

CAPÍTULO 19

Sistema endocrino

*Mónica E. Diessler, Mariana A. Woudwyk
y Gimena Gomez Castro*

Introducción

El sistema endocrino está formado por órganos especializados del SNC (hipotálamo y glándula pineal), glándulas endocrinas (hipófisis, tiroides, paratiroides y adrenal) y células agrupadas o aisladas, ubicadas en órganos que no son exclusivamente endocrinos. La función de todos ellos es la síntesis y secreción de hormonas. Este sistema coordina y regula los procesos fisiológicos. Comparte estas funciones con el sistema nervioso, ambos participan en el mantenimiento de la homeostasis, aunque funcionan de manera diferente. La acción del sistema endocrino es lenta y prolongada, a diferencia de la acción del sistema nervioso que suele ser rápida y tiene una duración desde milisegundos a unos pocos segundos. Ambos sistemas se interrelacionan y retroalimentan. La mayoría de las señales físicas externas (señales del medioambiente), como la fotoperiodicidad y la temperatura, se transmiten al sistema nervioso central; allí los neurotransmisores actúan sobre neuronas específicas del hipotálamo, que a su vez producen hormonas y crean una cascada de secreciones endocrinas (**Fig.1**). De esta manera, las hormonas pueden considerarse intermediarias en la transferencia de la información del medio ambiente al organismo.

Sin embargo, no sólo las señales físicas externas estimulan la secreción hormonal. Existen ciertos cambios en el medio interno del organismo que desencadenan la secreción de hormonas específicas. Por ejemplo, ante un aumento de la glucemia (concentración de glucosa en la sangre), las células beta del islote pancreático secretan insulina, una hormona hipoglucemiante (disminuye la glucemia). Por consiguiente, las hormonas coordinan e integran procesos fisiológicos como la reproducción, el crecimiento, el desarrollo y el metabolismo en respuesta a las señales ambientales tanto externas como internas.

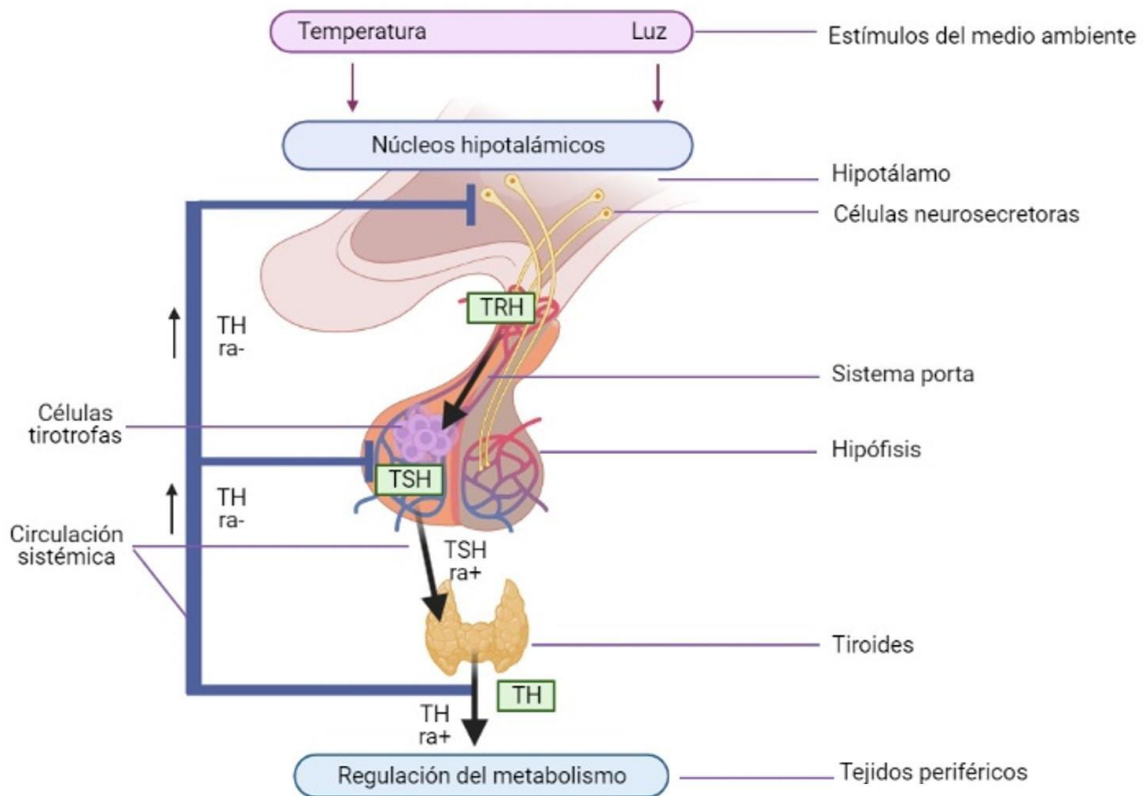


Figura 1. Esquema. Interacción entre el sistema nervioso y el sistema endocrino. Flechas: ciclos de retroalimentación negativos (ra-) y positivos (ra+). TRH: hormona de liberación de tirotrófina. TSH: tirotrófina. TH, hormona tiroidea. Autora: Dra. Mariana A. Woudwyk (MAW).

El término **endocrino** proviene del griego, *endo*: dentro, interior; *krínein*: segregar, separar, y alude a las secreciones internas. Las **hormonas** son moléculas señalizadoras o ligandos que actúan como mensajeros químicos, ya que regulan la función de diversas células, tejidos y órganos de un individuo. Son sintetizadas por los componentes del sistema endocrino y secretadas hacia el líquido extracelular (LEC). En general, circulan por la sangre hacia los tejidos o células blanco distantes, donde ejercen su acción; en menor medida circulan por otros fluidos como la linfa y el líquido cefalorraquídeo. La **célula blanco**⁷² es aquella que posee receptores específicos para determinada hormona y, en consecuencia, genera una respuesta al estímulo desencadenado por la unión ligando-receptor.

Si las células blanco, sobre las que las hormonas ejercen su acción, se encuentran distantes de las células secretoras, la vía de señalización celular se denomina **endocrina** y, como su nombre lo indica, predomina en el sistema endocrino. Sin embargo, esta no es la única manera en la que actúan los mensajeros químicos. Existen otros tipos de señalización, como la vía **paracrina**, en la que el mensajero o ligando difunde por la matriz extracelular y actúa sobre células cercanas a aquéllas que lo secretaron. Si el ligando se expone en la superficie y, sin ser liberado, induce

⁷² La célula blanco también se denomina célula diana, célula inducida o *target*.

a una célula vecina, la señalización se denomina **yuxtacrina**. Cuando el mensajero actúa directamente sobre la célula que lo secreta, la cual expresa los receptores específicos en su membrana plasmática, la vía se denomina **autocrina**. El mensajero también puede activar su receptor sin ser liberado de la célula que lo produce, esta es la vía **intracrina**. Las vías no son excluyentes: una misma hormona, como la testosterona, señala por las vías endocrina y paracrina.

Con respecto al nombre que reciben las hormonas, muchas se denominan de acuerdo con sus acciones, como la hormona del crecimiento y la prolactina. Sin embargo, esta nomenclatura aún puede ser insatisfactoria ya que varias hormonas ejercen diferentes acciones en distintos tejidos blanco u organismos en diferentes etapas de desarrollo. Según su naturaleza química, las hormonas pueden ser **proteicas** (p. ej., somatotrofina, insulina, corticotrofina —hormona adrenocorticotrofa o ACTH—); **peptídicas** (p. ej., oxitocina y hormona antidiurética); **aminas y aminoácidos modificados** (p. ej., dopamina, melatonina, adrenalina, hormonas tiroideas), o lipídicas, del grupo de los **esteroides** (p. ej., cortisol, progesterona, vitamina D) o de los **eicosanoides** (p. ej. prostaglandinas).

Las **hormonas proteicas** se sintetizan en el retículo endoplasmático rugoso como hormonas inactivas y luego son modificadas en el complejo de Golgi. Finalmente, se acumulan en gránulos de secreción hasta el momento en el que son liberadas por exocitosis en respuesta a una señal específica. Al ser hidrofílicas, son transportadas por el torrente sanguíneo disueltas en el plasma. Los receptores específicos para las diversas hormonas proteicas y peptídicas se encuentran en la membrana plasmática de las células blanco.

Las **hormonas esteroideas** se sintetizan a partir del colesterol. Estas hormonas no son almacenadas, sino que se liberan conforme se sintetizan debido a que, por su liposolubilidad, atraviesan la membrana plasmática por difusión simple. Sólo es posible el almacenamiento de la molécula precursora, el colesterol, en forma de éster. Al ser lipofílicas, las hormonas esteroideas son transportadas por la sangre unidas a proteínas plasmáticas específicas, como la transcortina, o inespecíficas, como las albúminas. Los receptores de estas hormonas se encuentran en el citoplasma o en el núcleo de la célula blanco. No sólo las hormonas esteroideas tienen estas características: las **hormonas tiroideas**, que son aminoácidos modificados, también se unen a proteínas plasmáticas para su transporte y su receptor es intranuclear.

Los receptores hormonales son específicos y tienen una alta afinidad por su respectiva hormona. Estas características permiten que las hormonas estén en bajas concentraciones en la sangre y, aun así, sean eficaces en la producción de una respuesta tisular significativa. Las respuestas celulares, luego de la unión de la hormona a su receptor específico, dependen directamente del tipo de hormona. En el caso de las hormonas proteicas y los factores de crecimiento, como la insulina, la prolactina, la hormona del crecimiento y el factor de crecimiento epidérmico, así como muchos neurotransmisores, sus receptores están ubicados en la membrana de la célula blanco. Una gran cantidad de **receptores de membrana** están estrechamente relacionados con las proteínas G y la enzima adenilato ciclasa y, a través de ellas, con proteínas citoplasmáticas, que transfieren señales extracelulares a la maquinaria reguladora intracelular. Las hormonas li-

porfílicas, en cambio, atraviesan la membrana plasmática y se unen a sus **receptores citoplasmáticos o nucleares**. Diversos receptores como los de estrógenos y otras hormonas sexuales, glucocorticoides y hormonas tiroideas son factores de transcripción activados por ligando. Así, el complejo hormona-receptor ingresa al núcleo celular y regula la transcripción de genes específicos. La unión de la hormona a su receptor causa una alteración en la estructura de la cromatina, de modo que induce la incorporación de otros factores de transcripción, lo que eventualmente desencadena la transcripción del gen regulado por la hormona o la inhibe.

Órganos endocrinos

Hipotálamo

El hipotálamo forma parte del SNC. Constituye la porción ventral del diencefalo, donde forma el suelo y la porción ventral de las paredes del tercer ventrículo (**Fig. 2A**). Se halla constituido casi exclusivamente por sustancia gris extracortical, organizada generalmente en forma de núcleos grises (grupos de somas neuronales inmersos en la sustancia blanca encefálica), aunque existen poblaciones difusas de neuronas. Las neuronas de esos **núcleos hipotalámicos** reciben señales nerviosas, mediante vías provenientes del cerebro, de la médula espinal, de receptores sensoriales y de aferentes viscerales. Además, se encuentra bajo estímulo hormonal; esta situación está facilitada porque en la zona circunventricular la barrera hematoencefálica (BHE) es delgada o está ausente, lo que convierte al hipotálamo en un órgano más accesible para las moléculas circulantes. Ambos tipos de señales, nerviosas y hormonales, informan tanto acerca de las características del ambiente externo como del medio interno. En respuesta a esas señales, algunas neuronas hipotalámicas secretan neurotransmisores que intervienen en procesos sinápticos y generan, por lo tanto, una respuesta nerviosa. Otras, que se estudian en este capítulo, liberan hormonas que actúan directamente sobre la hipófisis, los riñones, el útero y la glándula mamaria, e indirectamente sobre las gónadas, la glándula tiroidea y la glándula adrenal, entre otros órganos. Por lo tanto, se considera que el hipotálamo es el órgano central en la **integración neuroendocrina** de las funciones corporales.

Se han descrito más de quince núcleos hipotalámicos; en el marco del estudio del sistema endocrino, los más relevantes son los núcleos supraóptico (SO), paraventricular (PV) y, en menor medida, el núcleo arcuato. Cada uno posee sectores con distintos tipos neuronales. Algunas neuronas hipotalámicas poseen somas más pequeños que otras y axones cortos, se denominan neuronas parvocelulares⁷³ y sus axones no sobrepasan los límites del órgano. Otras, con grandes somas y largos axones, se denominan magnocelulares⁷⁴; sus axones exceden los límites

⁷³ De *parvo*: pequeño (ejemplos de uso *parvovirus*, vena safena *parva*).

⁷⁴ De *magno*: grande (vena safena *magna*, aula *magna*, Alejandro *Magno*).

anatómicos del hipotálamo. Entre el hipotálamo y la **glándula hipófisis** existe continuidad anatómica e integración funcional. Algunas neuronas parvocelulares forman núcleos que se relacionan funcionalmente con el sector anterior de la hipófisis (adenohipófisis) y constituyen el eje funcional **hipotalámico-adenohipofisario**. Los largos axones de neuronas magnocelulares se extienden hasta el sector posterior de la hipófisis (neurohipófisis) y forman parte de ella: conforman el eje morfológico y funcional **hipotalámico-neurohipofisario** (Fig. 2B y 3).

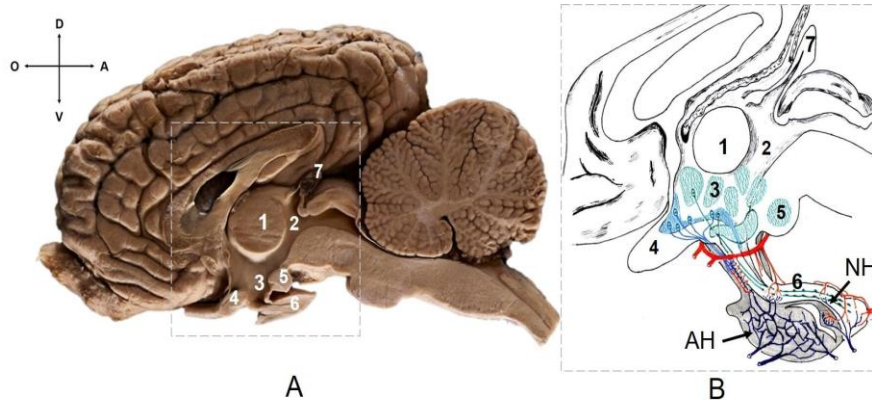


Figura 2. A. Foto. Encéfalo de un caballo, corte mediano. Ubicación anatómica del hipotálamo. B. Esquema de las estructuras incluidas aproximadamente en el recuadro de A. 1: adhesión talámica; 2: tercer ventrículo (cavidad); 3: hipotálamo (pared del ventrículo); 4: quiasma óptico; 5: cuerpo mamilar; 6: hipófisis; 7: glándula pineal; AH: adenohipófisis; NH: neurohipófisis. Sombreado: núcleos grises. A: Autor: Michael Frank. B: Modificado a partir del esquema cortesía del Profesor Gustavo Zucolilli (ver ref.).

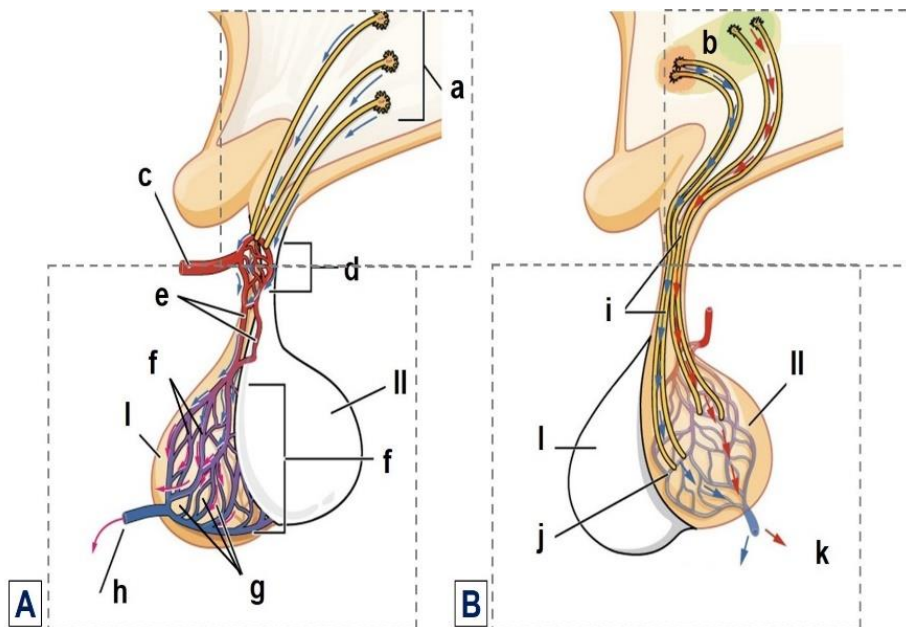


Figura 3. Esquema. Hipotálamo e hipófisis (recuadros superiores e inferiores, respectivamente). A: Eje hipotalámico-adenohipofisario. B: Eje hipotalámico-neurohipofisario. I: adenohipófisis (AH); II: neurohipófisis (NH); a: neuronas parvocelulares; b: neuronas magnocelulares; c: arteria hipofisaria superior; d: primera red capilar del sistema porta hipotalámico-hipofisario (SPHH); e: venas portales hipofisarias; f: segunda red capilar del SPHH; g: células de la parte distal de la AH; h: circulación eferente de la AH; i: axones de neuronas magnocelulares; j: plexo capilar en la NH; k: circulación eferente de la NH. Modificado de: OpenStax College (ver ref.).

Eje hipotalámico-adenohipofisario

La comunicación entre el hipotálamo y la mayor parte de la adenohipófisis ocurre mediante un circuito sanguíneo particular: el sistema porta hipotalámico-hipofisario (**SPHH**). Este sistema porta está constituido por una primera red capilar en la zona ventral del hipotálamo o eminencia media, vasos venosos formados por la confluencia de dichos capilares y una segunda red capilar en la adenohipófisis (**Fig. 3D-F**). Los axones de las neuronas hipotalámicas parvocelulares liberan hormonas y otros mediadores hacia los capilares sanguíneos de la primera red. Dichos mensajes estimulan o inhiben a poblaciones celulares específicas de la mayor parte de la adenohipófisis. Las **señales estimulantes** son también llamadas hormonas de liberación o RH, las **señales inhibitoras** se denominan IH⁷⁵. Se cita a continuación un solo ejemplo de nomenclatura. Una de las hormonas hipotalámicas que estimula a la adenohipófisis se denomina con el acrónimo **GHRH**, que significa **hormona liberadora de hormona de crecimiento**⁷⁶. La GHRH alcanza la adenohipófisis por la vía sanguínea descrita e induce a ciertas células hipofisarias a secretar hormona de crecimiento (GH). En la **figura 4** se consignan, entre otras secreciones hipotalámicas, las señales estimulantes e inhibitoras involucradas en este eje.

Otra población celular de la adenohipófisis, las células melanotrofas, reciben estímulo nervioso hipotalámico pero no es mediado por señales liberadas en el SPHH sino que ocurre en las sinapsis mediante liberación de neurotransmisores.

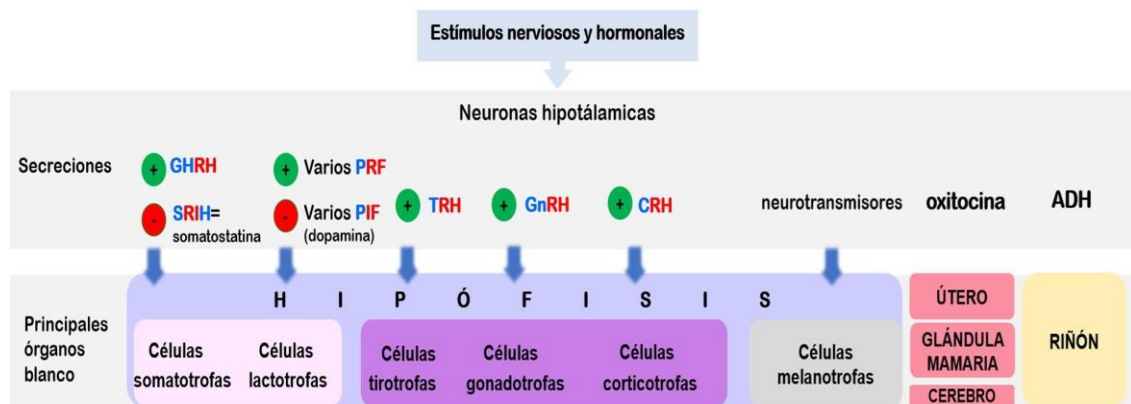


Figura 4. Secreciones hipotalámicas involucradas en su función endocrina. ADH: hormona antidiurética; CRH: hormona de liberación de adrenocorticotrofina; GHRH: hormona de liberación de la hormona del crecimiento; GnRH: hormona de liberación de gonadotrofinas; PIF: factores de inhibición de prolactina (el principal es la dopamina); PRF: factores de liberación de prolactina; SRIH: somatostatina u hormona inhibidora de somatotrofina; TRH: hormona de liberación de tirotofina. Autora: Dra. Mónica E. Diessler (MED).

⁷⁵ Acrónimos formados por las iniciales de términos en inglés: *releasing hormone*, *inhibiting hormone*.

⁷⁶ Del inglés, *growth hormone-releasing hormone*.

Eje hipotalámico-neurohipofisario

Los axones de las neuronas magnocelulares de los núcleos SO y PV discurren hacia ventral por el tallo hipofisario y forman la neurohipófisis (donde se encuentran además otros elementos del tejido nervioso, como células gliales). En los somas hipotalámicos de algunas neuronas se sintetiza **oxitocina** (OXT) y en los de otras, **hormona antidiurética** (ADH), también denominada vasopresina. En ambos casos, la proteína sintetizada es una proteína precursora, que se escinde durante su transporte en las vesículas. Así se originan la hormona peptídica propiamente dicha (ADH u OXT) y neurofisinas, que son liberadas en conjunto. Dentro de las vesículas de secreción la neurofisina protege al péptido de posteriores escisiones. Una pequeña proporción de oxitocina y ADH es liberada en el hipotálamo (desde el soma o las dendritas) donde actúa como neuromoduladora central; la OXT está involucrada en conductas de alimentación, ansiedad, agresión, reconocimiento social, entre otras. La mayor parte de la OXT y ADH sintetizada, sin embargo, es transportada en vesículas de secreción mediante los microtúbulos axónicos. Una vez en la neurohipófisis se exocitan hacia los capilares sanguíneos mediante secreción regulada, y así alcanzan la circulación general y sus órganos blanco. Existen neuronas secretoras de OXT y de ADH en ambos núcleos (SO y PV). Cada una de estas hormonas es liberada en respuesta a diferentes tipos de señales.

La **oxitocina** almacenada en las terminales axónicas en la neurohipófisis se exocita como respuesta a la despolarización de esas neuronas. Los estímulos que causan esa despolarización pueden ser táctiles, auditivos, etc. Sus principales células blanco son los miocitos lisos del músculo uterino y las células mioepiteliales de los alvéolos mamarios; en ambos tipos celulares la señalización por OXT produce contracción celular. Como consecuencia, se desencadenan las contracciones uterinas del parto y es eyectada la leche desde los alvéolos mamarios en la lactancia. Esta hormona es utilizada para la inducción farmacológica del parto.

En individuos machos, la OXT está involucrada en el comportamiento copulatorio y la erección peneana; esta última acción es dependiente de la hormona testosterona. Tanto en hembras como en machos de algunas especies de mamíferos se ha demostrado que la OXT actúa como una de las sustancias reguladoras centrales de comportamientos sociales, memoria y aprendizaje.

La liberación de **ADH** en la neurohipófisis ocurre en respuesta a la detección, por parte de los somas neuronales hipotalámicos, de hipovolemia⁷⁷ o aumento de la osmolaridad de la sangre. Tiene como principales células blanco a las células de los túbulos colectores renales; allí, la unión con su receptor y los eventos sucesivos inducen la expresión de acuaporinas 2. De esta manera, aumentan la reabsorción de agua hacia el LEC y hacia la sangre. Como consecuencia, aumenta la volemia, disminuye el volumen de orina producida y aumenta la presión sanguínea. Además, los miocitos lisos de los vasos sanguíneos poseen receptores para ADH; la vasoconstricción consecuente a la unión y activación de los receptores de esta hormona contribuye al aumento

⁷⁷ La **volemia** es el volumen de sangre circulante. Su disminución y aumento se denominan **hipo-** e **hipervolemia**, respectivamente.

de presión sanguínea, pero en menor medida que el aumento de volemia. Debido a tal efecto esta hormona se denomina también vasopresina.

Glándula hipófisis

La glándula hipófisis (o pituitaria) se encuentra en posición ventrocaudal con respecto al hipotálamo, en continuidad con él mediante el tallo hipofisario, en una depresión del hueso esfenoideas llamada fosa hipofisaria (parte de la silla turca). Como se observa en la **figura 5**, está constituida por dos sectores: la adenohipófisis (AH) y la neurohipófisis (NH). Tanto el origen embriológico como el tejido predominante y la regulación de la actividad de cada sector exhiben amplias diferencias.

La hipófisis se origina por el acercamiento, interacción y unión entre dos primordios ectodérmicos (**Fig. 5**). Desde el suelo del diencéfalo se origina un divertículo neuroectodérmico que se desarrolla en dirección ventral, el **proceso infundibular**. Sus células inducen a células cercanas del ectodermo no neural (parte del estomodeo, futura cavidad oral) que como consecuencia de esta inducción proliferan y migran hacia dorsal, formando una evaginación denominada **bolsa de Rathke**. El proceso infundibular retiene tanto su continuidad con el diencéfalo como el carácter neural de su estructura histológica, y constituye a la neurohipófisis. La bolsa de Rathke, por el contrario, pierde continuidad con el estomodeo. Posteriormente, como consecuencia del desarrollo del hueso esfenoideas se separa la cavidad craneal de la faringe en formación y la glándula hipófisis queda contenida en el cráneo.

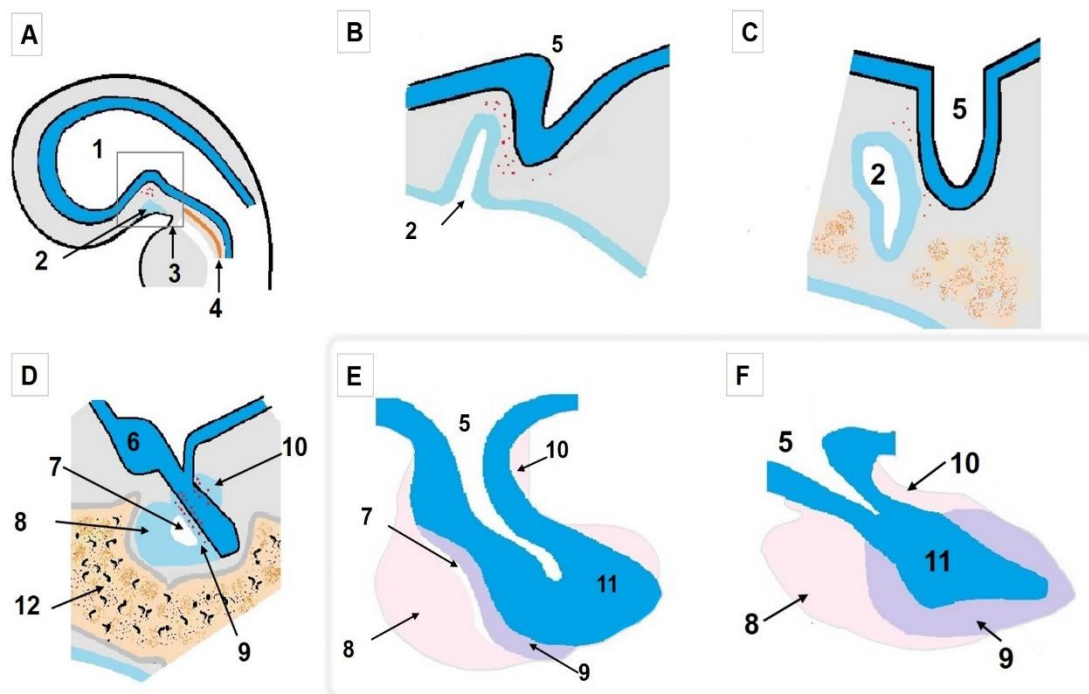


Figura 5. Desarrollo de la hipófisis (A-D: secuencia) y sectores resultantes (E, F). 1: cerebro en desarrollo; 2: ectodermo del estomodeo (en A), bolsa de Rathke (en B, C); 3: membrana orofaríngea; 4: notocorda; 5: proceso infundibular (en B-C), infundíbulo en (E-F); 6: eminencia media; 7: hendidura hipofisaria; 8: parte distal de la adenohipófisis (AH); 9: parte intermedia de la AH; 10: parte tuberal de la AH; 11: parte nerviosa de la neurohipófisis; 12: hueso esfenoideas; E: hipófisis de felinos; F: hipófisis de equinos. Autora: MED (ver ref.).

El desarrollo meníngeo acompaña al hipofisario. Parte de la duramadre se extiende dorsalmente a la hipófisis, alrededor del tallo hipofisario, y forma el llamado diafragma selar⁷⁸. Ventralmente, esta meninge también reviste la fosa hipofisaria. Entre ambas capas, dorsal y ventral, se desarrolla tejido conectivo que constituye la cápsula de la hipófisis. Esta cápsula posee dos capas; en la zona de la adenohipófisis existe un espacio entre ellas, mientras que en la zona de la neurohipófisis están unidas y firmemente adosadas a la glándula. Esta diferente disposición de la cápsula permite explicar la posibilidad de expansión de la adenohipófisis, proceso que ocurre en algunos momentos reproductivos en la hembra y en ambos sexos durante la pubertad. A partir de la cápsula, escasas proyecciones de tejido conectivo se internan un corto trecho; en el resto del parénquima existen componentes de la matriz extracelular (MEC) que se describen más adelante. Entre las especies domésticas existen diferencias en el desarrollo proporcional de los sectores hipofisarios, así como mayor o menor persistencia de la hendidura residual de la bolsa de Rathke, llamada **hendidura hipofisaria**, y distinta penetración de la cavidad del tercer ventrículo en la neurohipófisis.

Adenohipófisis

Constituye la mayor parte de la hipófisis, es blanda y rojiza. Está formada principalmente por células epiteliales secretoras dispuestas en grupos o cordones. Durante el desarrollo sus células se diferencian a distintos tipos, como producto de diversas inducciones y dependiendo de si se encuentran o no en contacto con el esbozo de neurohipófisis. La AH está constituida por tres porciones o partes: la mayor es la **parte distal** (*pars distalis*), la **parte intermedia** (*pars intermedia*) se encuentra en contacto con la neurohipófisis; ambas están unidas en dorsal por un sector o **parte tuberal** (*pars tuberalis*) (**Fig. 5**). Existen diferencias notorias en la disposición y el tamaño proporcional de cada parte entre mamíferos primates y no primates, y aun entre las especies domésticas. En este texto se describen los aspectos histológicos en común.

Parte distal (Pd). Es el sector más grande de la AH y el que posee mayor diversidad celular (**Fig. 6**). La mayoría de las hormonas secretadas en esta porción regulan la actividad de otras glándulas endocrinas. Su tamaño es diferente entre machos y hembras: es mayor en estas últimas, en las que también experimenta cambios de tamaño en momentos reproductivos específicos por la diferencia en los índices de proliferación de algunos tipos celulares. La mayor parte de sus células son **epiteliales secretoras**, poseen gránulos de almacenamiento y están distribuidas en cordones o en grupos con una pequeña luz central llamados folículos. Otras poblaciones (agranulares, no secretoras) incluyen a las **células foliculoestrelladas** y a las **células madre**. Entre los grupos celulares se encuentra la MEC y abundantes capilares sanguíneos fenestrados, que forman la segunda red capilar del sistema porta hipofisario. Las principales moléculas orgánicas de la MEC son el colágeno I y III y glicoproteínas multiadhesivas; los distintos componentes

⁷⁸ Del latín *sella*: silla, en referencia a la silla turca.

de la MEC son sintetizados por algunas de las células epiteliales secretoras y por los pericitos y células endoteliales de los capilares sanguíneos.

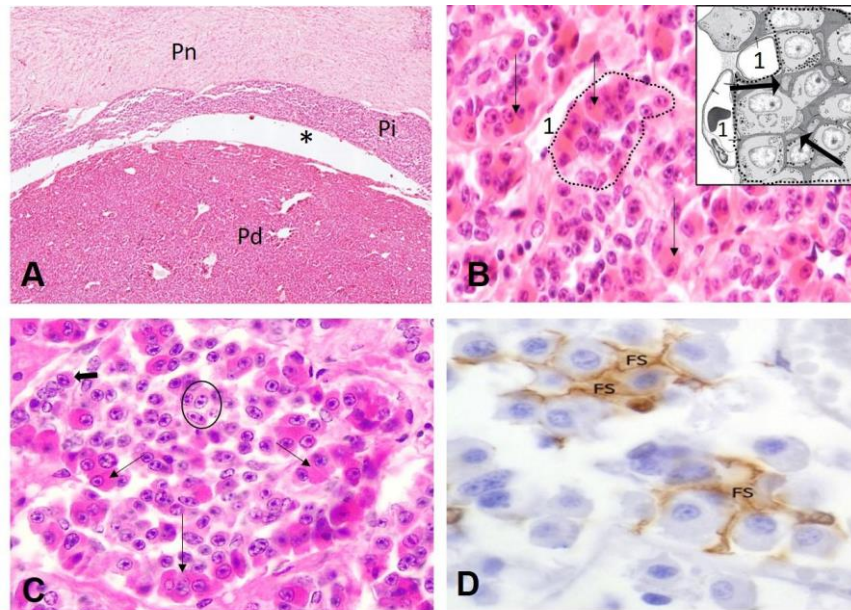


Figura 6. A. Imagen panorámica de un sector de la glándula hipófisis. Pd: parte distal; Pi: parte intermedia; Pn: parte nerviosa. Asterisco (*): hendidura hipofisaria. B. Parte distal. 1. Vasos sanguíneos. Línea discontinua: folículo. Flechas delgadas: células acidófilas. Recuadro: folículo (flechas: células folículoestrelladas —FE—). C: Parte distal. Flechas delgadas: células acidófilas. Flecha gruesa: célula basófila. Círculo: células no secretoras. D: Células FE, detección inmunohistoquímica de una molécula marcadora (anexina). A-D: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. Recuadro en B: modificado a partir de esquema, cortesía de la Dra. Evelyne Vila-Porcile. D. Autores: Larkin, S. y Ansonge, O. (ver ref.).

Las células epiteliales secretoras pueden clasificarse según la hormona que producen (nomenclatura funcional) o según la afinidad tintorial de sus gránulos secretorios (nomenclatura morfológica). Sobre la base del criterio funcional los tipos celulares secretores de la parte distal son: células somatotrofas, lactotrofas, tirotrofas, gonadotrofas y corticotrofas. Las somatotrofas y lactotrofas secretan hormonas polipeptídicas y poseen gránulos secretorios eosinófilos.

Las **células somatotrofas** son las más abundantes de la parte distal y secretan **somatotrofina** u hormona del crecimiento (**GH**). La GH, de manera directa o indirecta mediante la inducción de la liberación hepática de IGF, estimula la diferenciación y proliferación de condrocitos en la placa de crecimiento ósea; como consecuencia se produce crecimiento de los huesos en longitud. Además, induce la diferenciación de células satélite a miocitos estriados esqueléticos en el tejido muscular, e incide sobre el balance entre lipogénesis y lipólisis en el tejido adiposo. La acción de la GH es importante a partir de los primeros meses de vida; el crecimiento fetal o de la primera etapa posnatal no depende de esta hormona sino del factor de crecimiento IGF2⁷⁹. La

⁷⁹ IGF 2: factor de crecimiento similar a insulina 2 (del inglés, *insulin-like growth factor 2*)

liberación de la GH es regulada principalmente por el hipotálamo (inducida por la hormona de liberación de GH —GHRH—, e inhibida por la somatostatina). La ghrelina⁸⁰ también estimula la liberación de GH por parte de la hipófisis.

La producción insuficiente de GH (hiposomatotrofismo) en animales jóvenes produce el denominado **enanismo hipofisario**, proporcionado. Se caracteriza principalmente por alteración del tejido cartilaginoso de la placa de crecimiento y, por lo tanto, escaso crecimiento de los huesos que se forman mediante osificación endocondral. Por el contrario, si ocurre hipersomatotrofismo antes de la eliminación de la placa de crecimiento, la consecuencia es el **gigantismo**; esto no suele ocurrir en los animales domésticos. No obstante, en el marco de varias entidades patológicas sí puede ocurrir aumento sostenido en la concentración de GH circulante en la edad adulta (no solo hipofisaria sino anormalmente producida en la glándula mamaria, en las perras). En estos casos, se produce **acromegalia**, que se caracteriza por el mayor grosor y peso de los huesos de los miembros y de la cara, con protrusión de la mandíbula y distanciamiento de los dientes. Estos huesos son, sin embargo, frágiles, ya que el exceso de GH repercute en la función de osteoclastos y osteoblastos originando mayor resorción de trabéculas óseas y reemplazo por otros tejidos, con aumento de la porosidad del tejido óseo compacto. Tanto el defecto como el exceso de GH ocasionan alteraciones en otros órganos, como la piel.

Las **células lactotrofas** secretan **prolactina**. Constituyen una pequeña proporción en machos y en hembras no gestantes; sin embargo, durante la gestación y la lactancia, la cantidad de células lactotrofas aumenta. En dichos estados, además, las células se hipertrofian a expensas del aumento de tamaño y cantidad de sus gránulos secretorios. La prolactina estimula el desarrollo de la glándula mamaria, la síntesis de leche (lactogénesis) y el mantenimiento de la lactancia (galactopoyesis). Durante la lactogénesis la prolactina estimula el consumo de aminoácidos y glucosa por parte de las células alveolares mamarias, la síntesis de proteínas (como caseína y α -lactoalbúmina), de lactosa y de ácidos grasos de la leche. Otros órganos blanco son los ovarios (donde la prolactina regula la formación y lisis del cuerpo lúteo) y áreas del SNC relacionadas con las conductas maternas y con el comportamiento reproductivo en hembras y machos. La liberación de esta hormona es regulada por el hipotálamo que, bajo estímulos nerviosos y hormonales (succión del pezón, estrógenos, estrés) secreta diversas sustancias estimulantes e inhibitorias. La principal señal inhibitoria es la secreción tónica⁸¹ de dopamina. La secreción de prolactina sigue ritmos circadiano y estacional. Además de su origen hipofisario, esta hormona también es secretada en otros órganos como el hipotálamo, la placenta y el útero no gestante.

⁸⁰ Hacia fines del siglo xx se identificó y purificó a partir del estómago de ratas a una pequeña molécula que causaba liberación de hormona del crecimiento y se la denominó "ghrelina" (de: *ghre*, raíz proto indoeuropea que significa crecimiento).

⁸¹ Secreción tónica: secreción de concentraciones constantes que mantiene niveles basales de una sustancia. La secreción pulsátil, por el contrario, produce picos de concentración.

Las células **tirotrofas**, **gonadotrofas** y **corticotrofas** secretan principalmente glicoproteínas y sus gránulos son basófilos. Su acción se describe en conjunto con los órganos cuya actividad regulan (glándulas tiroides, gónadas y glándula adrenal, respectivamente). En la **figura 7** se muestran las hormonas secretadas por las poblaciones mencionadas, sus principales órganos blanco y respuestas desencadenadas.

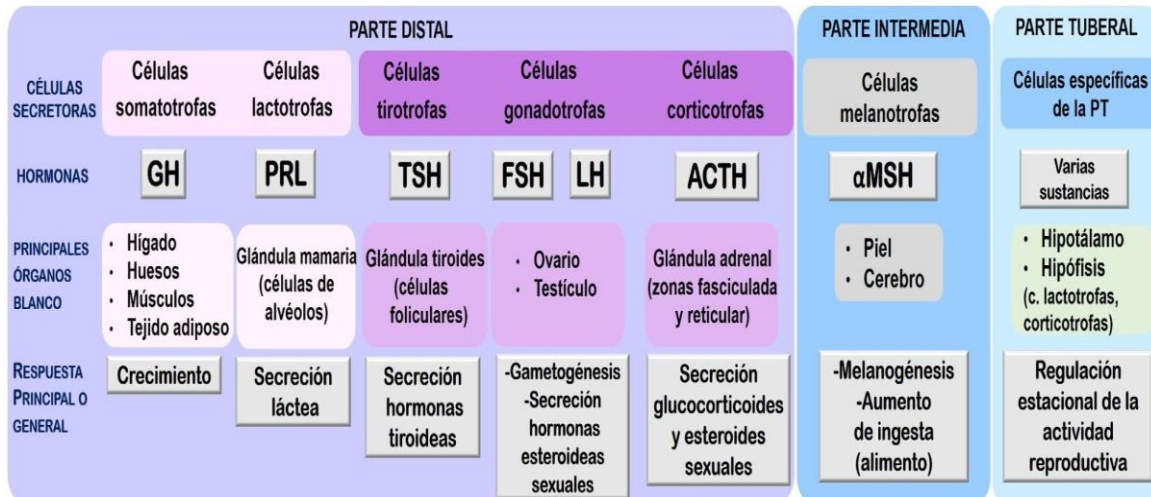


Figura 7. Poblaciones celulares secretoras hipofisarias, hormonas secretadas, principales órganos blanco y respuestas. Autora: MED (ver ref.).

Las **células foliculoestrelladas** (FE) carecen de gránulos ya que, aunque secretan algunas moléculas señalizadoras locales como factores de crecimiento y citocinas, no almacenan su secreción. Fueron descubiertas a mediados del siglo XX mediante microscopía electrónica, y en ese momento se las llamó cromóforas. Poseen largas prolongaciones citoplasmáticas; entre ellas se ubican las células endocrinas, con las que forman estructuras foliculares (**Fig. 6B-D**). Los folículos poseen una pequeña luz, en la que no se acumulan precursores hormonales (como ocurre en la glándula tiroides) sino, principalmente, restos celulares y proteínas reguladoras. Las células FE se encuentran en contacto con vasos sanguíneos circundantes, y se presume que las células endocrinas reciben nutrientes y oxígeno a través suyo. Las células FE proveen sostén estructural, regulan la diferenciación y la secreción de las células endocrinas, con quienes comparten uniones comunicantes, fagocitan restos celulares y expresan marcadores que permiten suponer que también podrían constituir células madre órgano específicas.

Tanto en la etapa prenatal como posnatal existe un nicho de **células madre** adenohipofisarias bien caracterizado en cercanías de la hendidura hipofisaria y nichos secundarios distribuidos en el parénquima. A partir de las células madre se originan y pueden renovarse las distintas poblaciones secretoras, que de todos modos retienen actividad proliferativa.

La función de las células de la Pd de la adenohipófisis es regulada de manera compleja. Los circuitos de regulación neuroendocrina implican una secuencia de tres niveles: 1) acción del hi-

potálamo sobre la **adenohipófisis** (por ejemplo, sobre la parte distal), 2) acción de las **hormonas de la adenohipófisis** sobre su órgano blanco (por ejemplo, otra glándula endocrina), 3) respuesta del **órgano blanco** con secreción de sustancias que actúan, a su vez, sobre varias células/tejidos blanco. Los productos de esas inducciones actúan de manera retrógrada (retroalimentación, *feedback*) inhibiendo el nivel anterior. La **figura 8A** muestra un ejemplo de este tipo de regulación sobre la corteza de la glándula adrenal.

Se han identificado más de cien moléculas señalizadoras tanto en las células secretoras y no secretoras de la adenohipófisis como en el hipotálamo, que constituyen mecanismos locales de regulación, principalmente mediante comunicación yuxtacrina y paracrina. Además, la glía también cumple un rol relevante en la regulación funcional del eje hipotalámico hipofisario. Los **tanicitos**, que son un subtipo de célula ependimaria, revisten un sector del piso y paredes laterales del tercer ventrículo. Sus cuerpos se orientan hacia la luz ventricular y sus prolongaciones se encuentran intercaladas entre células de los núcleos hipotalámicos. Las prolongaciones de algunos tipos de tanicitos contactan con los capilares sanguíneos de la primera red del sistema porta-hipofisario. Estas células regulan principalmente el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo mediante diversos mecanismos. Inciden en la actividad de la TRH hipotalámica, por ejemplo, regulando el acceso de la hormona tiroidea que produce la retroalimentación o bien mediante la degradación de TRH; además, liberan mensajeros denominados **cannabinoides** que regulan a neuronas hipotalámicas (**Fig. 8B**).

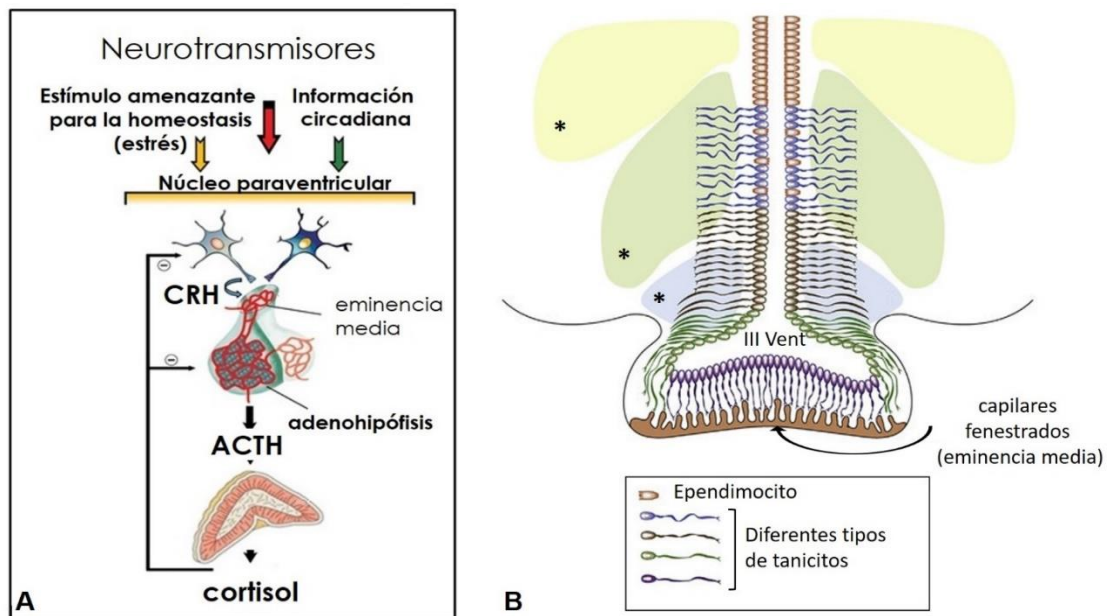


Figura 8. A. Regulación de una glándula endocrina (en este caso, la corteza adrenal) por el eje hipotálamo adenohipofisario. Esta figura integra datos de las figuras 4 y 7. CRH: hormona de liberación de adrenocorticotrofina (ACTH). B. Relación espacial de los tanicitos con núcleos hipotalámicos y red capilar del sistema porta. Tomadas y modificadas a partir de A: esquema cortesía de los Dres. Wilkinson e Imran; B. Autores: Rizzoti, K. y Lovell-Badge, R. (ver ref.).

Parte tuberal (Pt). Es la porción de la adenohipófisis que forma parte del tallo hipofisario. Es continua con los otros sectores de la adenohipófisis y está en contacto con el hipotálamo en la zona de la eminencia media, donde se encuentra la primera red capilar del sistema porta. Es la porción más pequeña de la adenohipófisis en la mayoría de los mamíferos domésticos, y está formada por escasos cordones celulares y por folículos. La mayor parte de las células se denominan **células específicas de la parte tuberal**. Además, existen células foliculoestrelladas y escasas células secretoras, principalmente gonadotrofas y tirotrofas. La Pt interviene centralmente en mecanismos relacionados con la adaptación a los cambios estacionales. Los **ritmos estacionales**, o circanuales, tienen un rol muy importante en el control de las funciones reproductivas, metabólicas, inmunes y conductuales. Estos ritmos dependen de cambios de temperatura y, fundamentalmente, del fotoperiodo (la cantidad de horas de luz diarias). En los mamíferos las señales de luz (fotoperiódicas) son percibidas exclusivamente por la retina; este estímulo llega por vía nerviosa a la glándula pineal, que libera la neurohormona melatonina. Las **células específicas de la Pt** poseen receptores para melatonina, y la unión ligando-receptor desencadena diversas respuestas. Algunas sustancias liberadas por la Pt estimulan retrógradamente al hipotálamo, otras modifican la red capilar. La mayor parte de los mensajeros, como los endocannabinoides, inducen a células secretoras y foliculoestrelladas de la parte distal; como consecuencia, la Pt participa en la regulación de la secreción de gonadotrofinas, prolactina y ACTH, entre otras hormonas (**Fig. 9**).

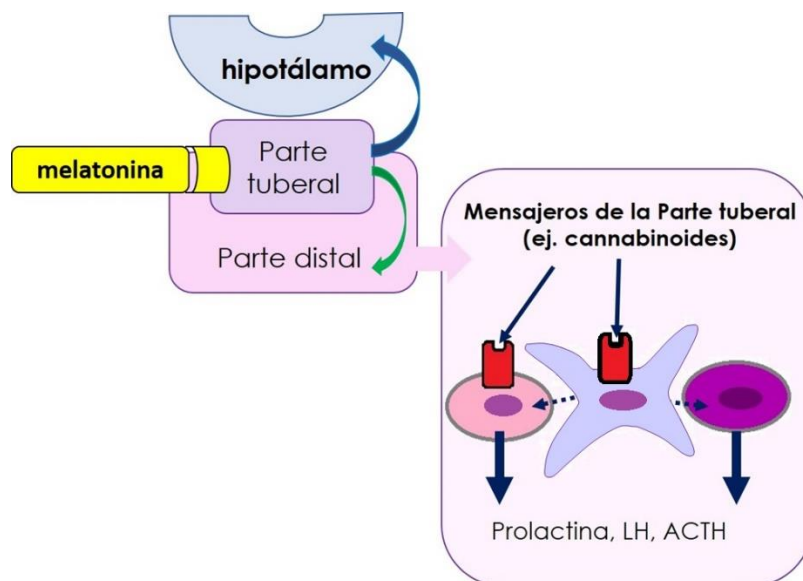


Figura 9. Ejemplo de función de la parte tuberal. Las células específicas de la parte tuberal, inducidas por melatonina, liberan sustancias que regulan la función del hipotálamo y de la parte distal de la adenohipófisis. Autora: MED (ver ref.).

Parte intermedia (Pi). Esta porción de la adenohipófisis se encuentra en aposición con la neurohipófisis que durante su desarrollo induce la diferenciación de sus células. En la mayoría de las especies domésticas se encuentra separada de la parte distal por la hendidura hipofisaria

(Fig. 5). La parte intermedia es funcional en la vida posnatal en las especies domésticas de interés veterinario, si bien puede ser amplia, como en equinos, o pequeña, como en cerdos. Por el contrario, en la especie humana solo es funcional en la etapa fetal y durante un breve periodo después del nacimiento. La Pi está formada por filas de células cilíndricas y pequeños folículos, formados por células secretoras y no secretoras (Fig. 10). Las células secretoras más abundantes son las **células melanotrofas**, de las que existen distintas subpoblaciones, que sintetizan principalmente **hormona estimulante de melanocitos alfa** (α -MSH). Otras células secretoras son **corticotrofas** y sintetizan ACTH. Ambas poseen gránulos secretorios basófilos. Tanto la α -MSH como la ACTH y otros péptidos secretados en la Pi se originan a partir de la proteólisis de una proteína precursora: la proopiomelanocortina (POMC).

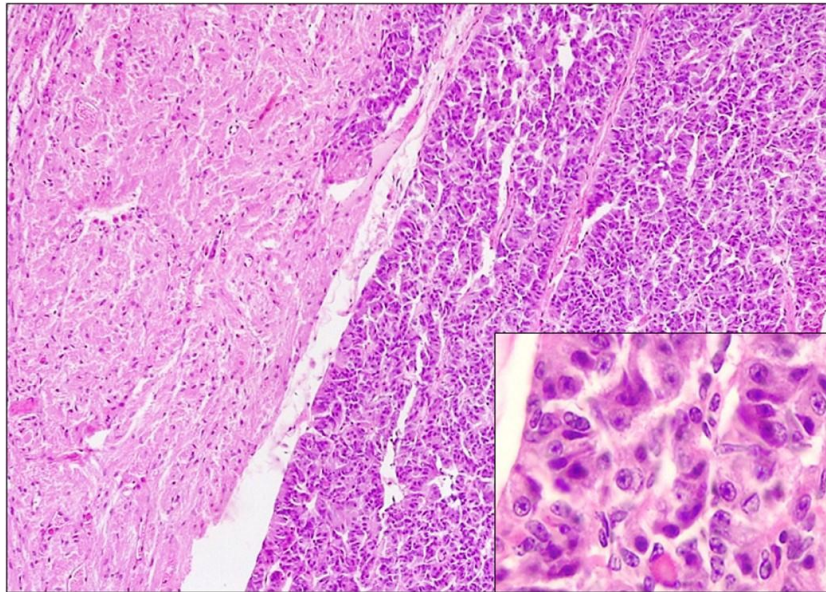


Figura 10. Microfotografías. Izquierda: neurohipófisis. Derecha: parte intermedia de la adenohipófisis. 10X. Recuadro: mayor aumento de la parte intermedia. Población homogénea de células basófilas. 40X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Entre las células no secretoras se encuentran las células foliculoestrelladas y las células madre. La vascularización de la Pi es menor que la de la parte distal. El control de la secreción de la parte intermedia ocurre por **vía nerviosa**, es decir, por liberación de neurotransmisores desde los abundantes axones que se ubican en la Pi y que forman parte de neuronas hipotalámicas. Los principales neurotransmisores son la dopamina y el GABA, ambos inhibidores; las células melanotrofas poseen receptores para estas sustancias. La degeneración de neuronas hipotalámicas desinhibe la síntesis de α -MSH y ACTH, y esto provoca la endocrinopatía⁸² más frecuente de los caballos que es la disfunción de la parte intermedia.

⁸² Entidad patológica caracterizada por el aumento o disminución de la secreción hormonal de una glándula endocrina (o grupo celular con función endocrina) y por los signos asociados. Puede obedecer a una lesión de estas estructuras o a la desregulación de su función. Menos frecuentemente consiste en resistencia de los tejidos a la acción hormonal.

La α -MSH tiene como célula blanco a los melanocitos cutáneos y, por lo tanto, interviene principalmente en la **pigmentación** de la piel ya que estimula la melanogénesis. Además, está involucrada en la **regulación de la ingesta** de alimento y en el **balance energético** y la adipogénesis (a mayor estímulo de α -MSH, menor ingesta). Existen variaciones estacionales en la secreción de α -MSH, lo que en algunas especies tiene como consecuencia el cambio de color del manto, además de cambios en la ganancia de peso. En vertebrados no mamíferos la variación puede ocurrir durante la estación reproductiva, lo que origina, por ejemplo, cambio de color de la cabeza de los machos de ciertos lagartos hacia colores más llamativos. La secreción de α -MSH ocurre también en el hipotálamo.

Neurohipófisis

La neurohipófisis consta del tallo neural y la parte nerviosa. Está formada por tejido nervioso y, por lo tanto, constituida por **neuronas** y **células de la glía**. Solo los axones de las neuronas forman parte de la neurohipófisis, ya que los somas correspondientes forman los núcleos grises hipotalámicos. En las terminales axónicas se acumulan vesículas de secreción (ya sea de OXT o de ADH). Cuando esos acúmulos son abundantes se observan con microscopía óptica en los cortes coloreados con HE como áreas homogéneas rosadas: los **cuerpos de Herring** (Fig. 11). Las células de la glía se denominan **pituicitos**. Existen abundantes vasos sanguíneos; los capilares son fenestrados.

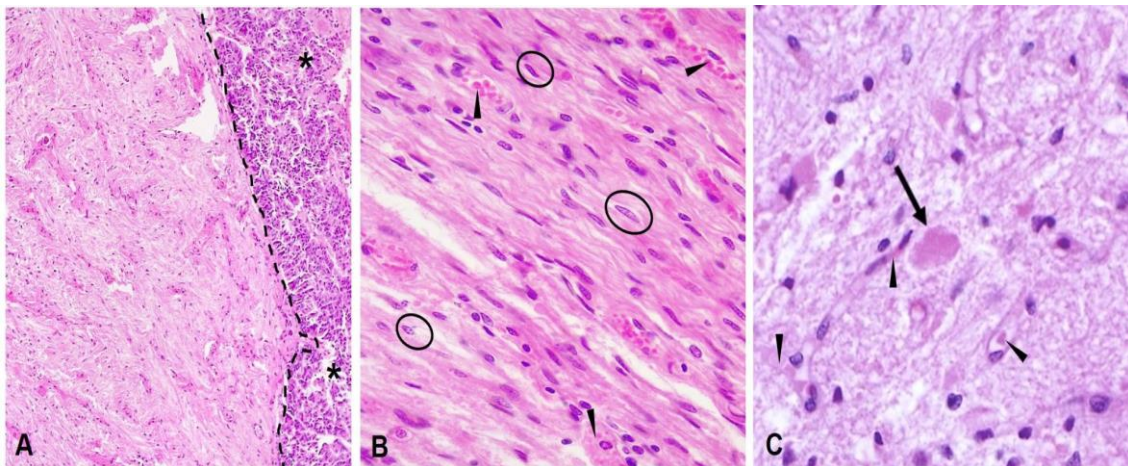


Figura 11. Microfotografías. A. Izquierda: neurohipófisis. Asteriscos: parte intermedia. 4X. B y C. Neurohipófisis. Círculos: núcleos de pituicitos. Puntas de flecha: vasos sanguíneos. Flecha: cuerpo de Herring. 40X. HE. A-B: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. C. Autores: Larkin, S. y Ansorge, O. (ver ref.).

Glándula pineal⁸³ (Epífisis)

Esta glándula es una evaginación del diencéfalo en la línea media dorsal y se encuentra unida por un tallo al techo del tercer ventrículo (**Fig. 12**). Se trata, por lo tanto, de un órgano endocrino impar. En la mayor parte de los mamíferos es pequeña, pero puede constituir hasta un tercio del encéfalo en animales que viven en los polos, como las focas. Se encuentra bañada por LCR, en cuya recirculación interviene, y cubierta por la piamadre, que la encapsula. De esta meninge derivan los vasos que irrigan a la glándula y las trabéculas conectivas que la dividen en lobulillos incompletos.

El parénquima está formado por **pinealocitos** y **células gliales**, distribuidos sin un patrón específico, formando cordones, folículos y grupos llamados rosetas. En estos grupos los cuerpos celulares de los pinealocitos rodean áreas fibrilares compuestas por sus proyecciones celulares orientadas hacia pequeños capilares. Las células gliales son similares a astrocitos; su citoplasma y prolongaciones no se colorean con HE. Mediante distintos mecanismos estas células regulan la actividad de los pinealocitos, y en ciertas circunstancias son secretoras. Ambos tipos celulares pueden poseer melanina en su citoplasma.

Los depósitos proteicos calcificados (*corpórea arenacea*, arenilla cerebral) son característicos de esta glándula, y son más abundantes cuanto mayor es la edad del animal, si bien ya se encuentran en neonatos. Se trata de concreciones laminares formadas principalmente por hidroxapatita. Se ha postulado una relación inversamente proporcional entre la capacidad secretora de la glándula y su calcificación; en la especie humana se presume que esta última está involucrada en la patogenia de enfermedades neurodegenerativas.

Los pinealocitos se desarrollan a partir de un precursor común con las neuronas del SN, las células de la glía y las células fotorreceptoras de la retina. Poseen un citoplasma levemente basófilo, núcleo esférico y laxo y prolongaciones citoplasmáticas, una de las cuales es un axón. Exhiben ciertas peculiaridades ultraestructurales como los llamados *derivados ciliares*, que son estructuras fotorreceptoras rudimentarias, sin función, y *cintas sinápticas* (grupos de vesículas alrededor de un centro electrondenso) características de células que establecen sinapsis, proceso que los pinealocitos no realizan. Además, expresan numerosos marcadores neurales. Los axones de los pinealocitos se comunican con otros pinealocitos y con capilares sanguíneos adyacentes. Como en otros órganos circunventriculares, la BHE es más permeable que en el resto del encéfalo. Esto posibilita que la secreción pineal llegue con facilidad a la sangre y también se vuelque al líquido cefalorraquídeo.

⁸³ "Pineal": denominada así por su forma, similar a una piña.

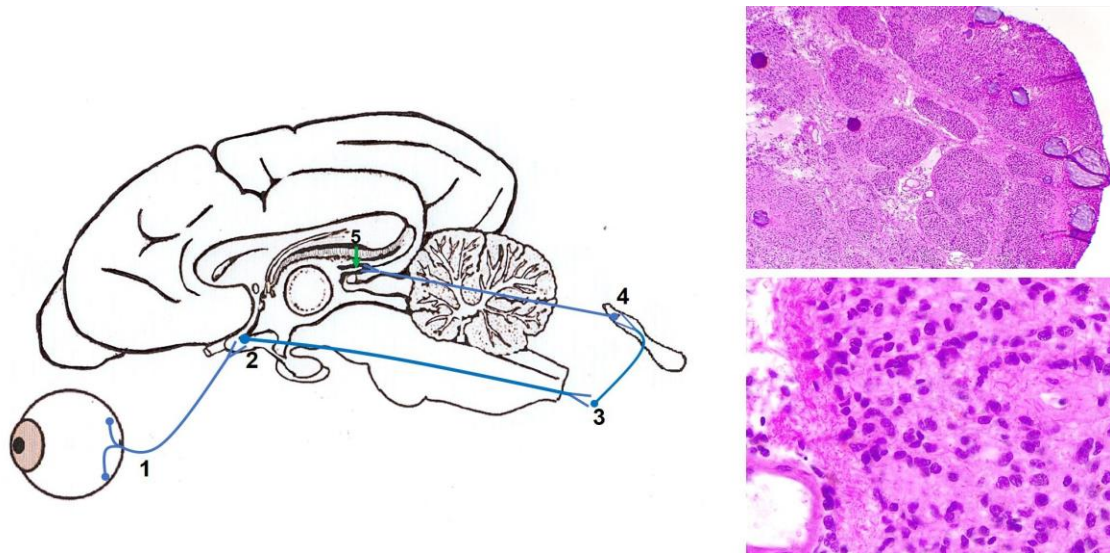


Figura 12. Esquema, circuito del estímulo lumínico que regula la función pineal. 1: retina; 2: hipotálamo; 3: médula espinal; 4: ganglio nervioso cervical; 5: glándula pineal. Microfotografías, superior: imagen panorámica de la glándula pineal. 4X. Inferior: mayor aumento de la anterior, abundantes núcleos de pituicitos. Esquema: MED (ver ref.). Fotos: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

La principal secreción de los pinealocitos es la hormona **melatonina**, conocida popularmente como la hormona del sueño. La secreción pineal responde a patrones de cantidad de horas de luz del día e influye en la actividad reproductiva de las especies estacionales. Las señales lumínicas (que en los mamíferos son transducidas a impulsos eléctricos exclusivamente en la retina) informan acerca de la luz ambiental y esto regula la actividad secretoria de los pinealocitos. El estímulo es indirecto, involucra núcleos hipotalámicos y llega a los pinealocitos mediante axones que se encuentran en la túnica adventicia de las arteriolas que irrigan al órgano. En la oscuridad (**fase oscura**), a partir de estos axones se libera el neurotransmisor noradrenalina (NA). Algunos pinealocitos expresan receptores para la NA, en ellos se inicia la transducción de la señal que se extiende al resto de la población mediante uniones nexo. Como consecuencia, en las mitocondrias de los pinealocitos se transforma la serotonina en **melatonina** y esta hormona es liberada inmediatamente a la sangre y al LCR. Se considera entonces a la melatonina como la **señal química de la oscuridad** en vertebrados. Durante la **fase clara**, el estímulo originado por la luz inhibe esta transformación y los pinealocitos secretan **serotonina**. La melatonina actúa sobre receptores acoplados a proteína G en áreas cerebrales, en neuronas magno y parvocelulares hipotalámicas y en células hipofisarias (de las partes tuberal y distal). Esta hormona constituye entonces un mensaje químico acerca de la cantidad de horas de luz que permite sincronizar las actividades fisiológicas diarias (alimentación, metabolismo, sueño) y especialmente es una señal para el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. Su efecto, en general, es **antigonadotrófico** en especies sensibles al fotoperiodo (ver fotoperiodo y ciclo estral en capítulo 20). Otros vertebrados no mamíferos poseen tejido extraocular fotosensible; por ejemplo, en los peces, células del llamado complejo pineal son fotorreceptoras. Aunque el “ojo pineal” desapareció a lo largo de la evolución del linaje de los mamíferos, aún existe (y es funcional) en muchas especies de reptiles, algunos anfibios y peces. En los reptiles la localización del complejo pineal u “ojo pineal” puede

ser visible externamente; cubierto por una gruesa escama, recibe la luz a través del foramen parietal. A raíz de esta localización y función, se lo ha llamado “tercer ojo”.

La melatonina también es secretada en pequeñas cantidades en numerosos órganos (piel, gónadas, placenta, etc.); sin embargo, la regulación de los ritmos circadianos y su repercusión gonadal depende principalmente de la melatonina pineal. Además de estas funciones, la melatonina es neuroprotectora (por sus actividades antioxidantes y antiinflamatorias) e inmunoprotectora.

Glándula tiroides

La glándula tiroides tiene ubicación variable entre las especies domésticas, en general su posición es ventral con respecto a la tráquea e inmediatamente caudal a la laringe. Se compone de dos lóbulos situados a cada lado de la tráquea, conectados por un fragmento estrecho que se denomina *istmo*. Hay animales que carecen de istmo o es apenas perceptible (pequeños rumiantes), en otros puede ser muy delgado (equinos) o particularmente ancho (bovinos). En el caso de los cerdos, entre los dos lóbulos laterales existe un lóbulo que se denomina piramidal. Las hormonas producidas en la glándula tiroides son factores indispensables para la regulación metabólica. El primordio tiroideo se origina en el piso del endodermo faríngeo anterior, se dirige ventrocaudalmente a lo largo de la línea media y luego se expande lateralmente para formar los lóbulos y dar lugar a las células foliculares. Por otra parte, el cuerpo ultimobranquial se desarrolla a partir de la IV bolsa faríngea y avanza fusionándose, en los mamíferos, con el primordio tiroideo. Posteriormente, las células ultimobranquiales se diferencian en células parafoliculares y migran, dispersándose por el parénquima tiroideo.

La glándula está rodeada por dos capas de tejido conectivo denso. La externa es delgada y corresponde a la fascia visceral del cuello; la interna forma la cápsula de la glándula. Ambas se encuentran separadas por tejido conectivo laxo. El parénquima está constituido por las unidades funcionales y estructurales de la glándula, los **folículos tiroideos**. Un folículo es un pequeño saco cerrado que contiene material líquido o semilíquido en su interior. Los folículos tiroideos son de tamaño variable y se encuentran separados por escaso tejido conectivo interfolicular con capilares sanguíneos, que junto a la cápsula constituyen el estroma de la glándula. Cada folículo está formado por epitelio cúbico simple secretor que tiene dos tipos celulares: **células foliculares** y **parafoliculares** (también llamadas células C). La glándula tiroides se caracteriza por almacenar de forma extracelular grandes cantidades de su producto de secreción en forma inactiva en una sustancia viscosa, denominada **coloide**, que ocupa la luz de los folículos (**Fig. 13**).

Las **células foliculares** secretan hormonas tiroideas, **triyodotironina (T3)** y **tiroxina (T4, tetrayodotironina)**. Son las células más abundantes. En general son cúbicas, pero varían entre planas y cilíndricas de manera directamente proporcional a su actividad. Son células epiteliales cuyo polo apical se orienta hacia la luz del folículo y su polo basal hacia el tejido conectivo interfolicular.

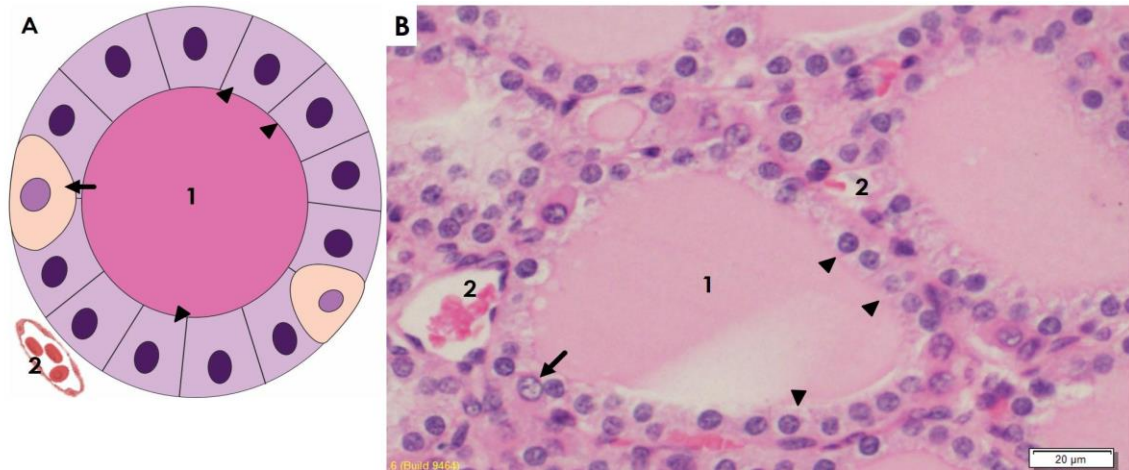


Figura 13. A. Esquema del folículo tiroideo. B. Microfotografía de la glándula tiroides. 1: coloide en la luz folicular. 2: vaso sanguíneo. Punta de flecha: células foliculares. Flecha: célula parafolicular. 20X. HE. Esquema: Méd. Vet. Gimena Gomez Castro (GGC). Microfotografía: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

En la superficie apical, las células foliculares presentan microvellosidades y en la especie humana, en perros, conejos y cerdos, entre otros, se ha informado que poseen una cilia primaria que emerge hacia la luz del folículo y queda en contacto con el coloide. Se le atribuye la función de detección de características del entorno luminal del folículo y la transducción de señales que lleva a mantener la homeostasis folicular. El retículo endoplasmático rugoso (RER) está bien desarrollado y se localiza basolateralmente, esto otorga basofilia a ese sector. El núcleo es esférico con un nucleolo evidente. El complejo de Golgi generalmente se localiza en posición supranuclear; en la región apical del citoplasma hay gránulos de secreción, lisosomas y vesículas de reabsorción del coloide. Las mitocondrias están dispersas por todo el citoplasma. El coloide está constituido por **tiroglobulina**, una glicoproteína yodada sintetizada en las células foliculares, que contiene residuos de tirosina y es la forma inactiva en la cual se almacenan las hormonas tiroideas. Coloreado con HE, el folículo es acidófilo debido a la naturaleza básica de la tiroglobulina. Las hormonas no se sintetizan directamente a partir de los constituyentes de la tiroglobulina (tirosina y yodo) sino que requieren de varios pasos que se describen a continuación y se ilustran en la **figura 14**.

- 1) La tiroglobulina contiene alrededor de 120 residuos de tirosina. Se sintetiza en el RER y el complejo de Golgi, luego es incorporada en vesículas y secretada por exocitosis hacia la luz del folículo.
- 2) Los átomos de yoduro presentes en la sangre de los capilares interfoliculares difunden a través de los vasos sanguíneos, de la MEC y de la lámina basal del folículo. Luego, las células foliculares lo transportan hacia su citoplasma mediante proteínas de membrana simportadoras de sodio/yoduro (transporte activo secundario de dos iones en el mismo sentido) dependientes de ATPasa. La concentración de yodo intracelular puede ser 30 a 40 veces superior a la concentración sanguínea. Luego, los iones yoduro difunden hacia el dominio apical de la membrana plasmática y son transportados hacia la luz del folículo. Una vez en el coloide, el yoduro se oxida a yodo por el peróxido de hidrógeno que se produce en una reacción catalizada por la peroxidasa tiroidea (TPO).

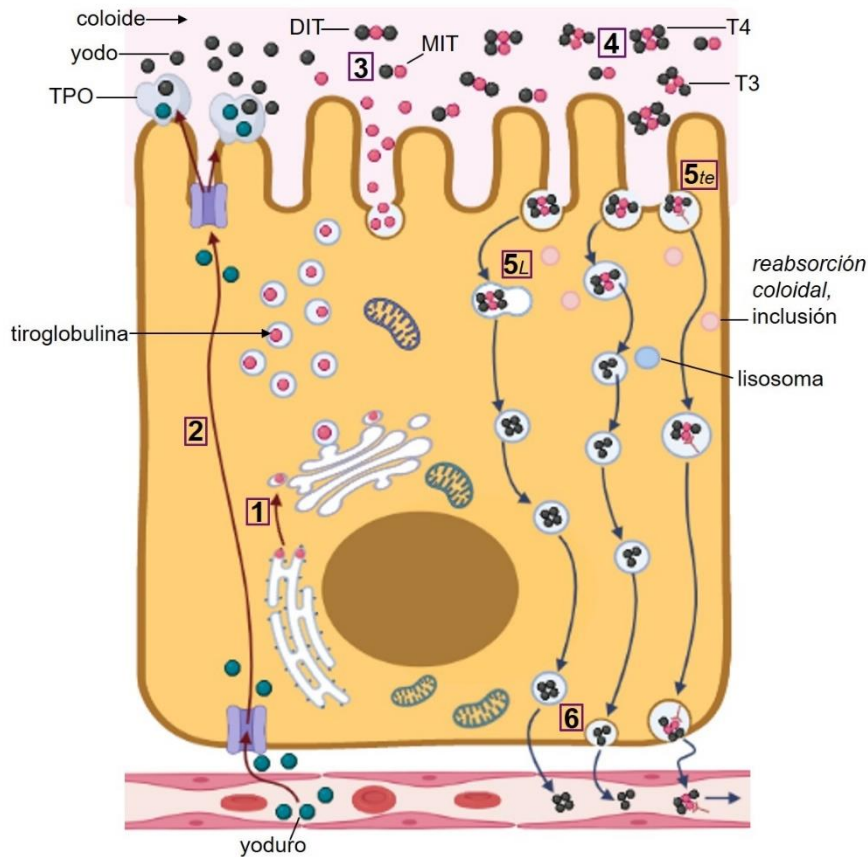


Figura 14. Esquema de la vía sintética de las hormonas T3 y T4. 1: síntesis de tiroglobulina; 2: ingreso de yoduro; 3: formación de yodotirosinas; 4: formación de T3 y T4; 5L: vía lisosómica; 5te: vía transepitelial; 6: transporte de T3 y T4 hacia los vasos sanguíneos. Autora: GGC (ver ref.).

- 3) A continuación, en las microvellosidades de las células foliculares, la TPO también cataliza la adición de uno o dos átomos de yodo al aminoácido tirosina de la tiroglobulina. Como resultado, se originan **yodotirosinas** (monoyodotirosina —MIT— y diyodotirosina —DIT— respectivamente).
- 4) La formación de **T3** y **T4** se produce por unión de yodotirosinas. Al acoplarse un residuo de DIT y un MIT se forma T3; si se acoplan dos residuos de DIT se forma T4. Estas sustancias, que aún se encuentran ligadas con una molécula de tiroglobulina, se almacenan en el coloide en la luz del folículo.
- 5) Por estimulación de la TSH hipofisaria, las células foliculares captan tiroglobulina yodada desde la luz del folículo hacia su citoplasma por endocitosis mediada por receptores. Luego la tiroglobulina puede seguir dos vías intracelulares: una **vía lisosómica**, con vesículas de reabsorción del coloide donde la tiroglobulina es degradada por proteasas lisosómicas hasta T4, T3, MIT y DIT libres. Esta vía es la más importante. Por el contrario, en la **vía transepitelial**, la tiroglobulina se une en la superficie apical de las células foliculares a su receptor y es transportada mediante transcitosis, evitando la vía lisosómica. Así, se transporta de manera intacta hasta la superficie basolateral de las células y se vuelve a la sangre.

- 6) Por último, las hormonas T3 y T4 liberadas por la vía lisosómica atraviesan la lámina basal y se introducen en los capilares que se encuentran entre los folículos. La mayoría de las hormonas liberadas se unen a proteínas sanguíneas denominadas globulinas fijadoras de tiroxinas o, en menor medida, a prealbúminas fijadoras de tiroxina (proteínas producidas en el hígado que transportan hormonas tiroideas y vitamina A en la sangre) y queda solo una pequeña cantidad de hormona circulante libre, metabólicamente activa.

Si bien la T4 solamente es producida por las células foliculares tiroideas, la T3 (mucho más activa que la T4) también puede producirse a partir de T4 en órganos como el hígado, el corazón y los riñones mediante la eliminación de un átomo de yodo por enzimas desyodasas. En las células blanco la T3 atraviesa la membrana plasmática y se fija al receptor nuclear de T3, esta unión activa la transcripción de determinados genes. Las proteínas codificadas por los genes regulados por las hormonas tiroideas actúan sobre la **tasa metabólica** basal, la termogénesis y la gluconeogénesis, estimulando el **consumo de oxígeno** en casi todas las células.

Las hormonas tiroideas actúan de varias maneras en el metabolismo, por ejemplo, facilitan la captación celular de glucosa mediada por insulina (gluconeogénesis), reducen los niveles plasmáticos de colesterol mediante el incremento de la captación celular de lipoproteínas de baja densidad (LDL), ejercen efectos importantes sobre los sistemas nervioso y cardiovascular incrementando la frecuencia cardíaca, etc. Su función es importante durante la gestación para el correcto desarrollo y crecimiento prenatal. Además, junto con la hormona de crecimiento, son esenciales para el crecimiento y desarrollo posnatal normales, ya que estimulan la captación de los aminoácidos por las células y la síntesis de las enzimas que participan en la síntesis proteica. La **tirotrófina** adenohipofisaria (TSH) regula positivamente la función de las células foliculares. La T3 circulante regula negativamente la liberación de TRH y TSH en el hipotálamo e hipófisis, respectivamente.

El **hipotiroidismo** es un trastorno que resulta de la producción, secreción o acción deficiente de las hormonas tiroideas T3 y T4, que puede originarse por distintas causas. Es una enfermedad multisistémica que puede dar lugar a síntomas como letargia, alopecia⁸⁴, obesidad y bradicardia⁸⁵, entre otros. Es un trastorno frecuente en los caninos. Por el contrario, el **hipertiroidismo** es el exceso de hormonas tiroideas y es frecuente en los gatos de edad avanzada; los síntomas más comunes son la pérdida de peso a pesar de tener aumento del apetito, taquicardia⁸⁶ y nerviosismo. El agrandamiento de la glándula tiroidea se denomina **bocio**; este puede ser consecuencia tanto de hipotiroidismo como de hipertiroidismo.

Las **células parafoliculares** están ubicadas entre la membrana basal del folículo y las células foliculares, no contactan con la luz folicular y pueden estar aisladas o en grupos. Se encuentran

⁸⁴ Pérdida anormalmente abundante de pelo.

⁸⁵ Descenso de la frecuencia cardíaca.

⁸⁶ Aumento de la frecuencia cardíaca.

en menor cantidad que las células foliculares y son de mayor tamaño. Su forma es aproximadamente ovalada, el citoplasma se colorea débilmente. El complejo de Golgi y RER están bien desarrollados, el citoplasma contiene numerosas vesículas que contienen **calcitonina**. La calcitonina es una hormona polipeptídica, producida en las células parafoliculares y liberada por exocitosis, que disminuye la concentración sanguínea de calcio (función hipocalcemiante). Al unirse a su receptor en los osteoclastos inhibe su acción reabsortiva, promoviendo el depósito de calcio en los huesos al aumentar el ritmo de calcificación. También hay receptores en sectores del epitelio renal, donde la calcitonina reduce la resorción tubular de calcio. La síntesis y liberación de calcitonina está regulada por la concentración de calcio (calcemia): la hipercalcemia estimula la secreción, mientras que una calcemia baja la inhibe (**Fig. 16**). En animales no mamíferos, las células C forman el parénquima de órganos pares denominados cuerpos ultimobranquiales.

Glándulas paratiroides

Las glándulas paratiroides son cuatro pequeñas estructuras ovales que se localizan en la parte caudal de la glándula tiroides, dos de ellas se encuentran adyacentes a la tiroides o incluidas en ella y se denominan **internas**, mientras que las **externas** se encuentran a distancias variables. Se desarrollan a partir del revestimiento faríngeo, las externas a partir de la tercera bolsa faríngea y las internas de la cuarta. Se encuentran rodeadas por una delgada cápsula de tejido conectivo desde donde se originan finos tabiques. La cantidad de tejido conectivo del estroma varía entre las especies, en la vaca y el cerdo es muy abundante, pero es escaso en otras especies; puede contener adipocitos (que aumentan con la edad).

El parénquima consiste en cordones o grupos de dos tipos celulares: las **células principales** y las **oxífilas**, que se encuentran rodeadas por tejido conectivo laxo con capilares sanguíneos y fibras reticulares (**Fig. 15**). Las **células principales** son las más abundantes, sintetizan, almacenan y secretan gran cantidad de **paratohormona (PTH)**. Son pequeñas células poliédricas con núcleo esférico, central; su citoplasma es ligeramente acidófilo o poco coloreado con HE. Contiene inclusiones de glucógeno, cuya abundancia varía de acuerdo con el estado de actividad de la célula. En la célula activa la cantidad de glucógeno disminuye mientras que el RER, el complejo de Golgi y las vesículas de PTH son más abundantes. Las **células oxífilas** son más escasas; debido a la gran cantidad de mitocondrias que poseen son afines por los colorantes ácidos, característica a la que deben su nombre. Pueden aparecer aisladas o en cúmulos pequeños, son redondeadas y de mayor tamaño que las principales, el núcleo es denso y el RER pequeño. No se observan vesículas de secreción. Su función aún no ha sido descripta.

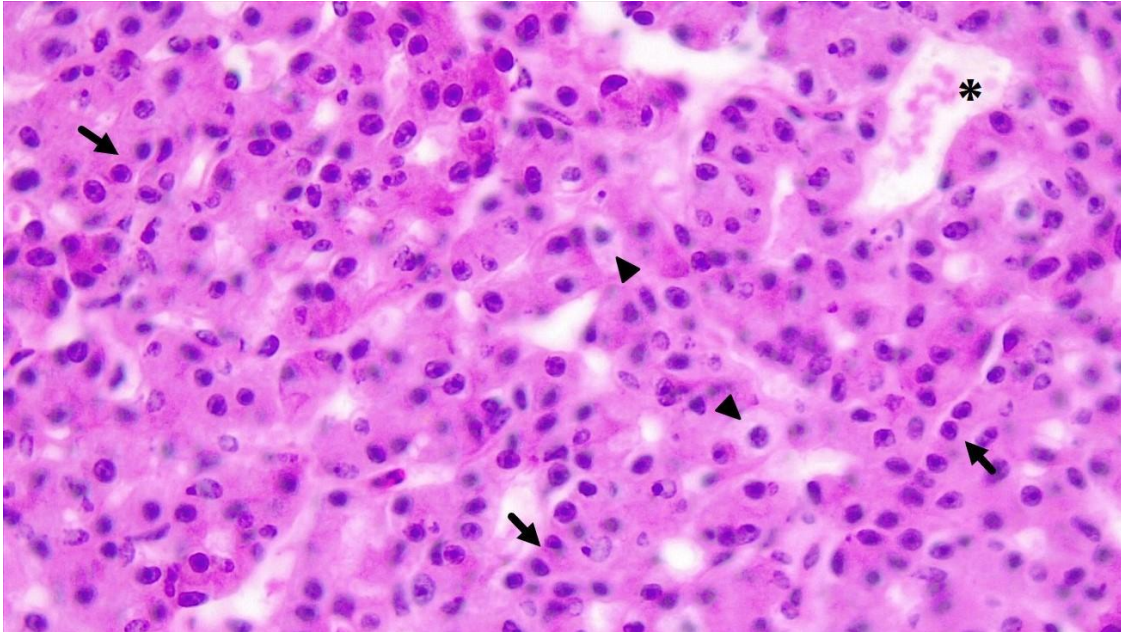


Figura 15. Microfotografía. Glándula paratiroides. Puntas de flecha: células oxífilas. Flecha: células principales. Asterisco: vaso sanguíneo. 40X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

La **PTH** es un péptido secretado por las células principales que actúa en la regulación del calcio y el fósforo, aumenta la concentración de calcio en la sangre (función hipercalcémica, antagonista de la calcitonina) y disminuye el fósforo sérico. Al igual que en el caso de la calcitonina, la liberación de PTH está regulada por la calcemia. Cuando el nivel de calcio es bajo se estimula la liberación; por el contrario, un aumento la inhibe.

Las células principales tienen receptores sensibles al calcio, que se estimulan en caso de disminución en la concentración de calcio en el LEC. La transducción de esta señal lleva finalmente a la exocitosis de PTH. En las células blanco la PTH se une a sus receptores específicos. En el tejido óseo posee receptores en los osteoblastos, células que estimulan de forma paracrina a los osteoclastos. Como consecuencia se produce un aumento en la resorción, lo que conduce a la liberación de calcio y fosfatos en el LEC. En el riñón disminuye la excreción de calcio mediante la estimulación de la reabsorción tubular; aumenta la excreción de fósforo reduciendo la fosfatemia (concentración de fósforo en la sangre) y estimula la conversión de 25-OH vitamina D3 en la forma activa 1,25 (OH)₂ vitamina D3 (calcitriol). En el intestino aumenta la absorción de calcio mediada por calcitriol (**Fig. 16**).

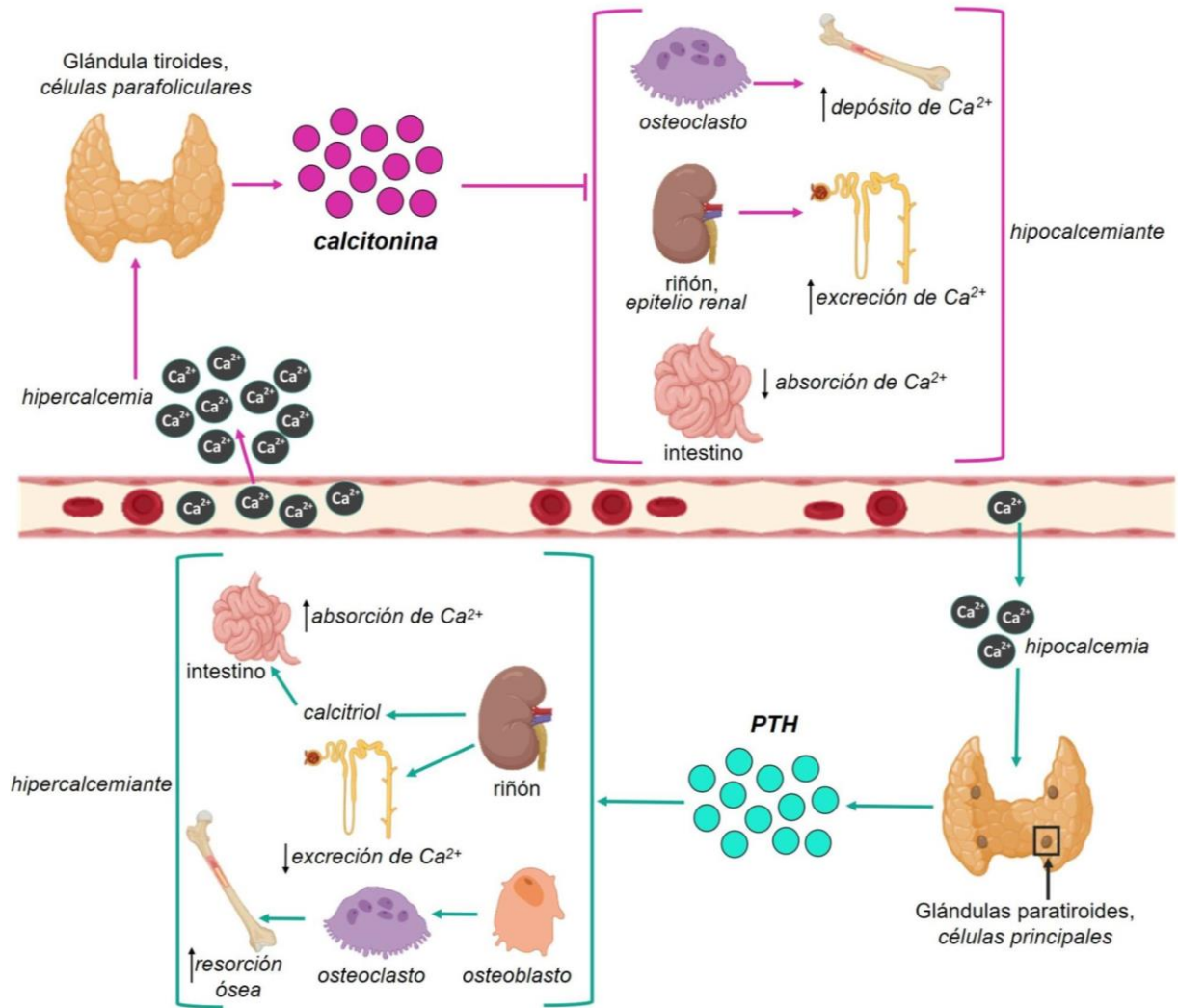


Figura 16. Regulación de la calcemia por parte de la calcitonina y la paratohormona. Autora: GGC (ver ref.)

Glándulas adrenales

Las glándulas adrenales⁸⁷ son órganos endocrinos pares de forma irregular, que se ubican retroperitonealmente en relación con el polo craneal de los riñones, en el tejido adiposo perirrenal. Son órganos macizos cuyo parénquima posee dos zonas: **corteza** (externa) y **médula** (central) (**Fig. 17**). Esta disposición es exclusiva de los mamíferos. En estado fresco, la corteza suele ser amarillenta, aunque esta coloración es variable según el contenido lipídico y la especie. La médula es roja oscura debido a su extensa red de venas. La corteza adrenal deriva del mesodermo intermedio, mientras que la médula se origina a partir de células de las crestas neurales del tronco (ectodermo) que migran hacia la corteza adrenal fetal en desarrollo.

⁸⁷ Del latín *ad-* (junto a); *ren, renis* (riñón).

Estas glándulas se encuentran rodeadas por una gruesa **cápsula** de tejido conectivo denso irregular de la que surgen **tabiques** que se introducen en el parénquima glandular y llegan hasta la médula. Por ese tejido conectivo discurren vasos sanguíneos y nervios simpáticos. La cápsula no sólo funciona como una estructura de sostén, sino que también es un reservorio de células madre o progenitoras para la corteza. También existen células progenitoras subcapsulares y yuxtamedulares. El estroma que se encuentra entre las células secretoras es escaso y está formado por tejido conectivo laxo con delgadas fibras colágenas y reticulares. Es un órgano muy vascularizado. Las arterias que la irrigan derivan de grandes arterias, situadas en las proximidades, como la arteria renal. Estas se ramifican y originan tres fuentes de distribución sanguínea: un **plexo capilar subcapsular**, que irriga la cápsula, un **plexo cortical** que consta de capilares fenestrados que se continúan con los capilares medulares y **arteriolas** que irrigan la médula y drenan en las venas medulares. Las vénulas que surgen de los capilares corticales y medulares confluyen y forman venas colectoras que a su vez se reúnen para formar la **gran vena medular central**. La superficie ventral de la glándula posee un surco donde se encuentra el hilio por el que emergen las venas. La médula y la corteza están inervadas por el sistema nervioso autónomo (tanto por fibras simpáticas como parasimpáticas). En el tejido conectivo capsular y en el intersticio existen vasos linfáticos.

Corteza adrenal

Según la forma y la disposición de las células, la corteza adrenal presenta tres zonas: **zona glomerular o arcuata**, **zona fasciculada** y **zona reticular** (Fig. 17). Si bien esta es una descripción general, la regionalización de la corteza adrenal difiere entre las distintas especies.

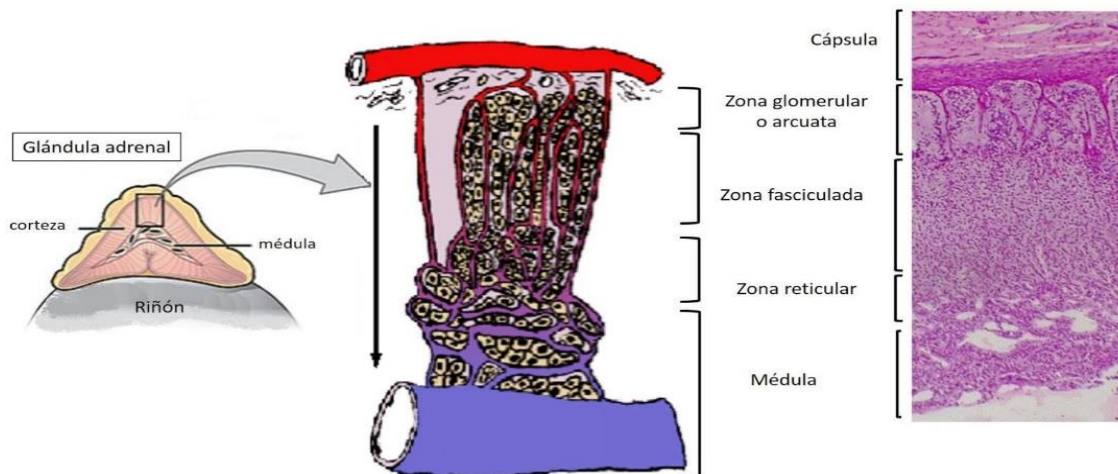


Figura 17. Esquemas. Glándula adrenal (izq.). Zonas de la corteza, médula e irrigación de la glándula (centro). Microfotografía (der.) 4X HE. Autora: MAW (ver ref.). Microfotografía: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

La **zona arcuata** o **glomerular** se encuentra adyacente a la cápsula. Consiste en cordones celulares que en equinos, cerdos y carnívoros se disponen en forma de arcada y en rumiantes

forman glomérulos⁸⁸. Las células de esta zona secretan **mineralocorticoides**, especialmente aldosterona. La forma de las células varía entre cilíndrica, poliédrica y piramidal, según la especie (**Fig. 18**). Su citoplasma puede presentar inclusiones citoplasmáticas lipídicas, que se asocian con el aumento de la actividad celular. Poseen numerosas mitocondrias, que les otorgan una intensa acidofilia, y abundante REL, características de las células que realizan esteroideogénesis. Además, presentan múltiples complejos de Golgi. El núcleo es pequeño y más denso que el de las células de las otras zonas. En algunos animales, como el equino y los carnívoros, entre la zona glomerular y la zona fasciculada se encuentra una banda estrecha, la **zona intermedia**, con pequeñas células progenitoras indiferenciadas, que pueden proliferar y diferenciarse hacia los demás tipos celulares de la corteza. La corteza adrenal es dinámica y las células senescentes son reemplazadas por células recién diferenciadas. Las distintas zonas pueden hipertrofiarse o atrofiarse e incluso alterar de forma reversible sus perfiles bioquímicos como forma de adaptación a las necesidades fisiológicas.

La **zona fasciculada** es la más amplia de la corteza adrenal. Consiste en láminas de células cuboideas o poliédricas, dispuestas radialmente. Estas láminas tienen una o dos células de espesor y están separadas entre sí por capilares fenestrados. Las células de esta zona secretan **glucocorticoides** y, en menor medida, **esteroides sexuales**. Poseen abundantes inclusiones lipídicas, que contienen a los precursores de las hormonas esteroideas; por el aspecto que estas inclusiones les otorgan las células son denominadas **espongiocitos (Fig. 18)**. Su citoplasma es acidófilo, y poseen uno o dos núcleos laxos con nucleolo muy marcado. Su ultraestructura es la típica de las células secretoras de esteroides con un REL muy extenso y mitocondrias con crestas tubulares.

La **zona reticular** consiste en cordones celulares irregulares, anastomosados, entre los que se hallan capilares fenestrados (**Fig. 18**). Sus células secretan **esteroides sexuales**, especialmente andrógenos débiles y, en menor medida, **glucocorticoides**. Son más pequeñas que las de la zona fasciculada, con núcleos más densos y en su citoplasma contienen escasas inclusiones lipídicas y abundantes lisosomas. Pueden poseer, además, inclusiones del pigmento lipofuscina, de color pardo-amarillento.

⁸⁸ El término glomérulo se utiliza en ciencias biológicas para referirse a un grupo de ciertas estructuras como vasos, glándulas o nervios que forman un ovillo. En este caso, glomérulo se refiere a un agrupamiento celular más o menos esférico.

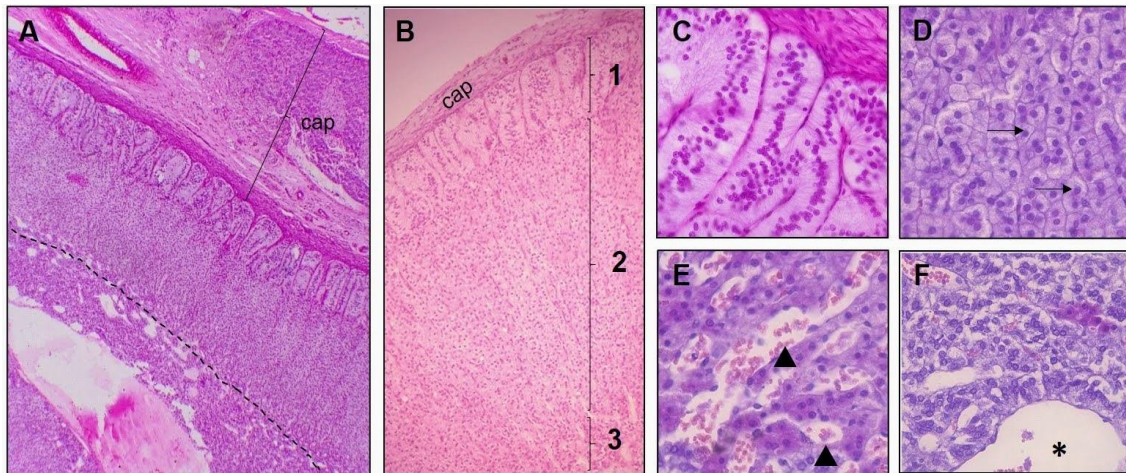


Figura 18. Microfotografías. Glándula adrenal. A: Imagen panorámica. 4X. B: Corteza adrenal. 10X. C: Zona glomerular o arcuata. 40X. D: Zona fasciculada. 40X. E: Zona reticular. 40X. F: Médula. 40X. HE. Línea discontinua: límite entre corteza y médula; cap: cápsula; 1: zona glomerular; 2: zona fasciculada; 3: zona reticular; flechas: espongiocitos; puntas de flecha: vasos sanguíneos; asterisco: vena medular central. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Las hormonas secretadas por las células de la corteza adrenal también se denominan **corticosteroides** (*cortico* por el sitio de secreción -corteza- y *esteroides* por su naturaleza química); ellas son de tres tipos: mineralocorticoides, glucocorticoides y esteroides sexuales.

Los **mineralocorticoides** son secretados por las células parenquimatosas de la zona glomerular o arcuata. Contribuyen al control de la presión arterial y a mantener el equilibrio hidroelectrolítico a través de la regulación de la concentración de Na^+ y K^+ en el LEC. El principal mineralocorticoide es la **aldosterona**, aunque otros corticosteroides, como la corticosterona y el cortisol, también poseen actividad mineralocorticoide. La aldosterona aumenta la reabsorción de Na^+ y la excreción de K^+ y H^+ en los túbulos distales y colectores del riñón. También tiene efecto similar sobre células de las glándulas salivales, de las glándulas sudoríparas y del intestino grueso. La mayor parte de la aldosterona circulante está unida a la albúmina, el resto circula libre y, en menor proporción, unida a transcortina. En las células blanco, la aldosterona se une a su receptor citosólico y es transportada al núcleo donde activa la expresión de ciertos genes diana. Por ejemplo, los genes de la bomba de Na^+ y K^+ en las células tubulares renales y genes que codifican para proteínas de canales de Na^+ . La secreción de mineralocorticoides está regulada por la disminución del Na^+ o el aumento del K^+ en el LEC y por el sistema renina-angiotensina-aldosterona (**Fig. 19**). La secreción de aldosterona también es regulada negativamente por aumento de la volemia o hipopotasemia⁸⁹. Además, el péptido natriurético⁹⁰ atrial (PNA) inhibe la secreción de aldosterona, renina y hormona antidiurética.

⁸⁹ Disminución del K^+ sanguíneo.

⁹⁰ Que promueve la natriuresis. La natriuresis es la excreción de sodio en la orina producida en los riñones.

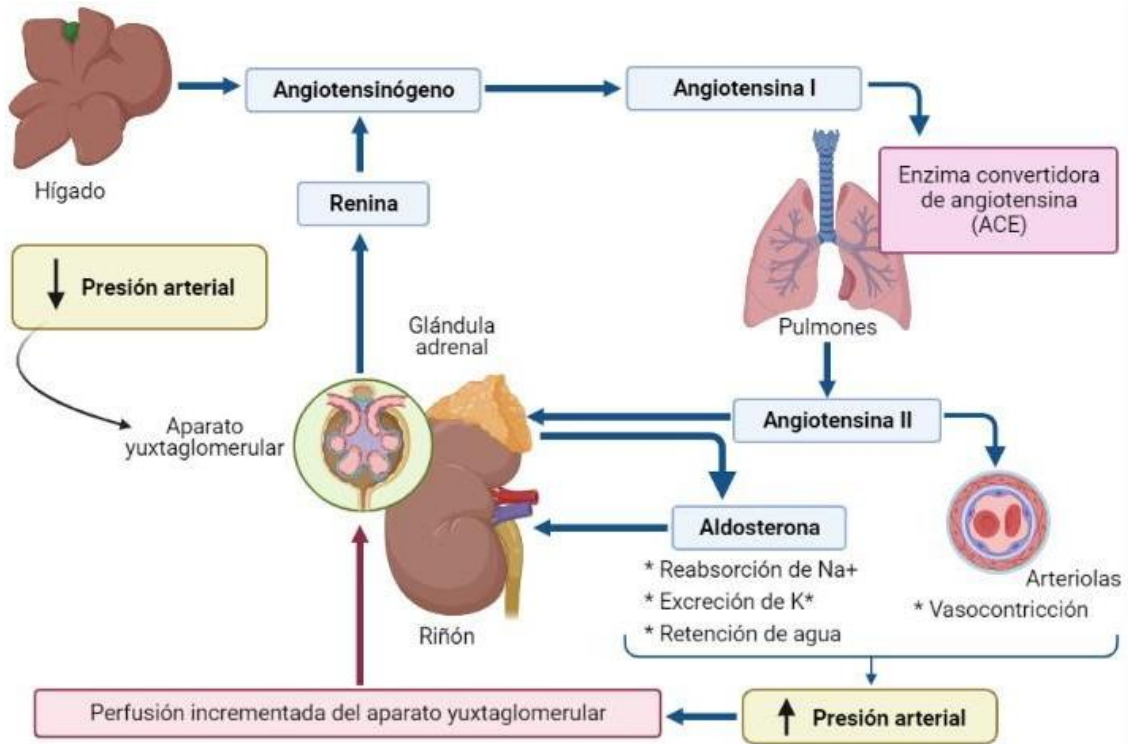


Figura 19. Esquema. Regulación y funciones de la aldosterona. Autora: MAW (ver ref.)

Los **glucocorticoides** son secretados por las células parenquimatosas de la zona fasciculada y, en menor medida, por las de la zona reticular (**Fig. 20**). Estas hormonas regulan diversos aspectos del metabolismo. Existen varios corticosteroides con actividad glucocorticoide, como la corticosterona, la cortisona y, el más importante en la mayoría de las especies domésticas, el **cortisol**. Un gran porcentaje del cortisol que circula en la sangre es transportado unido a proteínas plasmáticas como la transcortina (proteína de unión a corticosteroides) o la albúmina, el resto circula libre. En las células blanco, el cortisol se libera de la proteína transportadora, atraviesa la membrana plasmática y se une a receptores citosólicos. El complejo ligando-receptor, ingresa al núcleo celular y funciona como factor de transcripción. Activa la transcripción de genes diana principalmente en hepatocitos, células musculares estriadas esqueléticas y adipocitos. Los glucocorticoides reciben su nombre por el rol que tienen en el metabolismo de los carbohidratos, sus principales acciones se muestran en la siguiente tabla.

Tabla. Órganos blanco y acción de los glucocorticoides

Órganos diana	Acción de los glucocorticoides
Hígado	<ul style="list-style-type: none"> ↑ la glucogenogénesis (síntesis de glucógeno) ↑ la gluconeogénesis (síntesis de glucosa) ↑ la liberación de glucosa a la sangre
Tejidos periféricos (tejidos muscular y adiposo)	<ul style="list-style-type: none"> ↓ la utilización de glucosa ↓ la síntesis proteica y ↑ el catabolismo proteico ↑ transporte de aminoácidos hacia el hígado
Tejido adiposo	<ul style="list-style-type: none"> ↑ la lipólisis (degradación de triglicéridos y liberación de ácidos grasos)
Riñones	<ul style="list-style-type: none"> ↑ la diuresis ↑ la filtración glomerular <p>Inhiben la acción de la ADH en los túbulos renales</p>
Otras acciones	<p>Actividad antiinflamatoria y antialérgica</p> <p>Retrasan la cicatrización de heridas</p>

Los glucocorticoides son liberados como parte de una respuesta fisiológica denominada **estrés** y también complementan la acción de otras hormonas como GH, glucagón y catecolaminas. La síntesis y liberación de glucocorticoides en la corteza adrenal está regulada por la ACTH de origen hipofisario. Existe un sistema de control negativo por el cual los glucocorticoides inhiben la liberación de CRH en el hipotálamo y de ACTH en la hipófisis. Pero este sistema de control negativo es a su vez regulado por los patrones de sueño y vigilia. De esta manera, se produce un ritmo circadiano predecible en el que las concentraciones de glucocorticoides son más bajas de noche y más altas a horas tempranas de la mañana; este ritmo se invierte en animales de actividad nocturna como los gatos.

Los **esteroides sexuales** secretados por la zona reticular de la corteza adrenal, y en menor medida por la zona fasciculada, son **andrógenos débiles** (tanto en machos como en hembras). Se denominan así porque son menos potentes que los andrógenos producidos en las gónadas, pero su acción es importante en la determinación de las características sexuales secundarias. Un ejemplo es la dehidroepiandrosterona (DHEA), que es moderadamente activa, pero puede metabolizarse a otras hormonas sexuales en los tejidos (testosterona y estradiol). Otros andrógenos producidos en estas zonas son el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) y la androstenediona (**Fig. 20**). La zona reticular también es regulada por el sistema CRH-ACTH.

Un ejemplo de alteración de las funciones de la corteza adrenal es el **hiperadrenocorticism** o síndrome de Cushing, caracterizado por una alta secreción de glucocorticoides. Las causas pueden ser: exceso de ACTH (debido a una neoplasia hipofisaria), excesiva administración de glucocorticoides exógenos, entre otras. Afecta principalmente a los caninos; algunos de los signos son polidipsia⁹¹, poliuria⁹², intolerancia al calor, letargia, aumento del diámetro abdominal

⁹¹ Sed aumentada.

⁹² Producción excesiva de orina.

(abdomen pendular), dificultad respiratoria, obesidad, debilidad muscular, alopecia, etc. Por otro lado, la hiposecreción de mineralocorticoides y glucocorticoides se denomina **hipoadrenocorticismo** o enfermedad de Addison. Es más frecuente en perras jóvenes y suele ocurrir como consecuencia de la destrucción inmunomediada de la corteza adrenal. Algunos de los signos son pérdida de peso, debilidad, anorexia, deshidratación, hiponatremia⁹³ y bradicardia⁹⁴.

Médula adrenal

El límite entre la corteza y la médula adrenal puede estar bien definido o ser irregular, con interdigitaciones de una región en otra. El parénquima medular incluye dos tipos celulares: las **células cromafines** o **células medulares** y las **células ganglionares** (**Fig. 18**). Ambas derivan de las crestas neurales y forman parte del sistema APUD⁹⁵ (sistema de células de captación y descarboxilación de precursores amínicos). Las **células cromafines** tienen aspecto epitelióide, son grandes y poliédricas. Su citoplasma en general se tiñe muy poco, por lo que aparecen como células claras. Su núcleo contiene cromatina muy laxa. Presentan numerosas vesículas de secreción que contienen **catecolaminas** (**adrenalina** —epinefrina— o **noradrenalina** —norepinefrina—) y **cromograninas**. Las catecolaminas se oxidan a compuestos pardo-rojizos por efecto de las sales de cromo, motivo por el cual las células reciben el nombre de **cromafines**. Cada célula cromafín produce una u otra catecolamina y, en algunas especies, ambas poblaciones celulares se encuentran intercaladas. En otras, como los bovinos, equinos y cerdos las células productoras de adrenalina y las que producen noradrenalina se ubican en diferentes zonas medulares. Las primeras contienen una enzima metiltransferasa que cataliza la síntesis de adrenalina a partir de la noradrenalina. La expresión de esta enzima es inducida por la acción de los glucocorticoides de la corteza adrenal, que llegan a la médula por medio de los capilares fenestrados. Las células cromafines están innervadas por fibras nerviosas simpáticas presinápticas. Por este motivo, estas células son consideradas el equivalente de las neuronas posganglionares simpáticas, aunque carezcan de axones y su producto de secreción ingrese al torrente sanguíneo a través de los capilares medulares. La exocitosis de las vesículas de secreción, tanto de adrenalina como de noradrenalina, es desencadenada por la liberación de acetilcolina desde los axones simpáticos preganglionares que establecen sinapsis con cada célula cromafín (**Fig. 20**). Ambas catecolaminas se unen a los receptores adrenérgicos α y β , expresados de manera diferencial en muchos tejidos del cuerpo. La cromogranina, sintetizada principalmente por células de la médula adrenal y del sistema neuroendocrino difuso (SNED), interviene en actividades intracelulares centrales para las células secretoras, como la biogénesis de los gránulos secretorios a partir de vesículas del trans Golgi y la regulación del Ca^{++} intracelular en el proceso de exocitosis.

⁹³ Disminución de la concentración de sodio en sangre.

⁹⁴ Disminución de la frecuencia cardíaca.

⁹⁵ Acrónimo a partir de iniciales de los términos en inglés *amine precursor uptake decarboxylase*; estas células se caracterizan por su alto consumo de precursores de aminas y alto contenido de la descarboxilasa que convierte esos precursores en aminas.

Dispersas entre las células cromafines, se encuentran las **células ganglionares** que son neuronas posganglionares simpáticas, cuyos axones se introducen en el parénquima de la corteza adrenal. Modulan la función de las células corticales e inervan los vasos de la glándula. Además, en el tejido conectivo de la médula se encuentran venas, vénulas, abundantes capilares sinusoides y nervios.

Las catecolaminas producen efectos similares a los inducidos por la división simpática del sistema nervioso autónomo. La **adrenalina** es la catecolamina que la glándula adrenal secreta en mayor cantidad; la **noradrenalina** es considerada un precursor, aunque una pequeña cantidad también es liberada hacia la sangre. La secreción de adrenalina ocurre en respuesta a diversos estímulos como dolor, excitación, ansiedad, hipoglucemia, frío o miedo. Junto con los glucocorticoides preparan al organismo para la "respuesta de lucha o huida" (la adrenalina actúa inmediatamente y luego lo hacen los glucocorticoides).

Los blancos de la adrenalina son el epitelio glandular, el músculo cardíaco y el músculo liso de la pared de los vasos sanguíneos y de las vísceras, sobre los que ejerce diferentes acciones. Aumenta la frecuencia y el volumen minuto cardíacos, aumenta la presión arterial y reduce el flujo sanguíneo a las vísceras y a la piel, pero produce dilatación de los vasos sanguíneos coronarios y vasos que irrigan el sistema osteomuscular. Además, tiene acción broncodilatadora y aumenta la frecuencia respiratoria. La adrenalina también afecta el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos, estimula la glucogenólisis (conversión de glucógeno en glucosa) en músculo e hígado, aumenta la glucemia y moviliza ácidos grasos libres desde el tejido adiposo.

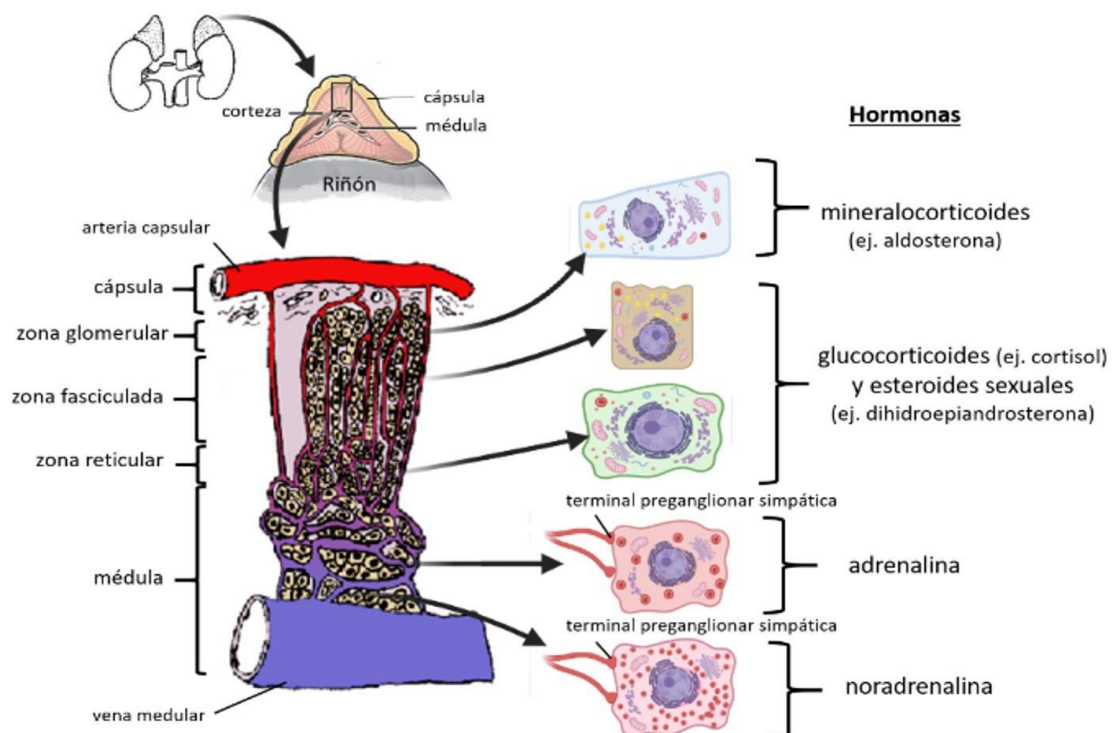


Figura 20. Esquema. Organización de la glándula adrenal, características de las células secretoras y productos de secreción. Autora MAW (ver ref.)

Grupos celulares endocrinos en otros órganos

Páncreas

Las células endocrinas del páncreas forman grupos esféricos de tamaños diversos llamados **islotos pancreáticos** o de Langerhans. En general se encuentran dispersos en los lobulillos (islotos intralobulillares) entre estructuras glandulares exocrinas, parcialmente limitados por tejido conectivo con fibras reticulares (**Fig. 21**). En algunos roedores la mayoría de los islotos es interlobulillar/periductal. La cantidad y tamaño de los islotos, así como la proporción de cada tipo celular y su distribución en ellos, varían tanto según la especie como según las demandas metabólicas. Cada islote es irrigado por una arteriola que forma allí una profusa red de capilares; esta irrigación posibilita que las células insulares⁹⁶ sean altamente sensibles a las variaciones en la concentración de algunas sustancias y, además, que su secreción sea rápidamente transportada hacia la sangre. Por la confluencia de los capilares se forman vénulas que discurren entre los acinos pancreáticos; esta disposición posibilita la acción local de hormonas pancreáticas, además de la sistémica.

Las células del islote se encuentran unidas entre sí (por desmosomas y nexos) y en cercanía de capilares sanguíneos fenestrados, de los que se encuentran separadas en algunas especies por una lámina basal. Si bien son estructuralmente similares entre sí (poliédricas, débilmente acidófilas y más pequeñas que las acinares) poseen diferencias ultraestructurales y bioquímicas que han permitido poner en evidencia distintas poblaciones: células alfa, beta, delta, épsilon y F (o PP). La mayor parte de las células son células **alfa** (α o A), **beta** (β o B) o **delta** (δ o D) y se encuentran en distintas proporciones y localización en el islote según edad, individuo, estado fisiológico y especie. Los islotos pancreáticos del lóbulo derecho de los perros carecen de células beta.

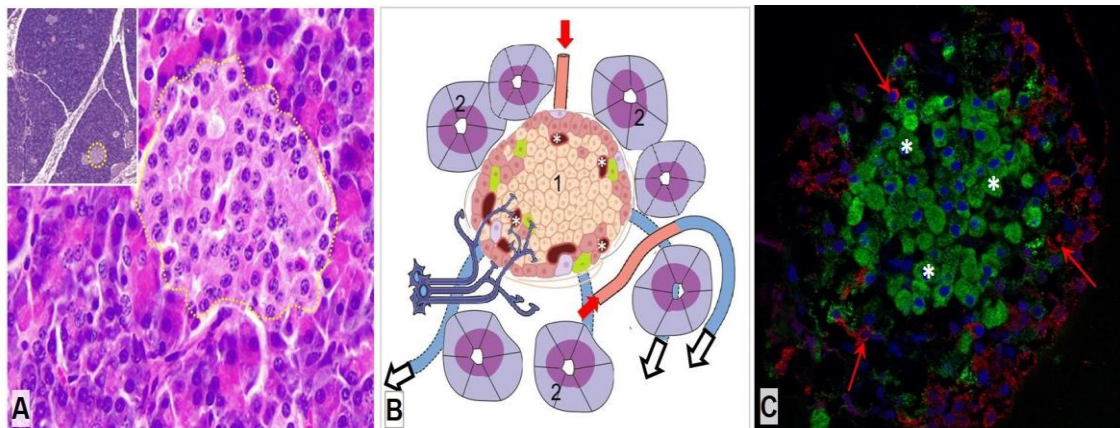


Figura 21. Islotes pancreáticos. A. Línea discontinua: límite entre un islote pancreático y los acinos circundantes. Recuadro: imagen panorámica del páncreas, islote encerrado en círculo. B: Irrigación e inervación de los islotos pancreáticos. 1: islote; 2: acinos; asteriscos: capilares sanguíneos. C: Células β (citoplasma verde, asteriscos); células α periféricas (citoplasma rojo, flechas). Inmunofluorescencia. A. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. B: Autora: MED. C. Autor: Masur (ver ref.)

⁹⁶ Insular: perteneciente o relativo a una isla (en este caso, al islote pancreático).

Las **células β** son las más abundantes y sintetizan **insulina** y **amilina**. La insulina es una proteína pequeña que se sintetiza como preproinsulina. Experimenta modificaciones postraduccionales durante su tránsito por el SEM, como escisión de péptidos y plegamientos. Dentro del RER se escinde la secuencia señal y se convierte en proinsulina. La conversión de proinsulina en insulina se inicia en el trans-Golgi y se acelera en los gránulos de secreción; este proceso depende de un conjunto de peptidasas y de zinc, existentes en los gránulos maduros. La cualidad cristalina de los gránulos de las células beta se debe a ese metal. La liberación de la insulina se produce en respuesta al ingreso de glucosa en las células β , lo que desencadena una serie de eventos que producen la exocitosis de los gránulos almacenados (**Fig. 22**). Esta señal se produce cuando la glucemia asciende por sobre un valor umbral que no es uniforme entre las especies. Cuanto más alta y sostenida es la glucemia, mayores son la liberación de insulina almacenada y su síntesis *de novo*. Señales hormonales como la adrenalina, la noradrenalina y el péptido inhibidor gástrico de origen intestinal (o péptido insulinotrófico) regulan la secreción de insulina. En sus células blanco (principalmente hepatocitos, fibras musculares estriadas esqueléticas y cardíacas, fibroblastos y adipocitos) la unión insulina-receptor incrementa el transporte de glucosa desde el LEC hacia el citosol, mediante difusión facilitada, y su utilización en vías metabólicas. La insulina induce la síntesis de enzimas que favorecen reacciones anabólicas: en los hepatocitos y células musculares esqueléticas, la glucosa se utiliza para la síntesis de glucógeno; y en adipocitos, para la de triacilglicéridos. Como consecuencia de su acción, desciende la glucemia (es una hormona hipoglucemiante).

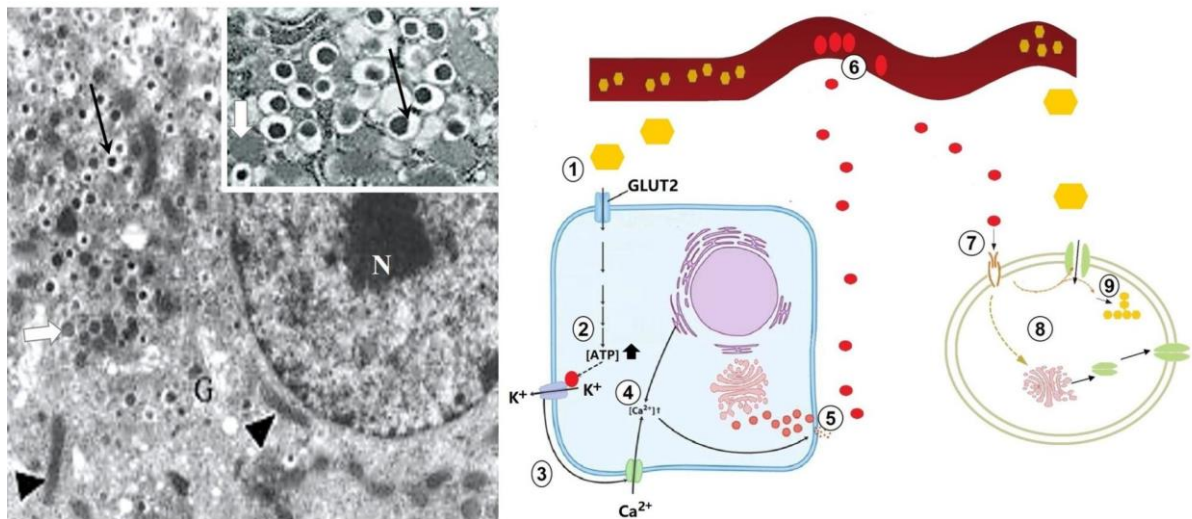


Figura 22. A. Foto, Microscopía electrónica de transmisión. Sector de célula β . Flechas gruesas: gránulos inmaduros; flechas delgadas: gránulos maduros con contenido cristalino; puntas de flecha: mitocondrias. B. Esquema. Izquierda: célula β , derecha: célula blanco de la insulina (INSL). Hexágonos: glucosa. Círculos: INSL. 1: ingreso de glucosa en la célula β mediante un transportador independiente de INSL (GLUT2); 2: aumento de la relación ATP/ADP, cierre de canales de K^+ sensibles a ATP; 3: despolarización de la membrana plasmática; 4: apertura de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje; 5: exocitosis calcio dependiente de gránulos secretores de INSL; 6: circulación de INSL; 7: unión insulina-receptor en célula blanco; 8: translocación del transportador de glucosa GLUT4 (dependiente de INSL) hacia la membrana plasmática; 9: estímulo de la glucogenogénesis. A: Abdul-Hamid y M., Moustafa. B: MED (ver ref.).

La **amilina** es un polipéptido cosecretado con la insulina en una proporción de 20 a 1 (insulina-amilina); inhibe el vaciado gástrico y estimula el centro de saciedad en el hipotálamo, entre otras funciones. Las dietas altas en carbohidratos determinan una elevación de la síntesis de amilina, que puede agregarse en forma de fibrillas en el citoplasma de la célula β y resultar tóxica para ella; incluso desencadenaría su muerte por apoptosis.

La neogénesis posnatal de células β , es decir, su origen a partir de células no endocrinas, es controvertida. Durante largo tiempo se sostuvo que las células endocrinas originadas en la etapa posnatal provenían de una célula madre/progenitora ubicada en los conductos del componente exocrino. En efecto, una pequeña proporción de células β aisladas o en pequeños grupos se originan en cercanía de los conductos, pero su contribución al incremento de la masa de células β es menor; la mayor parte de las nuevas células β se producen por su propia división. La división celular es estimulada por glucosa, STH, prolactina y factores de crecimiento en circunstancias de mayor demanda metabólica, como durante la preñez. El incremento de la demanda de insulina en esta condición es compensado por la expansión de la masa de células β ; si esto no ocurre, se desarrolla diabetes gestacional. En condiciones patológicas como la inflamación pancreática puede ocurrir, aunque raramente, transdiferenciación de células acinares a endocrinas.

En la especie humana se han descubierto distintas subpoblaciones de células β con distinto patrón de secreción de insulina, hallazgo relevante en el estudio de la **diabetes mellitus (DM)**. La DM es un grupo de disfunciones caracterizadas por hiperglucemia que resultan, generalmente, de la secreción inadecuada o insuficiente de insulina, o de insulinoresistencia⁹⁷. La DM tipo 1 es un desorden autoinmune que lleva a la muerte de las células β . Este tipo de DM es frecuentemente diagnosticada en los perros. La DM tipo 2 es un desorden en la regulación de la glucemia, más frecuente en los gatos, debido a la combinación entre disfunción de células β e insulinoresistencia. En ciertas situaciones (gestación, diestro) puede desarrollarse una diabetes transitoria.

Las **células α** secretan glucagón, una hormona peptídica que se almacena en gránulos secretorios. La principal señal para su exocitosis es la hipoglucemia, pero su liberación también se encuentra bajo control de otras hormonas, como STH, cortisol, adrenalina, noradrenalina y de la concentración sérica de arginina y alanina. No existe consenso acerca del mecanismo por el cual la hipoglucemia induce liberación de glucagón; modelos actuales proponen que la baja concentración de glucosa citosólica promueve la despolarización de la membrana plasmática, activación consecuente de canales de Na^+ dependientes de voltaje, ingreso de Ca^{++} y exocitosis de gránulos de secreción.

La mayor parte del glucagón circulante es extrapancreático (secretado por células del tracto gastrointestinal y del cerebro). Como resultado de la interacción del glucagón con sus receptores

⁹⁷ Se denomina de esta manera a la incapacidad, por parte de las células blanco de la insulina, de desencadenar el conjunto de respuestas que redundan en descenso de la glucemia. Esta falta de respuesta a la insulina puede obedecer a la disminución de la expresión de su receptor en la membrana de las células blanco, a defectos en su activación o a alteraciones en la transducción de la señal.

en el hígado y músculo esquelético, se desencadenan la glucogenólisis y la gluconeogénesis. Consecuentemente, aumenta la glucemia (es una hormona hiperglucemiante). Tradicionalmente se ha considerado al glucagón solo como una hormona contra regulatoria con respecto a la insulina; sin embargo, el modelo actual de explicación postula que el glucagón realiza contribuciones significativas a la secreción de insulina estimulada por glucosa.

Las **células δ** sintetizan principalmente **somatostatina** y **gastrina** en respuesta a diferentes señales. Durante el ayuno por ejemplo, la secreción estomacal de ghrelina estimula la secreción de somatostatina insular. De manera autocrina, la somatostatina inhibe su propia liberación; por la vía paracrina inhibe la liberación de insulina y glucagón. La somatostatina también inhibe la actividad secretoria de otras células pancreáticas (acinares y centroacinares), de células parietales gástricas, enteroendocrinas, entre otras. La somatostatina extra pancreática (hipotalámica) inhibe la liberación de STH y TSH hipofisarias. Las **células F o PP** son escasas, sintetizan el **polipéptido pancreático** que inhibe la liberación de somatostatina. A principios del siglo XXI se identificó un quinto tipo celular, que secreta **ghrelina**, en los islotes pancreáticos de la especie humana; poco después se las denominó **células ϵ** . Se han descrito en la especie humana, en ratas y ratones y son más abundantes en la etapa prenatal y neonatal que en individuos adultos. La ghrelina posee funciones endocrinas, por ejemplo actúa en el hipotálamo, lo que lleva al aumento de la ingesta de alimentos (su función es opuesta a la de la leptina de los adipocitos). Esta hormona reduce el flujo sanguíneo hacia los islotes durante periodos de ayuno y se postula que podría tener actividad paracrina inhibitoria sobre la liberación de insulina por parte de las células β . Además de la glucemia, la actividad del islote pancreático es regulada por otras señales (autocrinas, paracrinas, endocrinas, nerviosas y nutricionales -como la concentración de aminoácidos y triacilglicéridos en la sangre). Las células insulares también secretan neurotransmisores que señalizan de manera local e independiente del tejido nervioso.

Testículos

En las gónadas masculinas, los **testículos**, existen grupos celulares endocrinos. En este órgano existen estructuras llamadas túbulos seminíferos, donde ocurre la espermatogénesis. Las **células de Sertoli** se encuentran en los túbulos entre las células que originan a los espermatozoides. En el tejido conectivo que rodea los túbulos seminíferos, compartimiento denominado intersticio testicular, se encuentran las **células intersticiales o de Leydig**. Ambas son secretoras de hormonas. La hormona hipofisaria FSH estimula la producción de **estrógenos** en las células de Sertoli; la LH induce la secreción de andrógenos como la **testosterona** en las células de Leydig. La testosterona es secretada hacia la sangre, en los capilares que se encuentran adyacentes a las células de Leydig (vía endocrina). Es una hormona necesaria en el desarrollo embrionario, la maduración sexual y la función reproductiva. Las células de Sertoli secretan varias sustancias, entre ellas la hormona peptídica **inhibina**, que tiene acción inhibitoria de la secreción de FSH hipofisaria. También secretan la **proteína fijadora de andrógenos (ABP)**, que se une a

la testosterona, la que ingresa en las células de Sertoli donde es convertida en estrógenos (vía paracrina). Los estrógenos son necesarios para la espermatogénesis (**Fig. 23A**).

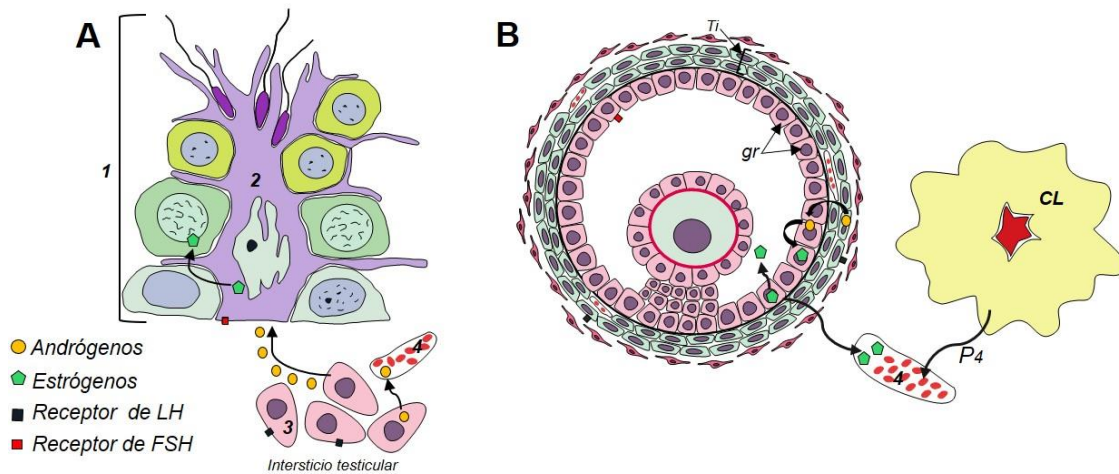


Figura 23. Esquema, secreción de hormonas en las gónadas. A. Testículo. B. Ovario. 1: epitelio del túbulo seminífero; 2: célula de Sertoli; 3: células de Leydig; 4: vasos sanguíneos; Ti: teca interna; gr: células de la granulosa; CL: cuerpo lúteo; P4: progesterona. Autora: GGC (ver ref.).

Ovarios

Las gónadas femeninas, los **ovarios**, poseen folículos ováricos en su corteza, donde maduran los ovocitos. Las **células de la granulosa** forman la pared del folículo; secretan principalmente **estrógenos** e **inhibina**. Las células del estroma ovárico adyacentes al folículo se diferencian a **células de la teca interna**; en respuesta a la LH hipofisaria producen **andrógenos** que ingresan a las células de la granulosa. Allí, son transformados a estrógenos en respuesta a la FSH hipofisaria. Los estrógenos actúan de manera paracrina, favoreciendo el desarrollo folicular, y vía endocrina, induciendo la secreción de gonadotrofinas en la hipófisis (**Fig. 23B**). Además, estimulan el crecimiento y desarrollo de los órganos reproductores de la hembra. La LH induce la ovulación y, posteriormente, la formación del **cuerpo lúteo** a partir de las células de la granulosa y las células de la teca interna. El cuerpo lúteo secreta **progesterona** e **inhibina**. La progesterona prepara al útero para una eventual gestación y es esencial en su mantenimiento; además inhibe la secreción de gonadotrofinas. En algunas especies, como la gata y la perra, las células de la pared de folículos que experimentan regresión (atresia) se diferencian a **células intersticiales**, también esteroideogénicas.

Placenta

La placenta es un órgano característico de los mamíferos euterios, pero también se desarrolla en otros grupos de animales vivíparos. Resulta de la aposición de tejidos fetales y parentales

(usualmente maternos) y es transitoria, ya que solo existe durante el desarrollo prenatal del individuo. Tiene diversas funciones; además de ser un órgano donde ocurren importantes intercambios fisiológicos (por ejemplo, provee nutrientes y oxígeno al embrión/feto), una población celular de la placenta, las **células del trofoblasto**, secreta hormonas. La actividad endocrina del trofoblasto y el tipo de hormona secretada varían según la especie. En la yegua, por ejemplo, secreta **gonadotrofina coriónica**, que mantiene la viabilidad del cuerpo lúteo y la esteroidogénesis durante gran parte de la gestación. En las hembras de las especies domésticas, excepto en la perra, la **progesterona** necesaria para mantener la gestación proviene inicialmente del cuerpo lúteo y luego de la placenta. En la perra, en cambio, la progesterona proviene exclusivamente del cuerpo lúteo. Los **estrógenos** son otro tipo de hormonas esteroideas secretadas por las células trofoblásticas y su secreción aumenta hacia el final de la gestación. La **relaxina** es una hormona proteica producida por la placenta de perras, gatas, cerdas y yeguas. Prepara los tejidos blandos del canal pélvico para el paso del feto en el momento del nacimiento y posee acción sinérgica con la progesterona. En rumiantes las células del trofoblasto secretan **lactógenos**, con efectos somatotrópicos (similares a los de la GH) y lactogénicos (relacionados con la preparación para la lactancia). En las gatas se ha identificado la hormona **prolactina** en otra población de células placentarias. La placenta también produce diversas moléculas señalizadoras que actúan, vía paracrina, en la regulación de la actividad metabólica, el crecimiento y los cambios estructurales.

Células endocrinas aisladas

Sistema neuroendocrino difuso

Con el nombre de sistema neuroendocrino difuso (**SNED**) se engloba, principalmente, al conjunto de células de secreción endocrina dispersas entre otras células epiteliales no endocrinas (**Fig. 24**). Estas células se diferencian a partir de células basales (en tejidos epiteliales pseudoestratificados del sistema respiratorio) o de células madre (en las glándulas del estómago y del intestino) y son más abundantes en fetos y neonatos. Algunas poblaciones retienen el potencial proliferativo. La mayoría son piramidales y no llegan a la superficie del epitelio (cerradas), otras son cilíndricas y alcanzan la superficie del epitelio (abiertas); todas están unidas a la lámina basal. Pueden secretar hormonas peptídicas o aminas biógenas (adrenalina, noradrenalina, serotonina). Poseen gránulos secretorios en la región basal del citoplasma, cuyos productos liberan de manera regulada hacia la lámina propia donde alcanzan los vasos sanguíneos o actúan de manera paracrina. Actualmente se considera que muchas de las células del SNED pueden secretar más de una sustancia, e inclusive que dentro de cada gránulo coexisten distintas sustancias.

Algunas de las hormonas secretadas en el estómago y el intestino actúan sobre la motilidad y la actividad secretora exocrina del tracto gastrointestinal (serotonina, gastrina, motilina), otras tienen sus células blanco en otros órganos del sistema, como el páncreas (secretina, péptido

inhibidor gástrico) o la vesícula biliar (colecistocinina), o en órganos más distantes, como la hipófisis y el hipotálamo (ghrelina). En el epitelio que reviste la mucosa en distintas localizaciones del sistema digestivo y respiratorio, las células neuroendocrinas participan en la regulación de la secreción de las células caliciformes, del calibre de las vías aéreas o de los vasos sanguíneos. Frecuentemente se disponen en grupos o **cuerpos neuroepiteliales** (grupos inervados).

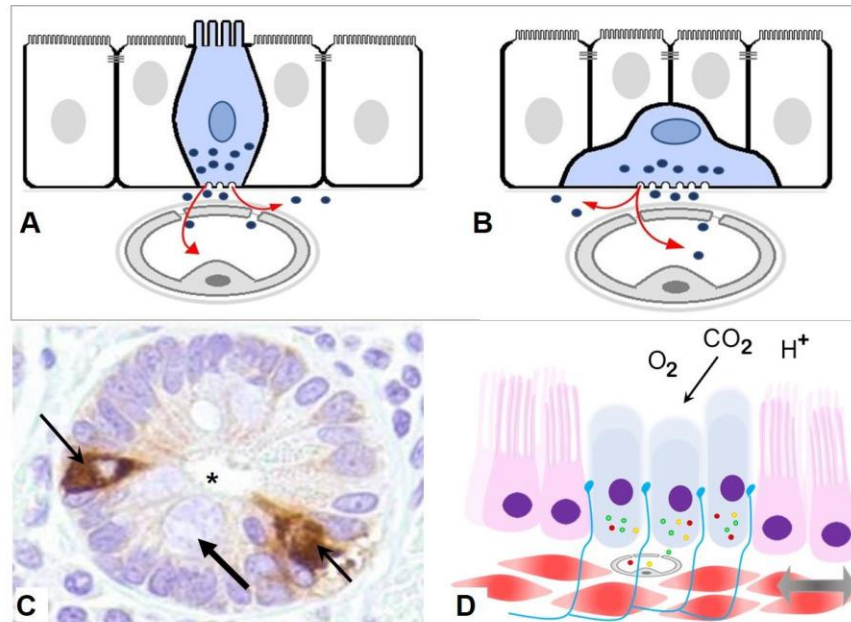


Figura 24. A. Célula neuroendocrina abierta, entre otras células epiteliales. B. Célula cerrada. A y B: Exocitosis de los gránulos hacia capilares sanguíneos. C. Corte transversal, glándula intestinal. Asterisco: luz; flechas delgadas: células neuroendocrinas, cromogranina A marcada mediante inmunohistoquímica; flecha gruesa: célula caliciforme. D. Cuerpo neuroepitelial en un bronquiolo, bajo la influencia de nervios aferentes, concentración de gases y contracción muscular. A, B, D: MED. C: modificada a a partir de Gaoa, L. (ver ref.)

A lo largo de siglos de investigación varias de estas células se han agrupado y denominado según quienes las describieron (por ejemplo, células de Kulchitsky), según algunas características descriptivas (células claras, basogranulares), o características específicas tintoriales. Por ejemplo, a las poblaciones que se impregnan con metales se las llama cromafines (sales de cromo), y argentafines o argirófilas si resultan impregnadas con plata, mediante distintas técnicas para su precipitación. Muchas de ellas consumen gran cantidad de precursores de aminas y poseen alto contenido de la descarboxilasa que convierte esos precursores en aminas, y por ello se las llamó células APUD. Sin embargo, la correspondencia entre los conceptos de SNED y APUD no es absoluta. Actualmente se consideran parte de este sistema a aquellas células que: 1) sintetizan un neurotransmisor, neuromodulador u hormona neuropeptídica, 2) posean productos secretorios contenidos en gránulos que se exociten en respuesta a estímulo neural, a partir de terminaciones nerviosas en contacto con el epitelio del que forman parte, 3) carezcan de axones, no establezcan sinapsis; 4) expresen marcadores característicos. Si bien expresan algunos marcadores neurales en común, como la cromogranina A (CGA), en las últimas décadas

se ha descubierto que tales moléculas no son exclusivas de estas células. La CGA está involucrada en funciones intracelulares, como se mencionó en el apartado “Médula adrenal”. La CGA es empaquetada en vesículas de secreción que contienen, además, péptidos derivados de ella por escisión (PD). Una vez exocitadas, tanto CGA como y sus PD participan en la regulación paracrina de la motilidad y secreción del intestino, así como en la homeostasis de las poblaciones celulares de la mucosa entérica. Varias de las funciones reguladas por los PD requieren la presencia de cromogranina. Parte de la CGA liberada por las células del SNED alcanza los vasos sanguíneos y constituye una pequeña proporción de la fracción circulante de esta proteína, en tanto que la mayor parte de ella es de origen adrenal. La CGA circulante influye en la actividad de los sistemas nervioso, circulatorio e inmune

Otras células endocrinas aisladas

Los **miocardiocitos** secretan varios péptidos que en conjunto se denominan cardiomiocinas. Un tipo de cardiomiocinas lo constituyen los péptidos natriuréticos. Entre ellos, el **péptido natriurético atrial** (PNA) es liberado desde miocardiocitos atriales en respuesta, principal pero no exclusivamente, a la distensión producida en la aurícula en situaciones de hipertensión. Péptidos similares se liberan también desde células endoteliales y neuronas del SNC. El PNA actúa en el hipotálamo, los miocitos lisos de los vasos sanguíneos y los túbulos renales, entre otros blancos. Su acción es hipotensiva; la logra mediante la inducción del aumento de la diuresis en general (y natriuresis en particular), la disminución de la secreción de aldosterona y de ADH, y de la ingesta de agua, y la dilatación vascular.

Los **adipocitos** secretan variadas adipocinas. Entre ellas, la **leptina** que actúa sobre el hipotálamo y regula la ingesta de alimento al generar sensación de saciedad. Además, influye en la secreción de insulina (disminuyéndola), aumenta la presión arterial y regula células inmunes.

Referencias

- Andoniadou, C. L., Matsushima, D., Mousavy Gharavy, S., Signore, M., Mackintosh, A., Schaeffer, M., Gaston-Massuet, C., Mollard, P., Jacques, T., Le Tissier, P., Dattani, M., Pevny, L. y Martinez-Barbera, J. (2013) Sox2⁺ stem/progenitor cells in the adult mouse pituitary support organ homeostasis and have tumor-inducing potential, *Cell Stem Cell*, 13(4), pp. 433–445. DOI: 10.1016/j.stem.2013.07.004.
- Antonio-Villa, N. E. y Vargas Vázquez, A. (2019). *Alexánderon: Fisiología de los sistemas endocrinos y digestivos*. México, D.F: Manual Moderno.
- Aughey E. y Frye F.L. (2001). *Comparative Veterinary Histology with Clinical Correlates*. Londres: Manson Publishing Ltd.

- Ball, C.M. y Featherstone, P.J. (2017) The early history of adrenaline, *Anaesthesia and Intensive Care*, 45(3), pp. 279–281. DOI: 10.1177/0310057X1704500301.
- Banks, W.J. (1993). *Applied Veterinary Histology*. 3^{ra} ed. Missouri: Mosby Inc.
- Brüel, A., Christesen, E., Trantum-Jensen, J., Qvortrup, K. y Geneser, F. (2015). *Geneser Histología*. 4^{ta} ed. México, D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Dyce, K., Sack, W. y Wensing, C. (2010). *Anatomía Veterinaria*. 4^{ta} ed. Bogotá: Manual Moderno.
- Day, R. y Salzet, M. (2002) The neuroendocrine phenotype, cellular plasticity, and the search for genetic switches: Redefining the diffuse neuroendocrine system, *Neuroendocrinology Letters*, 23(5–6), pp. 447–451.
- Denef C. (2008) Paracrinicity: The Story of 30 Years of Cellular Pituitary Crosstalk, *Journal of Neuroendocrinology*, 20, pp. 1–70. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2007.01616.x
- Devnath, S. e Inoue, K. (2008) An insight to pituitary folliculo-stellate cells, *Journal of Neuroendocrinology*, 20(6), pp. 687–691. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2008.01716.x.
- Dintzis, S. y Liggitt, D. (2012). Pancreas. En: *Comparative Anatomy and Histology. A Mouse and Human Atlas (Expert Consult)*. San Diego: Academic Press.
- Djazouli Alim, F. Z., Lebaili, N. y Mahy, N. (2014) Seasonal plasticity of the pituitary pars intermedia of the one-humped camel (*Camelus dromedarius*), *Tissue and Cell*, 46(1), pp. 40–53. DOI: 10.1016/j.tice.2013.11.001.
- Dorrell, C., Schug, J., Canaday, P., Russ, H., Tarlow, B., Grompe, M., Horton, T., Hebrok, M., Streeter, P., Kaestner, K. y Grompe, M. (2016) Human islets contain four distinct subtypes of beta cells, *Nature Communications*, 7:11756. DOI: 10.1038/ncomms11756.
- Drott, C., Franzén, P. y Carlsson, P. (2019) Ghrelin in rat pancreatic islets decreases islet blood flow, *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 317, pp. E139–E146. DOI: 10.1152/ajpendo.00004.2019.
- Eissa, N., Hussein, H., Hendy, G., Bernstein, C.N. y Ghia, J. (2018) Chromogranin-A and its derived peptides and their pharmacological effects during intestinal inflammation, *Biochemical Pharmacology*, 152, pp. 315–326. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.04.009.
- Eroschenko, V. P. (2017). *Atlas of Histology with Functional Correlations*. 13^{ra} ed. Filadelfia: Wolters Kluwer.
- Erráez-Jaramillo, P, J., y Ortiz-Hidalgo, C. (2020). Anatomía microscópica de las glándulas paratiroides normales. Principios generales para residentes de endocrinología y patología, con una breve nota histórica, *Revista Mexicana de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición*, 7, pp. 43-53 DOI: 10.24875/RME.19001955.
- Ettrup, K. S., Sørensen, J. C. y Bjarkam, C. R. (2010) The anatomy of the Göttingen minipig hypothalamus, *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 39(3), pp. 151–165. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2009.12.004.
- Eurell, J. A. y Frappier, B. L. (2006). *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. 6^{ta} ed. Iowa: Blackwell Publishing.

- Fernández-Santos, J. M., Utrilla, J. C., Vázquez-Román, V., Villar-Rodríguez, J. L., Gutiérrez-Avilés, L., y Martín-Lacave, I. (2019) primary cilium in the human thyrocyte: changes in frequency and length in relation to the functional pathology of the thyroid gland, *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 29(4), pp. 595–606.
DOI: 10.1089/thy.2018.0401.
- Furlan, A., Dyachuk, V., Kastriti, M.E., Calvo-Enrique, L., Abdo, H., Hadjab, S., Chontorotzea, T., Akkuratova, N., Usoskin, D., Kamenev, D., Petersen, J., Sunadome, K., Memic, F., Marklund, U., Fried, K., Topilko, P., Lallemand, F., Kharchenko, P.V., Ernfors, P. y Adameyko, I. (2017) Multipotent peripheral glial cells generate neuroendocrine cells of the adrenal medulla, *Science*, 357(6346):eaal3753. DOI: 10.1126/science.aal3753.
- Gilor, C. Niessen, S. J., Farrow, E. y Di Bartola, S. P. (2016) What's in a Name? Classification of diabetes mellitus in veterinary medicine and why it matters, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(4), pp. 927–940. DOI: 10.1111/jvim.14357.
- Gartner, L. P. (2017). *Textbook of Histology*. 4^{ta} ed. Filadelfia: Elsevier.
- Gilbert, S. F y Barresi, M. J. F. (2016). *Developmental Biology*. 11^{va} ed. Sunderland: Sinauer Associates.
- Gray, S., Niu, J., Zhang, A., Svendsen, B., Campbell, J., D'Alessio, D. y Tong, J. (2019) Intra-islet ghrelin signaling does not regulate insulin secretion from adult mice, *Diabetes*, 68, pp. 1794-1805.
- Gregerson, K. A. (2006) Prolactin: Structure, function, and regulation of secretion, *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*, 80(4), pp. 1703–1726.
DOI: 10.1016/B978-012515400-0/50037-3.
- Hernandez, R., Barbeito, C. y Diessler M. (2019) Immunohistochemical detection of prolactin and prolactin receptor in canine and feline placentae. *Placenta*, 83, e71-e73,
DOI: 10.1016/j.placenta.2019.06.229.
- Ilie, L. R. (2020). *Introduction to Endocrinology*. Cham: Springer Nature Switzerland.
- Inoue, K., Mogi, C., Ogawa, S., Tomida, M. y Miyai. (2002) Are folliculo-stellate cells in the anterior pituitary gland supportive cells or organ-specific stem cells? *Archives of Physiology and Biochemistry*, 110(1–2), pp. 50–53. DOI: 10.1076/apab.110.1.50.911.
- Johansson, E., Andersson, L., Örnros, J., Carlsson, T., Ingeson-Carlsson, C., Liang, S., Dahlberg, J., Jansson, S., Parrillo, L., Zoppoli, P., Barila, G. O., Altschuler, D. L., Padula, D., Lickert, H., Fagman, H., y Nilsson, M. (2015) Revising the embryonic origin of thyroid C cells in mice and humans, *Development*, 142(20), pp. 3519–3528. DOI: 10.1242/dev.126581.
- Jornot, L., Lacroix, J. S. y Rochat, T. (2008) Neuroendocrine cells of nasal mucosa are a cellular source of brain-derived neurotrophic factor, *European Respiratory Journal*, 32(3), pp. 769–774. DOI: 10.1183/09031936.00051608.
- Junqueira, L.C., y J. Carneiro, (2015). *Histología Básica. Texto y atlas*. 12^{ma} ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Kameda, Y. (2019) Follicular cell lineage in persistent ultimobranchial remnants of mammals, *Cell and tissue research*, 376(1), pp. 1–18. DOI: 10.1007/s00441-018-02982-9.

- Kierszenbaum, A. L. y Tres, L. L. (2016). *Histology and Cell Biology, An Introduction to Pathology*. 4^{ta}ed. Elsevier Health Sciences.
- Klein, B. G. (2014). *Cunningham. Fisiología Veterinaria*. Barcelona: Elsevier.
- König, H. E y Liebich, H. G. (2020). *Veterinary Anatomy of Domestic Animals*. 3^{ra} ed. Munich: Schattauer.
- Kopp, J.L, Grompe, M. y Sander, M (2016) Stem cells versus plasticity in liver and pancreas regeneration, *Nature Cell Biology*, 18 (3), pp. 238-245. DOI: 10.1038/ncb3309.
- Larkin, S., Ansorge, O., Feingold, K., Anawalt, B., Boyce, A., Chrousos, G., Herder, W., Dungan, K., Grossman, A., Hershman, J., Hofland, J., Kaltsas, G., Koch, G., Kopp, P., Korbonits, M., McLachlan, R., Morley, J., New, M., Purnell, J., Singer, F., Stratakis, C., Trence, D. y Wilson, D. (eds.) *Development And Microscopic Anatomy Of The Pituitary Gland*. En: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–2017.
- Lee, J., Yi, S., Chang, J. Y., Kim, J. T., Sul, H. J., Park, K. C., Zhu, X., Cheng, S. Y., Kero, J., Kim, J., y Shong, M. (2019) Loss of Primary Cilia Results in the Development of Cancer in the Murine Thyroid Gland, *Molecules and cells*, 42(2), pp. 113–122. DOI: 10.14348/molcells.2018.0430.
- Liles, S. R., Linder, K. E., Cain, B., y Pease, A. P. (2010) Ultrasonography of histologically normal parathyroid glands and thyroid lobules in normocalcemic dogs, *Veterinary Radiology & Ultrasound: the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 51(4), pp. 447–452. DOI: 10.1111/j.1740-8261.2010.01686.x.
- Medina, S. y Moreno-Gomez, F. (2017) ¿Cresta Neural o Endodermo? Conceptos divergentes sobre el origen embrionario de las células C de la tiroides, *Salutem Scientia Spiritus*, 3(2), pp. 50-58.
- Mescher, A. L. (2010). *Junqueira's Basic Histology*. 12^{va} ed. Nueva York: McGraw-Hill.
- Modlin, I. M. (2007) Evolution of the diffuse neuroendocrine system - Clear cells and cloudy origins, *Neuroendocrinology*, 84(2), pp. 69–82. DOI: 10.1159/000096997.
- Nielsen, J (2016) Beta cell adaptation in pregnancy: a tribute to Claes Hellerström, *Uppsala Journal of Medical Sciences*, 121:2, pp. 151-154. DOI: 10.3109/03009734.2016.1165776.
- Noguchi, G. y Huising, M. (2019) Integrating the inputs that shape pancreatic islet hormone release, *Nature Metabolism*, 1(12), pp. 1189–1201. DOI:10.1038/s42255-019-0148-2.
- Pawlina, W. (2015). *Ross-Histología texto y atlas. Correlación con Biología Molecular y Celular*. 7^{ma} ed. Barcelona: Wolters Kluwer.
- Pihlajoki, M., Dörner, J., Cochran, R. S., Heikinheimo, M. y Wilson, D. B. (2015) Adrenocortical zonation, renewal, and remodeling, *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 5;6:27. DOI: 10.3389/fendo.2015.00027.
- Pillay, K. y Govender, P. (2013) Amylin uncovered: a review on the polypeptide responsible for type II diabetes, *BioMed Research International*. DOI: 10.1155/2013/826706.
- Rizzoti, K. y Lovell-Badge, R. (2005) Early development of the pituitary gland: Induction and shaping of Rathke's pouch, *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 6(3), pp. 161–172. DOI: 10.1007/s11154-005-3047-7.

- Rosai, J. (2011) The origin of neuroendocrine tumors and the neural crest saga, *Modern Pathology*, 24, pp. S53–S57. DOI: 10.1038/modpathol.2010.166.
- Sieśkiewicz, A. Olszewska, M., Olszewska, E., Garbowicz, M., Trojan, S., Chyczewski, L. y Rogowski, M. (2007) Neuroendocrine cells in the nasal mucosa - Preliminary report, *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 45(2), pp. 123–127.
- Soliman, S. M., Mazher, K., Moawad, U., y Hassan, R. (2019) histochemical, immunohistochemical and ultrastructural identification and characterization of neurosecretory cells of pineal gland, *Asian Journal of Biological Sciences*, 12(4), pp. 702–710. DOI: 10.3923/ajbs.2019.702.710.
- Songtao, Q., Yuntao, L., Jun, P., Chuanping, H. y Xiaofeng, S. (2009) Membranous layers of the pituitary gland: histological anatomic study and related clinical issues, *Neurosurgery*, 64(3 Suppl):ons1-9; discussion ons9-10. DOI: 10.1227/01.NEU.0000327688.76833.F7.
- Tan, D., Xu, B., Zhou, X. y Reiter, R. (2018) Pineal calcification, melatonin production, aging, associated health consequences and rejuvenation of the pineal gland, *Molecules*, 23(2). DOI: 10.3390/molecules23020301.
- Tata, J. R. (2005) One hundred years of hormones, *EMBO Reports*. 6(6):490-6. DOI: 10.1038/sj.embor.7400444.
- Utrilla, J. C., Gordillo-Martínez, F., Gómez-Pascual, A., Fernández-Santos, J. M., Garnacho, C., Vázquez-Román, V., Morillo-Bernal, J., García-Marín, R., Jiménez-García, A., y Martín-Lacave, I. (2015) Comparative study of the primary cilia in thyrocytes of adult mammals. *Journal of Anatomy*, 227(4), pp. 550–560. DOI: 10.1111/joa.12360.
- Vila-Porcile, E. (1972). Le réseau des cellules folliculo-stellaires et les follicules de l'adénohypophyse du rat (pars distalis) [The network of the folliculo-stellate cells and the follicles of the adenohypophysis in the rat (pars distalis)], *Zeitschrift Für Zellforschung Und Mikroskopische Anatomie*, 129(3), pp. 328-69.
- Vinson, G. P. (2016) Functional Zonation of the Adult Mammalian Adrenal Cortex, *Frontiers Neuroscience*, 15;10:238. DOI: 10.3389/fnins.2016.00238.
- Xing, Y., Lerario, A. M., Rainey, W. y Hammer, G. D. (2015) Development of adrenal cortex zonation, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 44(2):243-74. DOI: 10.1016/j.ecl.2015.02.001.
- Welsch, U. (2008) *Sobotta Histología. Atlas digital*. 2^{da} ed. Madrid: Médica Panamericana.
- Wilkinson, M. e Imran, S. A. (eds.) (2019). Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Cortex Axis. En *Clinical Neuroendocrinology. An Introduction*. Cambridge: Cambridge University Press.

Referencias de figuras

Figuras 1, 19, 20 y esquema en figura 17. Autora: Dra. Mariana Andrea Woudwyk, FCV-UNLP. 1, 19, a partir de esquema de Biorender (<https://biorender.com>), figura 20 a partir de esquemas (URL: <https://shortest.link/eVI>, Sunshineconnelly at English Wikibooks, Licencia CC-BY 3.0;

<https://shortest.link/eVt>, OpenStax College, Licencia CC-BY 3.0 y <https://shortest.link/eVr>, Tilifa Ocaufa, Licencia CC0) figura 17 a partir de esquemas (URL: <https://shortest.link/eVt>, OpenStax College, via Wikimedia Commons, Licencia CC-BY 3.0 y <https://shortest.link/eVr>, Tilifa Ocaufa, via Wikimedia Commons, Licencia CC0).

Figura 2. A. Autor (fotógrafo) Michael Frank, espécimen del Royal Veterinary College, Londres, RU. Licencia CC BY-NC 4.0. URL: t.ly/NdSz. B. Modificada a partir del esquema cortesía del Prof. Gustavo Zuccolilli, FCV, UNLP. En: Zuccolilli, G. (2002). *Neurobiología Básica. Conceptos para medicina Veterinaria*. La Plata: EDULP.

Figura 3. Modificado a partir de: OpenStax College, Universidad Rice, Houston, EE. UU. Licencia CC-BY 4.0. URL: t.ly/HA8A.

Figuras 4, 5, 7, 9 y esquemas en figuras 12, 21, 22 y 24. Autora: Dra. Mónica E. Diessler (MED).

Figura 6. B (recuadro): modificada a partir de esquema cortesía de la Dra. Evelyn Vila-Porcile. En: Vila-Porcile, E. (1972) Le réseau des cellules folliculo-stellaires et les follicules de l'adénohypophyse du rat (Pars distalis). *Zeitschrift für Zellforschung und mikroskopische Anatomie*, 129, pp. 328–369. D: Larkin, S y Ansorge, O (2017) Development and Microscopic Anatomy Of The Pituitary Gland. Licencia CC-BY-NC-ND 2.0. URL: t.ly/XRi6.

Figura 8. A: Modificada a partir de esquema cortesía de los Prof. Michael Wilkinson y Ali Imran. Universidad Dalhousie, Nueva Escocia, Canadá. En: Wilkinson, M. e Imran, A. (2018). *Clinical Neuroendocrinology. An Introduction*. Cambridge University Press. ISBN (en línea): 9781108149938. B: Tomado de Rizzoti, K., Lovell-Badge, R (2017) Pivotal role of median eminence tanycytes for hypothalamic function and neurogenesis, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 445, pp. 7-13. DOI: 10.1016/j.mce.2016.08.020. Licencia CC-BY-NC-ND 4.0.

Figuras 10, 15, 18 y microfotografías en figuras 6, 11 (A-B), 12, 13, 17, 21. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Figura 11. C. Larkin, S y Ansorge, O (2017) Development and microscopic anatomy of the pituitary gland. Licencia CC-BY-NC-ND 2.0. URL: t.ly/XRi6.

Figuras 14, 16, 23 y esquemas en figura 13. Autora: Méd. Vet. Gimena Gomez Castro, FCV-UNLP (figura 14 a partir de esquema de Biorender).

Figura 21. C. Autor: Masur. En URL: t.ly/LLWN. Licencia CC BY-SA 3.0.

Figura 22. A. Abdul-Hamid, M. y Moustafa, N (2013) Protective effect of curcumin on histopathology and ultra-structure of pancreas in the alloxan treated rats for induction of diabetes, *The Journal of Basic & Applied Zoology*, 66 (4), pp. 169-179. 10.1016/j.jobaz.2013.07.003. Licencia: CC BY-NC-ND 3.0.

Figura 24. C. Modificada a partir de: Gaoa, L., Lipkaa, S., Hurtado-Cordovia, J., Avezbakiyevb, B., Zurettic, A., Rizvond, K. y Mustacchiad, P. (2012) Synchronous Duodenal Carcinoid and Adenocarcinoma of the Colon, *World Journal of Oncology*, 3(5), pp. 239-242. DOI: 10.4021/wjon554w. Licencia CC-BY-2.0.