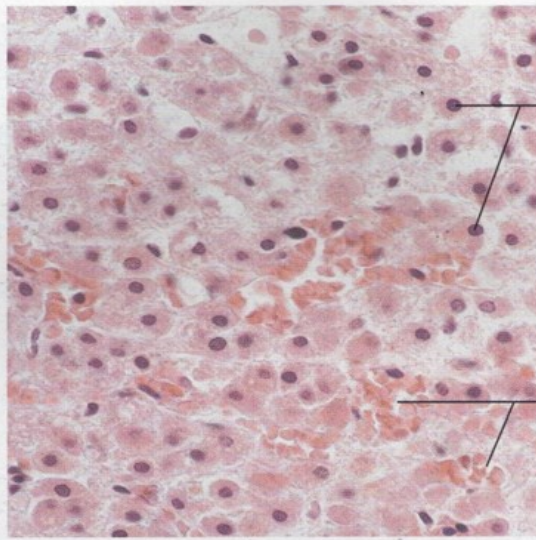


Fig. 21-25. Microscopía electrónica de un corte de glándula suprarrenal. Zona fasciculada. Células "oscuras". Zona reticular. Sinusoides.

Fig. 21-29. Fotomicrografía de un corte a través de la **zona reticular de la corteza suprarrenal**. Corte teñido con hematoxilina-eosina. $\times 440$.

nas esteroides sintetizadas en la corteza suprarrenal se clasifican en **mineralocorticoides** (el más importante es la aldosterona), cuya principal función es la eliminación de sodio y potasio por la orina, y los **glucocorticoides** (el más importante es el cortisol), cuya principal función es actuar sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y las proteínas. Ambos tipos de corticoides poseen los dos efectos, pero con claro predominio de uno de ellos. También se sintetizan pequeñas cantidades de **andrógenos** (dehidroepiandrosterona y androstenediona) y cantidades mínimas de **estrógenos**. Las hormonas sexuales secretadas tienen muy escasa importancia fisiológica, en condiciones normales.

La clásica división en zonas de la corteza refleja también *zonas funcionales*, dado que los mineralocorticoides se producen en la zona glomerular, mientras que los glucocorticoides y las hormonas sexuales se sintetizan en las zonas fasciculada y reticular. La zona fasciculada actúa como zona de reserva, mientras que la zona reticular es la zona activa. Por estimulación con ACTH (véase más adelante) se observa, entonces, un aumento de la zona reticular y una disminución del ancho de la zona fasciculada.

La **aldosterona** se sintetiza en la zona glomerular y es el **mineralocorticoide** más importante. *Aumenta la reabsorción tubular renal de sodio, sobre todo en los tubos colectores corticales* (véase cap. 20, pág. 571). Al mismo tiempo *aumenta la eliminación de potasio*, lo cual tiene gran importancia, dado que es el único mecanismo efectivo del organismo para la regulación

Fig. 21-31. Imagen de la médula suprarrenal, se toma con microscopio electrónico. Se observan partes de dos células adrenales, una rica en hormona adrenalina y otra rica en aldosterona (véase el texto para los detalles). $\times 20,000$. (Por Eilvin.)

Enfermedad de Addison

En la **enfermedad de Addison** hay destrucción de la corteza suprarrenal debido a atrofia primaria, como consecuencia de acción autoinmune (más frecuente), o secundaria, debido a tuberculosis o cáncer, por ejemplo. Esto conduce a insuficiencia corticosuprarrenal con síntomas de aparición paulatino, como cansancio crónico, debilidad muscular, pérdida de peso y disminución de la presión arterial, además de características pigmentaciones cutáneas y mucosas, de color pardo (debidas al aumento de secreción de ACTH, con

efecto melanotrófico, como se vio bajo hipófisis). Los pacientes viven sin problemas importantes, pero ante acciones estresantes moderadas, por ejemplo infecciones, se puede producir agravamiento repentino, una **crisis addisoniana**, con pérdida excesiva de sales y agua, que conduce a disminución de los volúmenes sanguíneo y de líquidos tisulares y, por último, al shock, toda consecuencia de la ausencia de secreción de aldosterona. Si no es tratado, este trastorno causa la muerte al cabo de pocos días o semanas.

de la concentración de potasio en el líquido extracelular. La aldosterona también estimula la reabsorción de sodio y aumenta la eliminación de potasio con el sudor (cap. 17, pág. 463) y la saliva (cap. 18, pág. 475). Así, la aldosterona tiene efecto conservador general sobre los iones sodio en el líquido extracelular, *por lo que la corteza suprarrenal es indispensable para la vida.*

El efecto de la aldosterona sobre las células tubulares tiene lugar por unión con una proteína receptora específica en el núcleo celular. Al igual que para la hormona tiroidea, el receptor actúa como factor de transcripción que activa determinados genes (véase cap. 7, pág. 203).

La regulación de la secreción de aldosterona es muy compleja y se relaciona estrechamente con la regulación sistémica del equilibrio hidroelectrolítico y de la presión arterial. La principal estimulación de la secreción de aldosterona es el efecto directo de los iones potasio sobre las células de la zona glomerular, por lo que el incremento de la concentración sanguínea de iones potasio favorece la liberación de aldosterona. Otro factor importante es el efecto estimulante de la **angiotensina II** formada como consecuencia de la liberación de renina por el aparato yuxtaglomerular renal (véase cap. 20, pág. 572). Por el contrario, se piensa que la zona glomerular no está bajo la influencia de la ACTH hipofisaria, dado que esta zona no sufre atrofia en los casos de hipofisectomía. Sin embargo, también en seres humanos se observa una disminución de la secreción de aldosterona después de una insuficiencia hipofisaria prolongada, y la administración de ACTH puede en realidad aumentar la secreción de aldosterona, incluso en dosis que no exceden los valores normales de la secreción endógena de ACTH. Sin embargo, se piensa que la ACTH no es un factor esencial en la regulación de la secreción de aldosterona.

El **cortisol** es secretado por las zonas fasciculada y reticular y es el *glucocorticoide más importante*. Aunque, en principio, la destrucción de la corteza suprarrenal lleva a la muerte como consecuencia de la interrupción de la secreción de aldosterona, el cortisol tiene efectos tan interrelacionados con los metabolismos proteico, de hidratos de carbono y lipídico, además del sistema de defensa a determinadas acciones, sobre todo infecciones, que es casi tan importante como la aldosterona para el mantenimiento de la vida a largo plazo, y la carencia de glucocorticoides contribuye en gran parte al cuadro clínico de la enfermedad de Addison, con sus posibles crisis. Los principales efectos del cortisol sobre los metabolismos intermedios consisten en *estimular la degradación de proteínas* y la *gluconeogénesis*, y el *almacenamiento de glucógeno en el hígado*. También es afectado el metabolismo lipídico, dado que el cortisol estimula la *movilización de ácidos grasos* en los adipocitos.

Además de los efectos sobre el metabolismo intermedio, el cortisol *tiene importancia para la capacidad para combatir varias acciones físicas y psíquicas*, reunidas en conjunto bajo la denominación general de **estrés**. Son distintas condiciones, como infecciones, acciones de intenso calor o frío, o cirugías, que desencadenan un rápido e intenso incremento de la secreción de ACTH por la pars distalis de la hipófisis y, como efecto secundario, de la secreción de cortisol por las glándulas suprarrenales. Se desconoce la forma exacta en que el cortisol contribuye para contrarrestar estas acciones.

Grandes dosis de glucocorticoides (a menudo se utilizan glucocorticoides sintéticos) tienen un *notable efecto antiinflamatorio y antialérgico*. Los glucocorticoides estabilizan la membrana que rodea los lisosomas, lo cual inhibe la destrucción tisular y también inhiben la enzima colage-

nasa. Además, poseen efecto inhibitorio sobre la síntesis de leucotrienos, de fuerte acción constrictora y secretora de moco en los bronquios (véase mastocitos, cap. 8, pág. 218). Los glucocorticoides pueden causar la disminución del número de linfocitos en la sangre circulante y los órganos linfoides, a través de la inhibición de la proliferación linfocitaria. Los efectos antiinflamatorios y antialérgicos tienen gran importancia clínica para el tratamiento de varias patologías, por ejemplo, artritis reumatoidea, donde la inhibición de la colagenasa contribuye a reducir la destrucción tisular en los tejidos articulares, el asma y otras condiciones alérgicas. La inhibición de las reacciones inmunológicas relacionadas con el trasplante de órganos también constituye un importante área de aplicación clínica.

La regulación de la secreción de cortisol es ejercida casi con exclusividad por la ACTH de la pars distalis hipofisaria. El cortisol actúa por retroalimentación negativa sobre la liberación hipotalámica de la hormona liberadora de corticotrofinas (CRF) a la sangre portal, y directamente sobre la liberación hipofisaria de ACTH, ambas inhibidas por el incremento de la concentración de cortisol en la sangre. Esta regulación por retroalimentación tiene importancia, sobre todo, para el mantenimiento de una "secreción básica" de ACTH y cortisol. Si el organismo es expuesto a una de las acciones estresantes mencionadas, el hipotálamo es estimulado para la secreción adicional de hormona liberadora, con incremento de la secreción de ACTH y la consecuente secreción aumentada de cortisol. El mecanismo de acción de la ACTH incluye la unión con receptores acoplados a proteína G, con activación de la adenilciclase, lo cual conduce al aumento de la concentración intracelular de AMP cíclico que, como efecto secundario, activa la proteinquinasa A. Ésta activa la enzima que hidroliza los ésteres de colesterol para dar colesterol libre, lo cual estimula la síntesis de esteroides.

Características histológicas de la médula suprarrenal

No hay un límite bien definido entre la corteza y la médula (fig. 21-25). Está conformada por cordones celulares separados por capilares y vénulas (fig. 21-30). El citoplasma de las células es *ligeramente basófilo* y contiene gránulos finos que se tiñen de color pardo después de la fijación para métodos de coloración con soluciones dicrómicas. Esto se denomina **reacción cromafín** y las células son **cromafines**. La reacción se debe a que los gránulos contienen las catecolaminas **adrenali-**

na y noradrenalina, que se oxidan a compuestos pardo rojizos por efecto de la sal de cromo. Mediante técnicas inmunohistoquímicas es posible diferenciar, por su histología, las **células ricas en adrenalina** de las **células ricas en noradrenalina**.

Con microscopía electrónica se observan un retículo endoplasmático rugoso y un aparato de Golgi bien desarrollados, pero es más característico el *notable contenido de gránulos limitados por membrana* (fig. 21-31). Después de la fijación con glutaraldehído se observa que los gránulos de las células ricas en noradrenalina poseen un núcleo electrodensito, mientras que en las células ricas en adrenalina son menos electrodensos. Casi el 90% de las células son ricas en adrenalina, mientras que alrededor del 10% son ricas en noradrenalina.

Además de las células cromafines, la médula suprarrenal contiene **células ganglionares simpáticas**, que pueden aparecer aisladas o en cúmulos pequeños (fig. 21-30), aunque son difíciles de distinguir en los preparados comunes.

La médula suprarrenal no es indispensable para la vida. Su extirpación en animales de experimentación (sin dañar la corteza) no implica variaciones en el estado de salud, la vitalidad o la capacidad reproductora.

Las células cromafines de la corteza suprarrenal sintetizan, almacenan y secretan las hormonas **adrenalina** y **noradrenalina**,

Fig. 21-30. Fotomicrografía de un corte de la médula suprarrenal. Nótese las células cromafines ligeramente basófilas y las venas muy grandes, de paredes delgadas. Corte teñido con hematoxilina-eosina. $\times 440$.

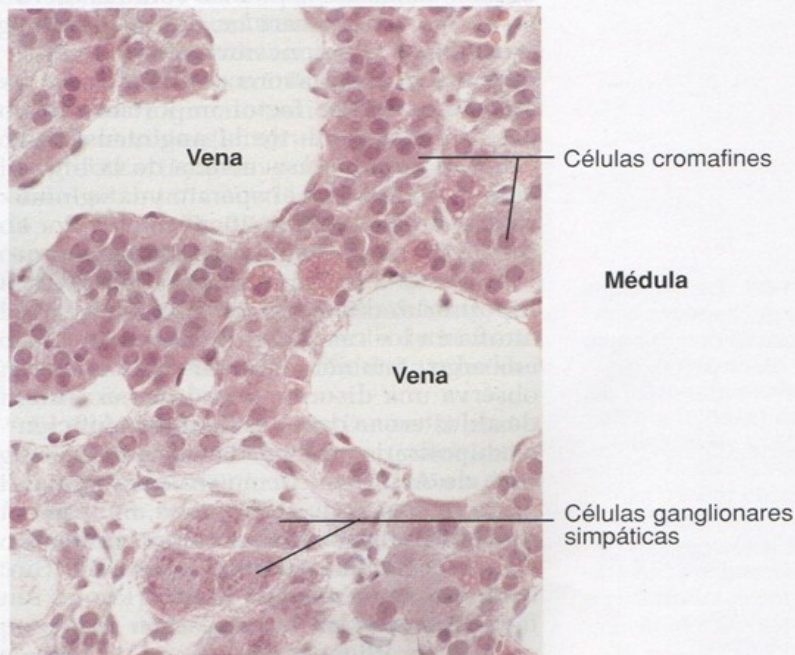
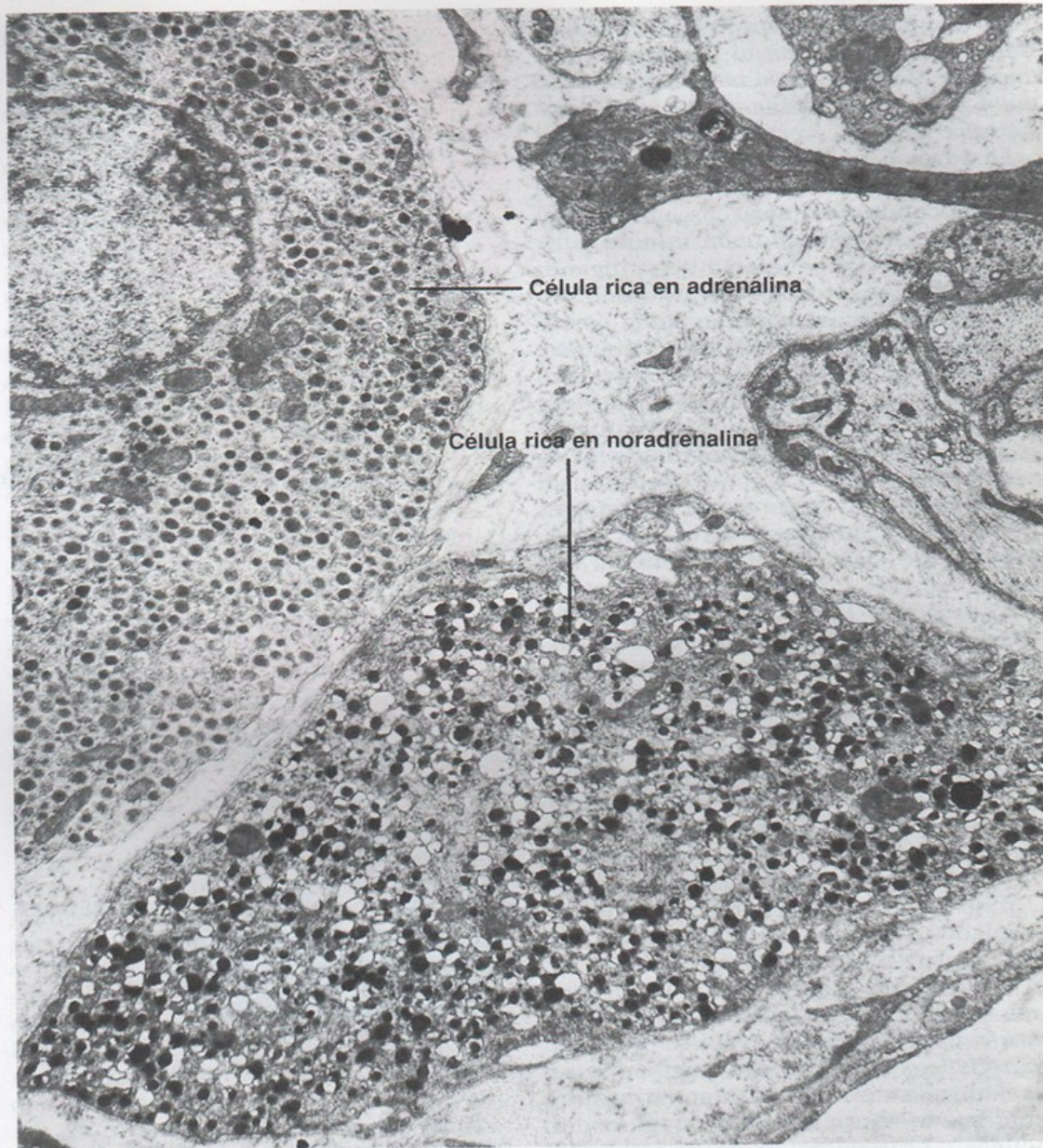


Fig. 21-31. Imagen de la **médula suprarrenal**, obtenida con microscopía electrónica. Se observan partes de dos células cromafines, una rica en noradrenalina y otra rica en adrenalina (véase el texto para los detalles). $\times 20.000$. (Por Elfvin.)



que son catecolaminas. La síntesis tiene lugar a partir del aminoácido *tirosina*, que es captado de la sangre por las células. La *tirosina* es transformada por la enzima *tirosinhidroxilasa* a *DOPA* (dihidroxifenilalanina), que es decarboxilada a *dopamina*. A su vez, ésta es transformada en *noradrenalina* por la *dopaminbetahidroxilasa* y luego en *adrenalina* por la *feniletanolamin-N-metiltransferasa*. La actividad de esta enzima aumenta notablemente por acción de los glucocorticoides, que se encuentran en la sangre proveniente de los sinusoides de la corteza. En consecuencia, la hipofisectomía causa disminución de la actividad de la enzima y menor secreción de adrenalina por la médula.

La adrenalina y la noradrenalina son almacenadas en los gránulos citoplasmáticos, donde ingresan por un mecanismo activo. En los gránulos forman un complejo

con ATP. También se encuentra allí una proteína, la **chromogranina A**, cuya función en el almacenamiento se desconoce, pero que aparece en otras células endocrinas, por lo que es posible que tenga efectos generales relacionados con el almacenamiento de hormonas. La liberación de las hormonas por la célula ocurre por exocitosis.

En los adultos, la adrenalina representa la mayor parte de las catecolaminas de la médula suprarrenal y casi no se forma en otros sitios del organismo. Si bien también se libera noradrenalina a la sangre, se piensa que la mayor parte de la noradrenalina plasmática se origina en las terminales axónicas adrenérgicas, relacionadas, sobre todo, con el sistema vascular. En consecuencia, la extirpación de las suprarrenales no disminuye la concentración plasmática de noradrenalina, mientras que la concentración de adrenalina dismi-

nuye casi hasta cero. Por lo tanto, se considera a la adrenalina el verdadero producto de secreción de la médula suprarrenal y a la noradrenalina como un precursor intermedio.

La **adrenalina** ejerce varios efectos diferentes. Estimula la musculatura y el sistema conductor cardíacos, por lo que la frecuencia y el volumen minuto cardíacos aumentan (el efecto tiene lugar a través de receptores beta-1-adrenérgicos). La adrenalina también actúa como vasodilatador de las arteriolas musculares (a través de receptores beta-2-adrenérgicos), por lo que aumenta el flujo sanguíneo. Además, la adrenalina tiene acción broncodilatadora, dado que favorece la relajación de la musculatura lisa de los bronquios (a través de receptores beta-2-adrenérgicos). Este efecto tiene gran importancia en el tratamiento de asma.

Además de los efectos descritos, la adrenalina afecta los metabolismos de los hidratos de carbono y lipídico. Así, estimula la glucogenólisis hepática y la liberación de glucosa a la sangre por el hígado, por lo que aumenta la concentración plasmática de azúcares (el efecto sobre los hepatocitos es mediado por receptores betaadrenérgicos). En los adipocitos, la adrenalina aumenta la liberación de ácidos grasos libres a la sangre (lipólisis).

Todos los receptores adrenérgicos están acoplados a proteína G (véase receptores adrenérgicos en el cap. 7, pág. 190).

Las acciones principales de la adrenalina descritas capacitan al organismo para afrontar situaciones súbitas, con características catastróficas, por lo que se ha dado a la adrenalina la denominación popular de "hormona del escape o del peligro". La regulación de la secreción de adrenalina sólo tiene lugar a través de la inervación por fibras simpáticas preganglionares, que forman sinapsis colinérgicas con las células cromafines (véase inervación, más adelante). Así, la estimulación de las fibras nerviosas colinérgicas induce la liberación de catecolaminas a la sangre, mientras que, por el contrario, la sección de las fibras nerviosas interrumpe la actividad secretora. En

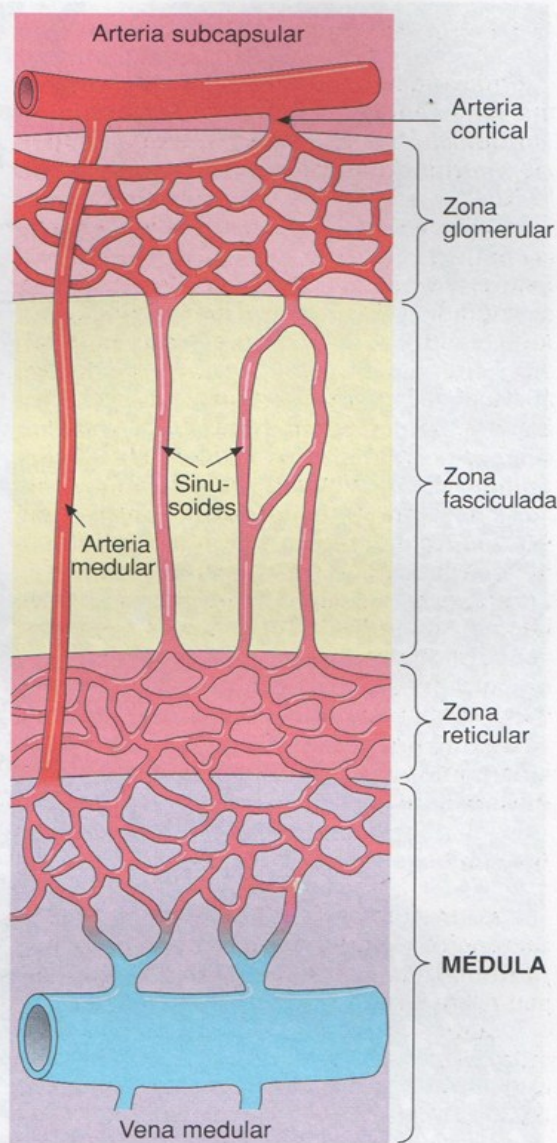


Fig. 21-32. Dibujo esquemático de la irrigación sanguínea de las glándulas suprarrenales (véase el texto para los detalles).

condiciones normales, la secreción basal de adrenalina es limitada, pero aumenta en las situaciones mencionadas, por ejemplo, traumatismos físicos o intervenciones quirúrgicas, actividad física o hipoglucemia, que incrementan la actividad en el sistema nervioso simpático y, en consecuencia, también estimulan las células cromafines de la médula suprarrenal.

Feocromocitoma

En casos excepcionales, aparece un tumor productor de catecolaminas en la médula suprarrenal, denominado **feocromocitoma**, que causa crisis súbitas de cefalea, sudoración, palidez e hiperten-

sión manifiesta, incluso permanente. Si no es tratado, este trastorno conduce a la muerte, pero se cura por extirpación quirúrgica del tumor.

Irrigación sanguínea

Cada glándula suprarrenal recibe numerosas ramas arteriales pequeñas, provenientes de la **arteria suprarrenal superior** (rama de la arteria diafragmática inferior), la **arteria suprarrenal media** (directamente de la aorta) y la **arteria suprarrenal inferior** (rama de la arteria renal). Las numerosas ramas arteriales perforan la cápsula y forman un *plexo subcapsular*, desde donde parten arterias corticales y medulares (fig. 21-32). Las **arterias corticales** irrigan los sinusoides corticales, que se vacían en venas colectoras localizadas en el límite corticomedular, dado que *no hay sistema venoso en la corteza*. Las **arterias medulares** transcurren por las trabéculas de tejido conectivo en la corteza, directamente hacia la médula, donde se ramifican en una rica red capilar que rodea las células cromafines. Las venas medulares se unen en una gran vena central, que sale por el hilio como la **vena suprarrenal**.

Los capilares medulares son de tipo fenestrado, lo cual también vale para los sinusoides de la corteza.

Inervación

Las suprarrenales poseen abundante inervación, conformada, sobre todo, por *fibras simpáticas preganglionares* que llegan hasta las suprarrenales por los nervios espláncnicos y forman un plexo en la cápsula. Desde allí, las fibras nerviosas transcurren por las trabéculas desde la corteza hasta la médula, donde terminan en *sinapsis típicas con las células cromafines* que, en consecuencia, son *células nerviosas simpáticas posganglionares modificadas, y se desarrollaron de la cresta neural*. En consecuencia, el transmisor de las sinapsis con las células cromafines es la acetilcolina, al igual que en la transmisión ganglionar del resto del sistema nervioso autónomo.

Histogénesis

Como se mencionó antes, la corteza y la médula tienen distinto origen embriológico.

La **corteza** se desarrolla a partir del epitelio *mesodérmico* del celoma, sobre la cresta urogenital, donde se observa un cúmulo de células en la sexta semana de vida fetal, que serán la **corteza fetal**.

La **médula** se forma cuando, en la séptima semana, migran células de los ganglios simpáticos cercanos, derivados de la *cresta neural*, hacia la cara medial del pri-

mordio de las glándulas suprarrenales. Allí forman un grupo celular que gradualmente es cubierto por la corteza fetal y se transforma en las células cromafines de la médula. A continuación, del epitelio celómico parte nuevamente un grupo de células, que rodean la corteza fetal y se transforman en la **corteza definitiva**. La diferenciación de las zonas corticales termina sólo a los 3-4 años de edad.

Las *suprarrenales son muy grandes en el feto*, debido a la corteza fetal de gran tamaño. Después del nacimiento, ésta involuciona y desaparece hacia el fin del primer año de vida.

La función fisiológica de la corteza fetal en la vida fetal es la *síntesis de precursores estrogénicos, que se convierten en estrógenos en la placenta* (la placenta carece de la enzima necesaria para transformar los esteroides C-21 en C-19). Los estrógenos de la placenta se eliminan por la orina de la embarazada y, en caso de muerte fetal, disminuyen súbitamente, lo cual tiene importancia clínica como criterio diagnóstico.

Cabe destacar que las células de la zona glomerular tienen gran poder regenerativo y pueden reemplazar partes importantes de las zonas fasciculada y reticular tras su extirpación quirúrgica. Por el contrario, la médula, de origen neuroectodérmico, carece de capacidad regenerativa.

Sistema neuroendocrino difuso

Como se vio en el capítulo 18, se demostró que las células endocrinas del tracto esofagogastrointestinal pertenecen a un sistema endocrino gastrointestinal denominado sistema enteroendocrino. Más tarde se lo incluyó en un sistema de células endocrinas más abarcativo, denominado **sistema neuroendocrino difuso** y, como ejemplo de las células que pertenecen a este sistema, se pueden nombrar las células cromafines de la médula suprarrenal, los melanocitos, las células hipotalámicas productoras de las hormonas hipofisotróficas, las células hipotalámicas productoras de oxitocina y de ADH, los pinealocitos, las células principales de las glándulas paratiroides, las células C de la glándula tiroides, las células endocrinas bronquiales y las células enteroendocrinas.

Algunos autores consideran al sistema neuroendocrino difuso como una tercer subdivisión (endocrina o neuroendocrina) del sistema nervioso, cuyas células, en conjunto, modulan los efectos del sistema nervioso autónomo y los propios.

Cuestionario sobre sistema endocrino

1. Intente enumerar las propiedades características de una hormona.
2. ¿Cuál es la causa de que las hormonas actúen sobre determinadas células blanco?
3. ¿Cuáles son las partes de la hipófisis?
4. Intente describir brevemente la evolución de la hipófisis.
5. Nombre los tipos de células productoras de hormona en la pars distalis y determine para cada tipo celular la o las hormonas sintetizadas.
6. ¿Cuál es la función del sistema portal de la hipófisis?
7. ¿Cuáles son las hormonas liberadas por la pars nervosa de la hipófisis y dónde se sintetizan?
8. ¿Qué células parenquimatosas se encuentran en la glándula pineal?
9. ¿Cómo se llama la hormona que es el principal producto de secreción de la glándula pineal?
10. ¿Qué efecto tiene la luz sobre la función de la glándula pineal?
11. Describa las características de la glándula tiroidea que se observan con el microscopio óptico.
12. Describa brevemente los pasos del ciclo secretor en una célula folicular de la glándula tiroidea.
13. ¿Qué hormona es producida por las células C de la glándula tiroidea?
14. Describa el aspecto de una glándula paratiroidea, observada con el microscopio óptico.
15. ¿Sobre qué células actúa la hormona paratiroidea, y qué efecto desencadena la acción de la hormona?
16. ¿En qué zonas se divide la corteza suprarrenal y qué hormonas se producen en cada una de las zonas?
17. ¿Cuál es el principal producto de secreción de la médula suprarrenal?
18. ¿Es esencial para la vida la médula suprarrenal?
19. Describa brevemente la irrigación sanguínea de las glándulas suprarrenales.
20. ¿Cómo evolucionan las células cromafines en la médula suprarrenal?

Fig. 21-32. Diagrama esquemático de la irrigación sanguínea de las glándulas suprarrenales (véase el texto para los detalles).

Lecturas adicionales sugeridas

- Barnes PJ, Adcock I. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. *TIPS*. 1993;14:436-441.
- Baulieu E-E, Kelly PA. (eds.). *Hormones. From molecules to disease*. Chapman and Hall, Nueva York y Londres 1990.
- Blichert-Toft M, Mollerup CL. Parathyreoidekirurgi. *Ugeskr Laeger*. 1997;159:1229-1232.
- Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. *N Engl J Med*. 1994;331:847-853.
- Brook CGD. Who's for growth hormone? *BMJ*. 1992;304:131-132.
- Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: Current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocrine Rev*. 1993;14:747-793.
- Cinti S, Sbarbati A. Ultrastructure of human parathyroid cells in health and disease. *Microsc Res Tech*. 1995;32:164-179.
- Conti A, Maestroni GJM. The clinical neuroimmunotherapeutic role of melatonin in oncology. *J Pineal Res*. 1995;19:103-110.
- Dubois P. The hypothalamic-pituitary axis. Embryological, morphological and functional aspects. En *Reproduction in Mammals and Man* (eds. C. Thibault, M.C. Levasseur & R.H.F. Hunter, pp. 17-50. Ellipses, París 1993.
- Halaban R, Tyrrell L, Longley J, Varden Y, Rubin J. Pigmentation and proliferation of human melanocytes and the effects of melanocyte-stimulating hormone and ultraviolet B light. *Ann N Y Acad Sci*. 1993; 680:290-301.
- Ikeda H, Suzuki J, Sasano N, Niizuma H. The development and morphogenesis of the human pituitary gland. *Anat Embryol*. 1988;178:327-336.
- Isaksson OGP, Lindahl A, Nilsson A, Isgaard J. Mechanism of the stimulatory effect of growth hormone on longitudinal bone growth. *Endocr Rev*. 1987;8:426-438.
- Jouvet A, Fevre-Montange M, Besançon R, Derrington E, Saint-Pierre G, Belin MF, Pialat J, Lapras C. Structural and ultrastructural characteristics of human pineal gland, and pineal

- parenchymal tumors. *Acta Neuropathol.* 1994;88:334-348.
- Laitinen JT, Laitinen KSM, Kokkola T. Cholinergic signaling in the rat pineal gland. *Cell Mol Biol.* 1995;15:177-192.
- McCann SM, Lyson K, Karanth S, Gimeno M, Belova N, Kamat A, Rettori V. Role of cytokines in the endocrine system. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;741:50-63.
- McNicol AM. The human adrenal gland. Aspects of structure, function, and pathology. En *The Adrenal Gland*, segunda ed. (ed, V.H.T. James), pp. 1-42. Raven Press, Ltd., Nueva York 1992.
- Munro D. Thyroid eye disease. *BMJ.* 1993;306:805-806.
- Møller M, Ravault J-P, Cozzi B. The chemical neuroanatomy of the mammalian pineal gland: Neuropeptides. *Neurochem Int.* 1996;28:23-33.
- Møller M. Melatonin - fup eller fakta. *Ugeskr Laeger.* 1996;158:2273-2274.
- Møller M. Melatonin. *Ugeskr Laeger.* 1997;159:1737-1739
- Parker TL, Kesse WK, Mohamed AA, Afework M. The innervation of the mammalian adrenal gland. *J Anat.* 1993;183:265-276.
- Pévet P, Simonneaux V, Vivien-Roels B. Physiological role of neuropeptides in the mammalian pineal gland: a working hypothesis. En *Advances in Pineal Research: 8* (eds. M. Møller & P. Pévet), pp. 143-152. John Libbey Londres, París, Roma 1994.
- Reppert SM, Weaver DR. Melatonin madness. *Cell.* 1995;83:1059-1062.
- Robel P. Steroidogenesis: The enzymes and regulation of their genomic expression. En *Reproduction in Mammals and Man* (eds. C. Thibault, M.C. Levasseur & R.H.F. Hunter), pp. 135-142. Ellipses, París 1993.
- Ruhwald M, Claësson MH. Melatonin, jetlag og immunsystemet. *Ugeskr Laeger.* 1998;160:5204-5205.
- Sassone-Corsi P: Molecular clocks: mastering time by gene regulation. *Nature.* 1998;392:871-874.
- Sawicki B. Evaluation of the role of mammalian thyroid parafollicular cells. *Acta Histochem.* 1995;97:389-399.
- Schibler U. New cogwheels in the clockworks. *Nature.* 1998;393:620-621.
- Shwarz P. Calciumhomostasien. *Ugeskr Laeger.* 1994;156:6847-6852.
- Spigset O, Mjörndal T, Vinge E, Lerner UH. Kalcitonin som läkemedel vid smärta. *Nord Med.* 1993;108:54-57.
- Strand FL, Zuccarelli LA, Williams KL, Lee SJ, Lee TS, Antonawich KA, Alves SE. Melanotropins as growth factors. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;680:29-50.
- Strobl JS, Thomas MJ. Human growth hormone. *Pharmacol Rev.* 1994;46:1-34.
- Thody AJ, Hunt G, Donatien PD, Todd C. Human melanocytes express functional melanocyte-stimulating hormone receptors. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;680:381-390.
- Utiger RD. Melatonin - the hormone of darkness. *N Engl J Med.* 1992;327:1377-1379.
- Winkler H. The adrenal chromaffin granule: a model for large dense core vesicles of endocrine and nervous tissue. *J Anat.* 1993;183:237-252.
- Young WF Jr. Pheochromocytoma: 1926-1993. *TEM.* 1993;4:122-127.