

# 77

## CAPÍTULO

### Endocrinopatías

Las endocrinopatías constituyen un grupo amplio de enfermedades, caracterizadas por una alteración de la función hormonal. Tres tipos principales de alteraciones son las que originan estas entidades: deficiencia en la producción de una o varias hormonas (hipofunción), exceso en la producción hormonal (hiperfunción) y alteración de la respuesta de las células diana a los efectos de una hormona, que en la mayoría de los casos se vincula con una disminución de su función.

En la medida que las investigaciones han permitido conocer las estructuras, los mecanismos de acción de las hormonas y sus efectos metabólicos en los diferentes tejidos, se ha podido avanzar en el conocimiento de las endocrinopatías.

#### **Hipofunción hormonal**

La producción deficiente de una hormona puede tener como causa un trastorno genético o la destrucción del tejido de la glándula que la produce. El trastorno genético puede ocurrir por la disminución o ausencia de alguna de las enzimas que participan en su síntesis. La destrucción del tejido de la glándula que sintetiza la hormona puede ser el resultado de un tumor, una inflamación, una infección, una resección quirúrgica o una reacción autoinmune, entre otros.

Las hipofunciones hormonales pueden ser primarias, secundarias o terciarias. Las deficiencias primarias de una hormona son aquellas provocadas por un funcionamiento anormal o una destrucción de la glándula que la produce. Formando parte de este tipo de endocrinopatías se encuentran el fallo primario de la corteza suprarrenal (enfermedad de Addison) y el hipotiroidismo primario, que aparece como consecuencia de la afectación de la glándula tiroides.

Las deficiencias secundarias se originan en la adenohipófisis por causas diferentes, que implican una alteración de la liberación de una o varias de sus hormonas tróficas, como ocurre, por ejemplo, en el caso de la destrucción de la pituitaria por un tumor, lo que provoca el fallo de la tiroides, de la corteza suprarrenal o de las gónadas; las terciarias se deben a un fallo hipotalámico.

Las deficiencias primarias y secundarias pueden diagnosticarse de diferentes maneras. Una posibilidad es la determinación de los niveles séricos de la hormona deseada y de su hormona trófica, por ejemplo, la tiroxina y la TSH; el cortisol y la ACTH.

En las deficiencias primarias el nivel de la hormona se encuentra disminuido y el de la hormona trófica, extremadamente elevado, debido a los mecanismos de retroali-

mentación (capítulo 59). En las deficiencias secundarias las 2 hormonas se encuentran disminuidas. Otra posibilidad para diferenciar entre una deficiencia primaria o secundaria es mediante la determinación de la capacidad de una hormona trófica para estimular la secreción de la hormona en el tejido glandular específico. La estimulación se produce únicamente cuando la afectación es secundaria, no así cuando la lesión es primaria.

En general, los estados deficitarios se tratan mediante la administración de la hormona natural o de un análogo biológicamente activo.

## Hiperfunción hormonal

Las hiperfunciones hormonales son ocasionadas, generalmente, por un exceso en la secreción de un tumor benigno del tejido glandular (adenoma) que la produce. La síntesis de las hormonas por las células tumorales no está sujeta a los mecanismos del tejido normal que controlan la actividad secretoria. Entre estas enfermedades se encuentran los tumores de las células de los islotes pancreáticos que producen la insulina, los adenomas tiroideos que segregan la tiroxina y los adenomas de las glándulas paratiroides, que segregan la hormona paratiroidea.

Las hipersecreciones hormonales pueden ocurrir también como respuesta a un aumento de la síntesis de su hormona trófica correspondiente por la adenohipófisis. Entre éstas se encuentra la enfermedad de Cushing, que tiene como causa el exceso en la secreción de ACTH por la pituitaria, lo cual conduce a un exceso en la secreción de las hormonas esteroides por la corteza suprarrenal.

## Afectaciones de la respuesta hormonal en las células diana

Puede darse el caso de que no exista una respuesta adecuada en los tejidos diana, a pesar de existir una concentración normal, e incluso elevada, de la hormona. En esos casos, los mecanismos normales de retroalimentación tienden a elevar los niveles de esa hormona, lo cual no soluciona el problema, ya que la afectación se encuentra, precisamente, en la capacidad de la hormona para desarrollar su mecanismo regulatorio. Se han establecido numerosos mecanismos como base causal de esta afectación de la respuesta hormonal. Éstos pueden clasificarse en 3 tipos fundamentales: defectos prerreceptor, defectos a nivel del receptor y defectos postreceptor.

Los defectos prerreceptor se deben, por lo general, a la presencia de anticuerpos que inactivan a la hormona. Esto se observa fundamentalmente en el caso de pacientes tratados con hormonas, sobre todo de naturaleza peptídica, en los cuales se desencadena una respuesta inmunológica a éstas. Un ejemplo típico de esta variedad de resistencia hormonal es la que se desarrolla en pacientes que se tratan de por vida con insulina, en los cuales van a existir anticuerpos contra dicha hormona. Este trastorno condiciona que los pacientes puedan llegar a requerir dosis mucho más elevadas de insulina, que las que se necesitarían en ausencia de la respuesta inmune.

Los defectos a nivel del receptor pueden ser congénitos o adquiridos. En el cuadro 77.1 se presentan 3 categorías generales de defectos relacionados con los receptores.

En la **primera categoría**, la causa de la enfermedad son los anticuerpos dirigidos contra un receptor hormonal específico. Estos anticuerpos de la clase IgG pueden bloquear la fijación de la hormona; por ejemplo, en la **acantosis nigricans** existen anticuerpos que bloquean la fijación de la insulina al receptor y en la enfermedad de Graves, los anticuerpos contra los receptores de TSH "imitan" la fijación de la hormona y provocan un estímulo al receptor.

En la **segunda categoría** no puede detectarse la fijación de la hormona al receptor; se desconoce aún si es porque no existen los receptores, o si existen, pero son anormales.

Cuadro 77.1. *Trastornos relacionados con los receptores hormonales*

| Enfermedad   | Receptor             | Problema   |
|--|----------------------|--|
| <b>Primera categoría</b>   |                      |  |
| Enfermedad de Graves (hipertiroidismo)                               | TSH                  | Anticuerpo que estimula al receptor de la TSH                          |
| Acantosis nigricans con resistencia a la insulina                    | Insulina             | Anticuerpo que bloquea la fijación de la insulina al receptor          |
| Miastenia gravis   | Acetilcolina         | Anticuerpo que intensifica el recambio del receptor de la acetilcolina |
| Asma   | $\beta$ -adrenérgico | Anticuerpo que bloquea la fijación de $\beta$ adrenérgicos             |
| <b>Segunda categoría</b>   |                      |  |
| Diabetes insípida nefrogénica congénita                              | ADH                  | Deficiencia de receptores  |
| Seudohipoparatiroidismo  | PTH                  | Deficiencia de receptores  |
| Síndrome de feminización testicular (varón XY con fenotipo femenino) | Andrógenos           | Anormalidad genética del receptor                                      |
| Raquitismo tipo II resistente a la vitamina D                        | Calcitriol           | Defectos en los receptores   |
| Síndrome de Refetoff   | H. tiroideas         | Defectos en los receptores   |
| Síndrome de Larón  | GH                   | Defectos en los receptores   |
| <b>Tercera categoría</b>   |                      |  |
| Obesidad   | Insulina             | Disminución de la fijación de la hormona                               |
| Diabetes mellitus tipo II (no dependiente de insulina)               | Insulina             | Disminución de la fijación de la hormona                               |

La **tercera categoría** está integrada por trastornos en los que existe una regulación anormal de los receptores. Los individuos con **obesidad**, y los que padecen **diabetes mellitus tipo II** y **obesidad**, manifiestan, con frecuencia, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, a pesar de tener una *concentración plasmática* elevada de esta hormona, debido a que el receptor de insulina presenta **cooperatividad negativa**. Cumpliendo una dieta adecuada logran bajar de peso; como consecuencia, los niveles de insulina plasmática disminuyen, la sensibilidad a la insulina mejora y la intolerancia a la glucosa se reduce.

Los defectos postreceptor se expresan en muchas formas de resistencia hormonal, congénitas o adquiridas. Aunque la base de estos defectos es generalmente de naturaleza desconocida, se han señalado anomalías en el acoplamiento de los receptores hormonales a los mecanismos de transmisión de la señal; en algunos casos pueden estar involucradas las proteínas G.

## Endocrinopatías más frecuentes

Existen numerosas alteraciones metabólicas que afectan a diversos tejidos; algunas de éstas, como la diabetes mellitus (capítulo 75), tienen una elevada incidencia en nuestro país, por lo que constituyen un problema de salud, existiendo un programa para su control y prevención a nivel de atención primaria. Otras endocrinopatías tienen una incidencia menor, pero no obstante deben tenerse en cuenta en la práctica médica.

A continuación revisaremos las características más sobresalientes de las principales enfermedades que afectan a las diferentes glándulas endocrinas; se hará énfasis especialmente en aquéllas que constituyen sus ejemplos más notables.

### Principales endocrinopatías de causa hipofisaria

La pérdida de la función de la hipófisis anterior o panhipopituitarismo conduce a la atrofia de la glándula tiroides, de la corteza suprarrenal y de las gónadas. La ausencia de las hormonas secretadas por estos órganos afecta la mayor parte de los tejidos del organismo e involucra los metabolismos proteínico, glucídico y lipídico, así como el equilibrio hidromineral.

Por otra parte, el aumento en la secreción de una hormona de la adenohipófisis, como consecuencia de un trastorno propio de la glándula o de un exceso de la secreción de la hormona hipotalámica que la regula, provoca una estimulación de la glándula diana correspondiente.

### *Hipersecreción de la hormona del crecimiento*

En el ser humano la producción excesiva de la hormona del crecimiento (GH) ocurre, por lo general, por un tumor acidófilo y puede provocar el gigantismo o la acromegalia. Los tumores que secretan GH son monoclonales (según el análisis de inactivación del cromosoma X). Además, en el 40 % de los adenomas hipofisarios que secretan GH se ha encontrado una mutación puntual en la subunidad  $\alpha$  de la proteína  $G_s$ , cuyo resultado es la hipersecreción autónoma de la GH y el crecimiento celular.

Si la hipersecreción de la GH ocurre antes del cierre de las placas epifisarias, se produce el gigantismo. Suele haber hipogonadismo, que origina retraso del cierre de las epífisis y, como consecuencia, un período de crecimiento más prolongado. El crecimiento acelerado de los huesos largos explica que estos individuos puedan alcanzar de 7 a 8 pies de estatura o más, y presenten los miembros desproporcionadamente largos. El paciente más alto, según datos publicados, medía casi 2,7 m.

Si el aumento de la liberación de la GH ocurre después del cierre epifisario y del cese del crecimiento de los huesos largos, se produce la llamada **acromegalia**. La mandíbula prominente y la nariz ensanchada son cambios faciales característicos en esta afección, debidos al crecimiento óseo acral, así como el crecimiento exagerado de manos, pies y cráneo.

Otros efectos incluyen el aumento de tamaño de las glándulas, como las tiroides, paratiroides y suprarrenales. Además, pueden presentarse diversos problemas metabólicos que se manifiestan con glucosuria e hiperglicemia, lo cual sugiere una diabetes de origen pancreático.

En la acromegalia hay una pérdida o disminución de los mecanismos de regulación que controlan la secreción de la GH. Así, la hipoglicemia no estimula la producción de dicha hormona, y la hiperglicemia no la inhibe, como ocurre en condiciones normales.

### ***Hiposecreción de la hormona del crecimiento***

El panhipopituitarismo o la deficiencia aislada de la GH son más graves en la infancia, porque las cantidades insuficientes de esta hormona afectan el crecimiento normal del niño; los demás efectos metabólicos ocasionan menos problemas y son menos "dramáticos".

En contraste con lo que ocurre en los que presentan deficiencia de TSH (cretinismo), este tipo de enano no tiene deformidad, ni retardo mental, y frecuentemente no posee la apariencia de un cretino. En la edad adulta, el enano puede tener de 3 a 4 pies de estatura; las proporciones relativas de las diferentes partes del esqueleto no se desvían mucho de lo normal, aunque la cabeza, en general, es grande, en relación con el cuerpo. Estos individuos con deficiencia de la GH responden normalmente a la administración de la GH exógena.

Los enanos tipo Laron tienen cantidades excesivas de GH, pero carecen de receptores hepáticos para esta hormona. Los pigmeos tienen, en apariencia, un defecto postreceptor de la GH, limitado, posiblemente, a la acción que ejerce esta hormona mediante el IGF -1 (somatomedina).

### ***Hipersecreción de la hormona adrenocorticotrópica***

La hiperproducción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) se atribuye a una hiperplasia o a un tumor de las células basófilas de la adenohipófisis. Varios de los rasgos clínicos de la enfermedad pueden explicarse por una producción excesiva de esteroides adrenales, incluyendo entre éstos a los andrógenos. Los pacientes pueden presentar acné y un crecimiento marcado del pelo, lo que es mucho más notorio en el caso del vello facial en las mujeres. La actividad débil de la hormona melanocito estimulante (MSH) de la ACTH, o la liberación concomitante de la  $\beta$ -MSH o la  $\alpha$ -MSH provocan hiperpigmentación cutánea.

Las manifestaciones metabólicas más importantes son: balances negativos del nitrógeno, el potasio y el fosfato; retención de sodio, que puede provocar edema, hipertensión o ambas; intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus franca; incremento de la concentración de ácidos grasos en el plasma sanguíneo; y disminución de los eosinófilos y linfocitos circulantes, con incremento en los leucocitos polimorfonucleares. Los pacientes con el síndrome de Cushing pueden presentar, además, atrofia muscular y una redistribución peculiar de la grasa, esto es, obesidad troncal.

Los individuos que padecen esta enfermedad deben diferenciarse de los pacientes con hiperfunción corticosuprarrenal, producida por otras causas. Éstas incluyen la secreción ectópica de ACTH por células tumorales. Una prueba útil para realizar esta diferenciación consiste en la administración de un glucocorticoide sintético potente, como la dexametasona, seguida de la determinación de la concentración de los esteroides corticosuprarrenales en la orina o el plasma. En los sujetos normales hay una caída sensible en la producción adrenal de cortisol, aun con dosis bajas de dexametasona. Cuando se le administra una dosis alta de este esteroide a un paciente que presenta la enfermedad de Cushing, se produce una supresión de la síntesis de corticoides, mientras que cuando la causa no tiene un origen hipofisario, no se obtiene la respuesta supresora.

### ***Hiposecreción de la hormona adrenocorticotrópica***

Un infarto, una infección o un tumor de la hipófisis pueden ser la causa de una hiposecreción de la ACTH; también puede deberse a la administración crónica de hormonas esteroides, que provocan la supresión de la secreción de la ACTH, lo cual conduce a la atrofia de la corteza suprarrenal y a la hipofunción de dicha glándula.

En este tipo de afección se produce una insuficiencia suprarrenal secundaria. El déficit en la síntesis de cortisol y otros glucocorticoides provoca hipoglicemia, sensibilidad extrema a la insulina, intolerancia al estrés, anorexia, pérdida de peso, náuseas y debilidad intensa.

La síntesis deficiente de mineralocorticoides determina la aparición de hipotensión arterial, disminución de la velocidad de filtración glomerular y reducción de la capacidad para excretar un determinado volumen de agua suministrado. Con frecuencia, estos pacientes sienten una avidez intensa por la sal; las concentraciones plasmáticas de sodio son bajas; las de potasio, altas; el número de linfocitos y eosinófilos sanguíneos se encuentra aumentado.

### ***Trastornos de la producción o acción de la hormona tirotrópica***

La más frecuente de las tirotoxicosis o hiperfunciones tiroideas es la **enfermedad de Graves o bocio exoftálmico** (85 %), cuya tríada clínica la constituye la exoftalmia, el bocio difuso y el hipertiroidismo. Los signos oculares son los más característicos de esta enfermedad; generalmente son bilaterales, aunque a veces se afecta un solo ojo; en la mayoría de los casos se debe a un exceso del tejido adiposo orbital.

Como en todos los cuadros de hipertiroidismo, existe un aumento en la velocidad de los procesos metabólicos, que se expresa en una elevación del metabolismo basal, debido probablemente al efecto desacoplador que ejerce la tiroxina sobre la cadena respiratoria.

Estos pacientes presentan síntomas que son comunes a otros estados de hiperfunción tiroidea: nerviosismo, temblor, aumento de la sudación, intolerancia al calor, palpitaciones, taquicardia, fatiga, debilidad, aumento del apetito, pérdida de peso, aumento de la frecuencia de las deposiciones e hiperreflexia.

Como ya se expuso, en la base causal de esta enfermedad se plantea la existencia de anticuerpos que estimulan al receptor de la hormona tirotrópica.

La disminución de la liberación de la TSH ocasiona un estado de hipofunción tiroidea, que puede deberse a una insuficiencia en la síntesis hipofisaria de la hormona (hipotiroidismo secundario) o a la secreción insuficiente de la TSH, a partir de las células tirotropas hipofisarias, en apariencia normales, pero que son insuficientemente estimuladas, debido a una disminución de la secreción de la hormona hipotalámica liberadora de tirotrópica (TRH).

Dichos estados se manifiestan clínicamente por un conjunto de signos y síntomas indistinguibles del hipotiroidismo primario, como consecuencia del déficit en la producción de hormonas tiroideas y la consiguiente disminución de la intensidad del metabolismo basal.

Los signos y síntomas más frecuentes del **mixedema** (hipotiroidismo avanzado del adulto) son: fatiga, piel seca y áspera, letargo, lenguaje lento, edema palpebral, sensación de frío, disminución de la sudación, piel fría, lengua gruesa y edema facial. También se presenta en estos pacientes: palidez cutánea, trastornos de la memoria, estreñimiento, alopecia, disnea, edema periférico, ronquera, menorragia, sordera y mareos.

El diagnóstico diferencial entre los distintos tipos de hipotiroidismo se realiza mediante la determinación de los niveles plasmáticos de tiroxina, TSH y TRH.

### ***Trastornos de la secreción o acción de la hormona antidiurética***

La **diabetes insípida** se produce como consecuencia de anomalías en la secreción o en la acción de la hormona antidiurética (ADH) y se caracteriza por la excreción de grandes volúmenes de orina diluida.

La diabetes insípida primaria, causada por una producción insuficiente de la hormona, se debe generalmente a la destrucción de la vía hipotalámica-hipofisaria por

una fractura de la base del cráneo, un tumor o una infección, pero también puede ser de origen hereditario.

En la **diabetes insípida nefrogénica hereditaria**, la ADH es secretada en cantidad normal, pero la célula diana es incapaz de responder, probablemente a causa de un defecto en los receptores  $V_2$  que están en los epitelios, por lo que no aumentan las concentraciones de AMPc intracelular, lo que traería como consecuencia la impermeabilidad al agua de las membranas lumbales de los conductos colectores.

Los efectos extrarrenales mediados por los receptores  $V_2$  incluyen un aumento de los factores de la coagulación sanguínea **von Willebrand y VIII**, una caída de la presión arterial diastólica y la estimulación de la liberación de **renina**. En la mayoría de los pacientes con diabetes insípida nefrógena familiar no existen respuestas extrarrenales mediadas por  $V_2$ , lo que indica un efecto generalizado en la vía de transducción de señales de este receptor.

Los efectos mediados por el receptor  $V_1$ , como la vasoconstricción, son normales; esta lesión hereditaria se distingue de la **diabetes insípida adquirida**, porque con frecuencia se debe a la administración farmacológica de litio para tratar padecimientos **maniaco-depresivos**; este defecto puede deberse a que el litio inhiba la acumulación de AMPc, que es estimulada por la ADH en los conductos colectores; también ocurre como consecuencia del empleo del antibiótico **demeclociclina**, que en la médula renal inhibe no competitivamente a la adenilciclasa (la cual es activada cuando la ADH se une a su receptor) y a la proteína quinasa dependiente de AMPc, pero no afecta la acción de la fosfodiesterasa. La disminución de las concentraciones de AMPc impermeabiliza a las membranas tubulares renales al agua.

La **secreción inadecuada de la ADH** se presenta en combinación con la producción ectópica por diversos tumores (por lo general, del pulmón), pero también puede ocurrir asociada a infecciones pulmonares, al hipotiroidismo o a trastornos cerebrales. Se le llama secreción inadecuada, debido a que la ADH es producida a una velocidad normal o aumentada en presencia de hiposmolalidad, lo que causa una hiponatremia por dilución persistente y progresiva, con excreción de orina hipertónica.

### Otros trastornos de causa hipofisaria

El **síndrome de Simmonds-Sheehan** o **panhipopituitarismo** se manifiesta por un conjunto de signos y síntomas que traducen el fallo secretorio de las hormonas corticotrópica, tirotrópica y gonadotropinas, elaboradas por la adenohipófisis. Es un síndrome fisiopatológico y no una entidad unicasal, integrado por: adinamia, palidez, anhidrosis, hipotensión arterial, frialdad corporal, amenorrea y apatía, que en los casos no identificados y no tratados con la oportuna terapia sustitutiva, según la alteración hipofisaria, pueden conducir a un coma letal por el panhipopituitarismo; incide mucho más en las mujeres, y su causa más común son las lesiones hipofisarias isquémico-necróticas, las cuales se producen tras partos que depararon grandes pérdidas de sangre y se acompañaron de colapso vascular.

Otro trastorno de causa hipofisaria es el **hipogonadismo**, que casi siempre se asocia al infantilismo o al enanismo hipofisario. Se descubre después de la pubertad, al comprobar la ausencia de desarrollo genital y gonadal. Los caracteres sexuales secundarios se encuentran afectados (en los hombres: la voz grave, el pelo de la barba, el vello, la musculatura; en las mujeres: el desarrollo de las mamas, la aparición de la menstruación, etc.). Es más frecuente en los varones.

La excreción de 17-cetosteroides y gonadotropinas está disminuida, contrariamente a lo que ocurre en el caso de las **hipogonadias testiculares y ováricas primarias**, en las que las gonadotropinas suelen estar aumentadas.

Los tumores de las células secretoras de prolactina causan amenorrea y galactorrea (descarga o escurrimiento mamario) en las mujeres. El exceso de esta hormona se ha relacionado con ginecomastia (hipertrofia mamaria) e impotencia en los varones.

### **Principales endocrinopatías relacionadas con la glándula tiroides**

Las enfermedades de la tiroides están entre las afectaciones más comunes del sistema endocrino.

Los 2 síndromes principales de hipertiroidismo son la enfermedad de Graves y el bocio nodular tóxico. El hipotiroidismo infantil, si es congénito, da lugar al cretinismo; el del adulto se conoce como mixedema.

#### ***Hipertiroidismo***

La hiperfunción tiroidea se caracteriza por la elevación anormal de la mayoría de los procesos metabólicos; un cuadro de bocio, producido por el agrandamiento e hiperfuncionamiento de la glándula; y el incremento del metabolismo basal, entre el 30 y el 60 % de su valor normal.

Hay, generalmente, hipocolesterolemia, debido a la disminución de la concentración de las lipoproteínas séricas, hiperglicemia, glucosuria, disminución de la tolerancia a la glucosa y aumento del catabolismo de proteínas, que se expresa en un balance nitrogenado negativo y pérdida de peso. Los niveles de tiroxina en sangre pueden estar marcadamente elevados. La concentración de esta hormona es normal, en un pequeño porcentaje de los pacientes, no así la triiodotironina, que se encuentra elevada.

La enfermedad de Graves, también conocida como bocio difuso tóxico o bocio exoftálmico, ya fue abordada al analizar los trastornos de producción o de acción de la hormona TSH.

El **bocio nodular tóxico** se debe al desarrollo de uno o más tumores benignos, secretores de hormonas tiroideas. La actividad de estos nódulos tóxicos no está regulada por la TSH, por lo que son autónomos. De esta forma, dichos nódulos continúan secretando, a pesar de la supresión de la síntesis de la hormona tirotrópica, por la adenohipófisis. Debido a las elevadas concentraciones sanguíneas de las hormonas tiroideas, los pacientes que presentan este síndrome tienen todos los signos y síntomas del hipertiroidismo, los cuales se relacionaron al estudiar la enfermedad de Graves, pero carecen de los trastornos oculares típicos de ésta.

Los pacientes que padecen de estos trastornos pueden ser tratados con drogas antitiroideas, dosis altas de yodo radiactivo  $^{131}\text{I}$ , o mediante la resección quirúrgica.

#### ***Hipotiroidismo***

La hipofunción tiroidea se caracteriza por una baja concentración sérica de tiroxina, un marcado enlentecimiento de los procesos corporales, con disminución del metabolismo basal y de la temperatura corporal; e hipocolesterolemia, en la mayoría de los casos.

La aparición de hipotiroidismo durante la niñez ocasiona trastornos del crecimiento y el desarrollo. Si está presente desde el nacimiento aparece el llamado cretinismo, caracterizado por una grave deficiencia mental irreversible y defectos congénitos múltiples. El cretinismo también puede ser provocado por una afectación o ausencia del desarrollo de la glándula tiroidea.

Como se vio anteriormente en este capítulo, el término mixedema se utiliza para describir el estado hipotiroideo del adulto, y puede implicar un grado más grave de

**hipotiroidismo:** sin embargo, esta denominación también se emplea para describir la piel de los pacientes con un marcado **hipotiroidismo**, que es típicamente seca, áspera y engrosada, debido a la infiltración de proteoglicanos.

Un grupo de defectos hereditarios en las vías de síntesis de las hormonas tiroideas puede dar origen al hipotiroidismo congénito. Entre éstos podemos mencionar las afectaciones en el mecanismo de concentración del yoduro; defectos en los mecanismos enzimáticos que realizan la iodación de la tiroglobulina, especialmente en relación con la enzima peroxidasa; deficiencia de iodotirosina desiodinasa; defecto en la síntesis o proteólisis de la tiroglobulina; y ausencia de respuesta de la glándula tiroidea a la TSH, debido, posiblemente, a alteraciones genéticas de los receptores de TSH.

A pesar de que existen múltiples casos identificados como hipotiroidismo congénito, no ha sido posible establecer en la mayoría de ellos la afectación específica.

El hipotiroidismo primario, causado por un trastorno de la glándula tiroidea, y el secundario, debido a la secreción insuficiente de la TSH por la adenohipófisis, pueden diferenciarse mediante la determinación de la concentración de la hormona tirotrópica, por la técnica de radioinmunoensayo. En el tipo primario la TSH se encuentra elevada, como consecuencia de la ausencia del efecto inhibitorio que ejercen las hormonas tiroideas sobre la adenohipófisis, lo que conduce, a menudo, a la aparición de bocio.

En el hipotiroidismo secundario, debido a la enfermedad pituitaria, los valores de la TSH en sangre están disminuidos y no responden a la hormona hipotalámica liberadora de TSH (TRH). Si la TSH se eleva como resultado de la infusión de TRH, el problema se localiza presumiblemente en el hipotálamo.

El hipotiroidismo, independientemente de su causa, puede ser tratado efectivamente mediante la administración de L-tiroxina o L-triiodotironina.

Algunos factores ambientales pueden afectar la producción de las hormonas tiroideas, con la consiguiente activación de los mecanismos compensatorios siguientes: incremento en la secreción de la TSH, hiperplasia de la tiroidea y bocio. En la medida en que estos mecanismos mantengan la producción de hormonas tiroideas dentro de los valores normales, los individuos carecerán de afectaciones metabólicas, aunque padecerán de bocio. Si el trastorno en la producción de las hormonas se hace muy intenso, llegará un momento en que, además de bocio, habrá un estado de hipotiroidismo. Cuando el factor causal afecta hasta el 10 o el 20 % de la población, se dice que existe el bocio endémico; el principal factor ambiental que lo causa es la insuficiente ingestión de yodo, lo cual afecta la síntesis de las hormonas tiroideas (capítulos 59 y 74).

## **Principales endocrinopatías relacionadas con la corteza suprarrenal**

### ***Hiperfunción corticosuprarrenal***

El hiperfuncionamiento de la corteza suprarrenal se expresa, de una forma u otra, en dependencia de las hormonas que se segregan con mayor predominio.

El exceso de glucocorticoides, denominado comúnmente síndrome de Cushing, se debe al empleo farmacológico de esteroides, pero puede ser consecuencia de un adenoma hipofisario secretante de ACTH, de adenomas o carcinomas suprarrenales o de la producción ectópica de ACTH por células neoplásicas.

Los pacientes que padecen este síndrome pierden el patrón diurno de la secreción de ACTH y cortisol; tienen hiperglicemia, intolerancia a la glucosa, o ambas, debido a un estímulo intenso sobre la gluconeogénesis. Un intenso catabolismo proteico provee aminoácidos para dicho proceso, lo cual conduce al adelgazamiento de la piel, disminución de la masa muscular, osteoporosis, regresión intensa del tejido linfático y, por lo general, un balance negativo de nitrógeno. Hay una distribución peculiar de los triacilglicéridos, con obesidad truncal, y la típica "joroba de búfalo".

La resistencia a las infecciones y las respuestas inflamatorias están alteradas, así como la cicatrización de las heridas. Varios hallazgos que incluyen la hipernatremia,

hipocalemia, alcalosis, edema e hipertensión, se deben a las acciones mineralocorticoides del cortisol.

En la **hiperplasia corticosuprarrenal con hipersecreción de hormonas androgénicas**, las manifestaciones varían con la edad y el sexo del paciente. Las mujeres adultas adquieren apariencia masculina, de ahí el término de **virilismo adrenal**. En el hombre adulto, la virilización puede ser difícil de apreciar.

Cuando estos tumores aparecen en niños del sexo masculino, la pubertad llega prematuramente; en las niñas tienen lugar la virilización y la hipertrofia del clítoris.

Cuando se administra a sujetos normales un potente glucocorticoide sintético, como la dexametasona en una dosis baja, se produce una supresión de la síntesis de glucocorticoides, debido a los mecanismos de retroalimentación ya descritos.

Los pacientes con hiperplasia cortical no desarrollan supresión, al menos que se suministre una dosis alta de dexametasona. Los individuos que tienen tumores secretores de esteroides o productores de ACTH no presentan supresión, independientemente de la dosis de dicho compuesto. La ACTH plasmática está elevada en los pacientes con hiperplasia y en los que poseen una producción ectópica de dicha hormona, pero es indetectable en aquéllos que tienen tumores corticosuprarrenales, productores de esteroides.

En algunos individuos, los tumores de la corteza suprarrenal segregan principalmente aldosterona (**aldosteronismo primario**, llamado también **síndrome de Conn**). El aumento en la producción de mineralocorticoides provoca una retención marcada de sodio, hipertensión, alcalosis hipopotasémica y debilidad. Estos pacientes no presentan señales de exceso de glucocorticoides, y las concentraciones plasmáticas de angiotensina II y renina son bajas.

El aldosteronismo secundario aparece en una variedad de enfermedades caracterizadas por la retención de líquido, como la cirrosis hepática, la nefrosis y la insuficiencia cardíaca congestiva. Sus síntomas se asemejan a la forma primaria, excepto en el hecho de que las concentraciones de renina y angiotensina II son altas.

### ***Hipofunción corticosuprarrenal***

La síntesis insuficiente de esteroides corticales puede ser primaria, como resultado de una enfermedad de la corteza suprarrenal (**enfermedad de Addison**); secundaria, debido a un trastorno de la adenohipófisis; o terciaria, debido a un trastorno hipotalámico que afecte la secreción de ACTH.

Dada la gran cantidad de efectos que ejercen los gluco y mineralocorticoides, no es sorprendente que los síntomas de la insuficiencia adrenal afecten virtualmente a todos los sistemas del organismo. La afectación de la acción mineralocorticoide se asocia con la pérdida del NaCl en la orina y con la deficiencia en la excreción de potasio y H<sup>+</sup>; lo anterior provoca hiponatremia e hipotensión arterial; a menudo, los pacientes tienen una fuerte avidez por la sal.

La alteración de la acción de los glucocorticoides hace que aumenten estos problemas, al afectar el tono vascular y el gasto cardíaco. La disminución de estas hormonas también conduce a la hipoglicemia durante el ayuno, debilidad muscular, dificultad en la habilidad para excretar un exceso de agua suministrado, trastornos en la función gastrointestinal, astenia, pérdida del apetito, y marcada susceptibilidad al estrés, que se extiende, incluso, hasta los de menor intensidad, y puede precipitar un estado de crisis y la muerte.

En la insuficiencia corticosuprarrenal primaria, las concentraciones de las hormonas hipofisarias ACTH y  $\beta$ -lipotropina (cosecretada con la primera) se encuentran elevadas, debido a la depresión del efecto inhibitorio de los corticoides suprarrenales sobre aquéllas, lo que determina que los pacientes que padecen este tipo de endocrinopatía presenten oscurecimiento de la piel, sobre todo de la cara, ya que las hormonas hipofisarias tienen una actividad melanocito estimulante. Este signo es

muy importante en la diferenciación entre las insuficiencias corticosuprarrenales primarias y secundarias, ya que este último tipo no lo presenta.

La afectación de la función adrenocortical puede diagnosticarse mediante la medición de los corticoides plasmáticos o urinarios. En la insuficiencia primaria, las infusiones intravenosas de ACTH no elevan los niveles de dichos esteroides; en la secundaria se detectan una respuesta secretoria a la ACTH y bajas concentraciones de dicha hormona en el plasma.

### Trastornos genéticos que afectan la función de la corteza suprarrenal

La deficiencia genética de una o más de las enzimas que catalizan la síntesis de las hormonas esteroideas adrenales provoca varios síndromes clínicos en el hombre. En la figura 77.1 se presentan los diferentes pasos enzimáticos afectados en estas enfermedades.

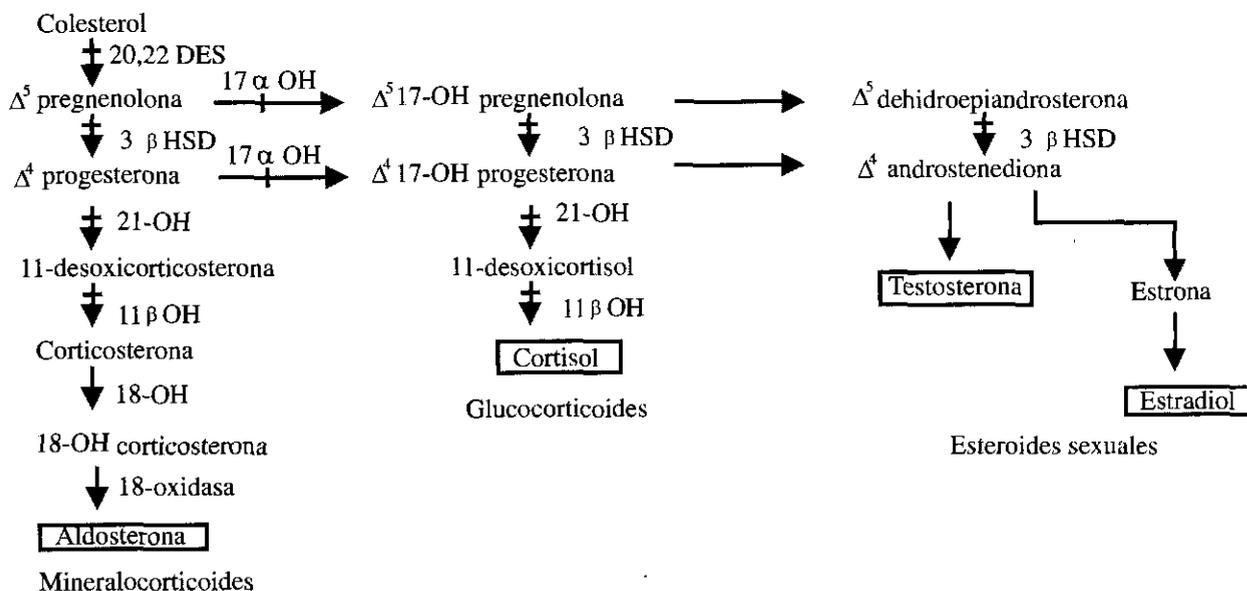


Fig. 77.1. Hiperplasias suprarrenales congénitas. La deficiencia de la 21-hidroxilasa y de la 11- $\beta$ -hidroxilasa son las más frecuentes. DES:desmolasa; OH:hidroxilasa; HSD:hidroxiesteroides deshidrogenasa.

Estas enfermedades se conocen como hiperplasias suprarrenales congénitas, ya que la disminución de la producción de esteroides corticales determina un incremento en la secreción de ACTH, que trae como consecuencia una hiperplasia de la corteza suprarrenal.

En cada enfermedad, el bloqueo metabólico lleva a la acumulación de los compuestos sintetizados previamente al sitio afectado por la deficiencia enzimática, los que son secretados al torrente sanguíneo. La degradación de éstos provoca la excreción de grandes cantidades de productos metabólicos, característicos en la orina.

La deficiencia de desmolasa es la entidad más rara, debido, quizás, a que la incapacidad de producir hormonas esteroideas es generalmente incompatible con la vida extrauterina. El colesterol se acumula en las células de la corteza, como resultado de su deficiente utilización en la síntesis de esteroides.

La afectación de la enzima 3- $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa provoca la ausencia de la síntesis de todas las hormonas gluco y mineralocorticoides y, por tanto, se va a caracterizar por una marcada excreción de sal en la orina. La formación de andrógenos y estrógenos adrenales también se bloquea, aunque puede haber

masculinización en las mujeres, lo cual parece reflejar un defecto enzimático de menor intensidad de las gónadas, que continuarán produciendo andrógenos; en los varones tiene lugar la hipospadía.

La deficiencia de la 17-hidroxilasa bloquea la formación del cortisol, así como de los andrógenos y los estrógenos, pero no afecta la síntesis de la corticosterona y la desoxicorticosterona. El predominio de mineralocorticoides provoca la retención de sodio y líquidos, así como la alcalosis hipocalémica y la hipertensión arterial.

A pesar de que la producción de aldosterona no está bloqueada, sus niveles son bajos, debido a la inhibición de su síntesis por la retención de sal que causan la corticosterona y la desoxicorticosterona. Las mujeres no maduran y son amenorreicas, debido a la deficiencia de esteroides gonadales.

El déficit en la síntesis de la enzima 21-hidroxilasa es la más común de las formas de hiperplasia suprarrenal congénita y representa más del 90 %. La incapacidad para formar cortisol, corticosterona, desoxicorticosterona y aldosterona, es habitualmente de carácter parcial y el aumento de la ACTH puede hacer alcanzar un nivel adecuado de dichas hormonas, al menos que el paciente se encuentre bajo estrés. El aspecto clínico dominante es comúnmente la masculinización, debido a la elevación de la concentración de la progesterona y la 17-hidroxiprogesterona, las cuales son precursoras de andrógenos, como la androstenediona y la testosterona.

La deficiencia de la 11- $\beta$ -hidroxilasa, la otra más frecuente, al igual que la de 21-hidroxilasa, bloquea la formación del cortisol, de la corticosterona y de la aldosterona. Sin embargo, la acumulación de la 11-desoxicorticosterona puede llevar eventualmente a la retención de líquido y a la hipertensión arterial. En esta entidad también existe una estimulación de la síntesis de andrógenos, lo cual provoca masculinización.

Los defectos en la síntesis de la 18-hidroxilasa y 18-hidroxi-deshidrogenasa (18-oxidasa) son extremadamente raros; se asocian a la deficiencia aislada de aldosterona, con la consiguiente pérdida de sal; no causan hiperplasia suprarrenal y la formación de glucocorticoides y andrógenos es normal.

### **Trastornos del funcionamiento de la médula suprarrenal**

No se ha descrito ninguna condición clínica ni experimental como consecuencia de un hipofuncionamiento de la médula suprarrenal.

El hiperfuncionamiento de esta glándula se debe a tumores del tejido cromafín, llamados **feocromocitomas**, los cuales van a provocar hipertensión arterial, elevación del metabolismo basal y glucosuria. Los niveles plasmáticos de noradrenalina y adrenalina pueden elevarse hasta alcanzar valores 500 veces superiores a los normales. Se piensa que la noradrenalina es la responsable primaria de la hipertensión, y la adrenalina, del hipermetabolismo. Los ácidos grasos no esterificados plasmáticos están elevados, y hay un incremento marcado en la excreción urinaria de adrenalina, noradrenalina y ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico.

El diagnóstico de feocromocitoma se hace corrientemente mediante la determinación de los metabolitos antes mencionados en la orina.

### **Principales endocrinopatías relacionadas con las gónadas**

#### ***Hipogonadismo masculino***

El hipogonadismo masculino se produce debido a una deficiencia en la síntesis de testosterona por las células de Leydig de los testículos, o a un defecto de la capacidad de dicha hormona para ejercer su acción en las células diana.

Cuando estos trastornos aparecen antes de la pubertad se produce una ausencia del desarrollo de las características sexuales secundarias; si éstos se presentan en la edad adulta, muchas de estas características sufren regresión.

El hipogonadismo primario se debe a procesos que afectan directamente a los testículos, y causan insuficiencia en dichos órganos, mientras que el hipogonadismo secundario tiene su origen en un defecto de la secreción de gonadotropinas hipofisarias.

Se han descrito 5 deficiencias enzimáticas, capaces de bloquear la síntesis de testosterona. Los individuos que presentan dichas alteraciones, a pesar de ser genotípicamente masculinos, no completan su virilización durante el desarrollo fetal (son los llamados **seudohermafroditas masculinos**). Tres de estas deficiencias afectan la fase de la síntesis de la testosterona, que es común a la formación de las hormonas corticosuprarrenales, y como ya fue analizado previamente en este capítulo, provocan, además, la aparición de hiperplasia suprarrenal (Fig. 77.2).

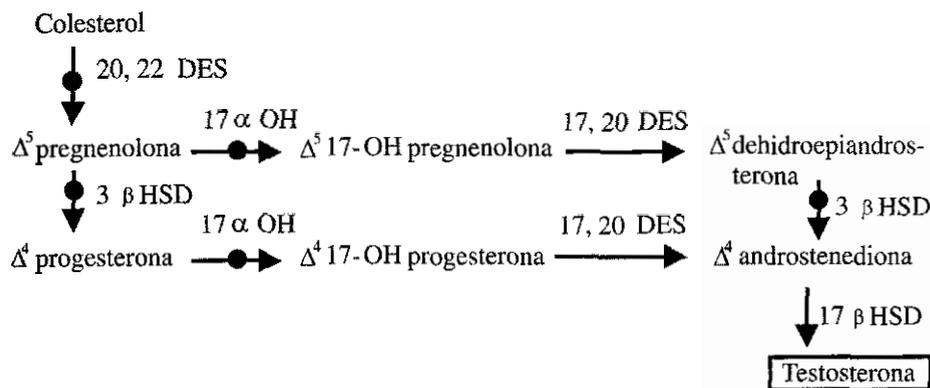


Fig. 77.2. Deficiencias en la síntesis de testosterona. Los individuos que presentan un déficit en la síntesis de testosterona no completan su virilización durante la etapa fetal, son los llamados pseudohermafroditas masculinos. Las deficiencias señaladas (\*) provocan, además, aparición de hiperplasia suprarrenal. DES: desmolasa. OH: hidroxilasa. HSD: hidroxiesteroide deshidrogenasa.

Las enzimas afectadas en esta etapa son la 20, 22-desmolasa, que convierte al colesterol en pregnenolona; la 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, que cataliza la reacción de conversión de la pregnenolona en progesterona; y la 17-α-hidroxilasa, que convierte la pregnenolona en 17-hidroxipregnenolona, y a la progesterona en 17-hidroxiprogestero.

El cuadro clínico que presentan estos pacientes varía en su grado de intensidad, ya que en algunos casos existe una ausencia total de una de estas enzimas, lo cual provoca la pérdida completa de la expresión de los caracteres sexuales secundarios masculinos, mientras que en otros la afectación es ligera, debido a que la deficiencia enzimática es parcial y sus efectos son compensados por la marcada elevación de los niveles de la hormona luteinizante (LH), que aparece como consecuencia de la falta del efecto inhibitorio retroalimentador de los andrógenos.

Las 2 deficiencias enzimáticas restantes afectan exclusivamente la síntesis de andrógenos y, por tanto, no van a causar hiperplasia suprarrenal. Los pasos enzimáticos afectados son los catalizados por la 17, 20-desmolasa, que convierte a la 17-hidroxipregnenolona en dehidroepiandrosterona y a la 17-hidroxiprogestero en androstenediona; y la 17-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, que reduce el grupo ceto de la plaza 17 de la androstenediona para formar la testosterona.

En otro tipo de afectaciones la síntesis de testosterona es normal; sin embargo, existen trastornos bioquímicos que afectan la acción biológica de esta hormona. En estas condiciones los niveles plasmáticos de testosterona son normales e incluso elevados, al igual que los de la LH, pero hay un trastorno de la virilización. En la figura 77.3 se presentan varios defectos genéticos que ocasionan resistencia a los andrógenos.

La deficiencia de la enzima 5-α-reductasa provoca una afectación en la síntesis de la dihidrotestosterona. Los pacientes que tienen este trastorno son genotípicamente masculinos, pero fenotípicamente son pseudohermafroditas.

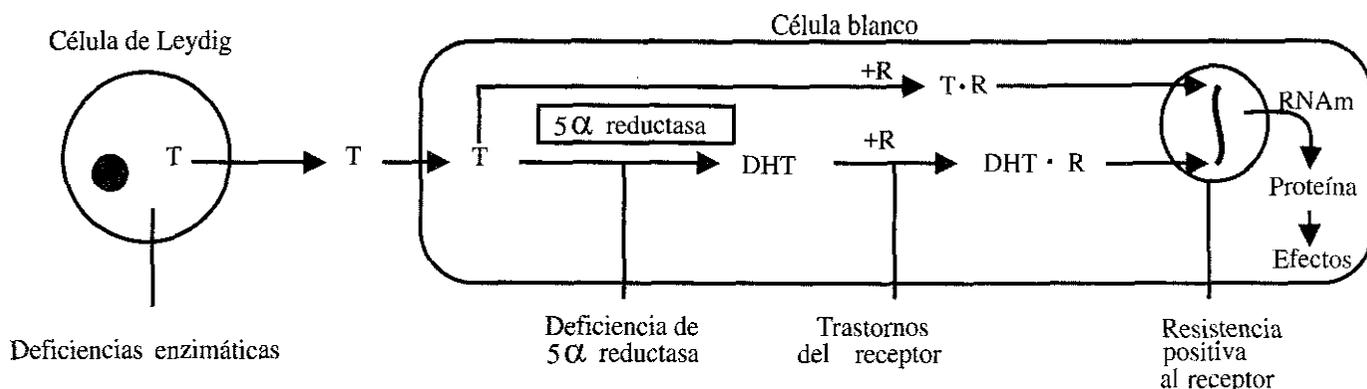


Fig. 77.3. Resistencia a los andrógenos. En las etapas que se muestran, se han identificado mutaciones. Las deficiencias enzimáticas de la célula de Leydig pueden ser: en el desprendimiento de la cadena lateral; la hidroxilación en la plaza 17  $\alpha$ ; la conversión de  $C_{19}$  en  $C_{18}$ ; la reducción de la 17-cetona; y la oxidación del anillo A al  $D^3$ -3-cetosteroido. T: testosterona; DHT: dihidrotestosterona; R: receptor de andrógenos.

La forma más frecuente de pseudohermafroditismo masculino de origen genético es causada por la ausencia de los receptores de andrógenos o una anomalía cualitativa de éstos, que afecta su función. Este defecto da origen a la llamada feminización testicular: el individuo es aparentemente una mujer en todos los aspectos, aunque internamente posee testículos que no descienden a su localización normal. La incapacidad de la testosterona para suprimir la liberación de la LH, que es también un evento mediado por la combinación con el receptor, determina que existan niveles muy altos de esta última hormona, y una elevada concentración de testosterona, todo lo cual incrementa la síntesis de estrógenos.

La **feminización testicular** incompleta es similar al síndrome anteriormente descrito, aunque es menos grave que éste; en esta enfermedad hay cierto grado de virilización, lo cual, al parecer, se debe a un defecto de menor intensidad en el receptor de andrógenos.

### **Hipogonadismo femenino**

El hipogonadismo femenino primario se debe a procesos que implican directamente a los ovarios y, por tanto, causan alteraciones en su funcionamiento, como son la disminución de la ovulación, una escasa producción hormonal, o ambos tipos de afectaciones. Por otra parte, el hipogonadismo secundario, como vimos en el acápite anterior, se debe a la pérdida de la función gonadotrófica de la hipófisis.

Contrastando con lo que ocurre en el hipogonadismo masculino, no se han detectado deficiencias genéticas que afecten la síntesis o la acción de los estrógenos, como ocurre en el caso de los andrógenos.

La **disgenesia gonadal** o **síndrome de Turner** es un trastorno genético relativamente frecuente; los pacientes tienen un cariotipo XO, genitales femeninos internos y externos, varias anomalías del desarrollo y pubertad retardada; su manifestación fundamental es la amenorrea primaria, asociada con enanismo.

Varios síndromes se relacionan con la presencia de cantidades anormales de hormonas. El más frecuente es el **síndrome del ovario poliquístico** o **síndrome de Stein-Leventhal**, en el cual la hiperproducción de andrógenos provoca hirsutismo, obesidad, menstruación irregular y trastornos de la fertilidad.

## Principales endocrinopatías relacionadas con las paratiroides

Las desviaciones del calcio ionizado de sus límites normales causan numerosos trastornos que pueden amenazar la vida. Hasta el 3 % de los pacientes que requieren hospitalización puede tener trastornos de la homeostasia del calcio.

### *Hiperparatiroidismo*

El hiperparatiroidismo primario se caracteriza por un aumento en la secreción de la hormona paratiroidea (PTH), debido a la existencia de un adenoma paratiroideo funcionante, la hiperplasia paratiroidea, o a la producción ectópica de dicha hormona por un tumor maligno.

Los síntomas de esta enfermedad se derivan del incremento en los efectos de la PTH, lo cual conduce a la aparición de hipercalcemia e hipofosfatemia, y a un incremento en la reabsorción ósea.

En el hiperparatiroidismo crónico se producen, además, diversos trastornos en los riñones, a causa de la hipercalcemia, como son: nefrocalcinosis, por la deposición del calcio en el parénquima renal; nefrolitiasis, por la formación de cálculos cálcicos en el sistema colector; infecciones frecuentes de las vías urinarias, y en los casos graves, deficiencia en la función renal.

En esta enfermedad aparecen cambios óseos característicos, debido al incremento de la actividad osteoclástica. Estas afectaciones provocan un aumento en la susceptibilidad a las fracturas y pérdida generalizada de la masa ósea (osteopenia).

Además de los hallazgos de laboratorio ya señalados, también se detectan aumento de la actividad de la enzima fosfatasa alcalina en el suero, y de la excreción de hidroxiprolina.

El hiperparatiroidismo secundario se caracteriza por la hiperplasia de las glándulas paratiroides y la hipersecreción de la PTH, como consecuencia de determinados trastornos que provocan resistencia a la acción de dicha hormona. Un ejemplo de éste se ve en la insuficiencia renal progresiva, debido, posiblemente, a una deficiente formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol) en el parénquima renal enfermo, que conduce a una afectación de la absorción intestinal de calcio y a la liberación secundaria de la PTH, en un mecanismo compensatorio que tiende a mantener una concentración normal de calcio en el líquido extracelular (capítulo 59).

### *Hipoparatiroidismo*

El hipoparatiroidismo, por déficit de la producción de la PTH, tiene como principales causas la extirpación o el daño accidental de las glándulas paratiroides durante una intervención quirúrgica de cuello (hipoparatiroidismo secundario), y más raramente la destrucción autoinmune de las glándulas (hipoparatiroidismo primario).

Este trastorno se acompaña de la disminución del calcio iónico en el suero y el aumento de la concentración de fosfato. Sus principales síntomas son irritabilidad neuromuscular, que cuando es leve causa calambres musculares y tetania. La hipocalcemia aguda intensa provoca la parálisis tetánica de los músculos respiratorios, laringoespasmos, convulsiones graves y muerte.

La hipocalcemia prolongada ocasiona cambios cutáneos, cataratas y calcificación de los ganglios basales del eucéfalo.

El pseudohipoparatiroidismo es una enfermedad hereditaria rara, en la cual existe una resistencia marcada a la acción de la hormona paratiroidea en los tejidos diana, a pesar de que los niveles séricos de dicha hormona son normales, o incluso elevados.

En este trastorno se presentan, por lo general, anomalías esqueléticas congénitas, entre ellas estatura pequeña y acortamiento de los huesos metacarpianos y metatarsianos, así como retraso mental. El pseudohipoparatiroidismo puede asociarse, además, con hipotiroidismo y otras anomalías endocrinas.

Se plantea que la causa molecular de esta enfermedad radica en una disminución de la concentración y capacidad funcional de la proteína G, que normalmente acopla la función de un tipo específico de receptores (entre los que se encuentra el de la PTH) a la activación de la enzima adenil ciclasa, la cual cataliza la formación de AMP cíclico, segundo mensajero de la acción hormonal.

### **Principales endocrinopatías relacionadas con el páncreas**

En el capítulo 75 se estudió la diabetes mellitus, enfermedad caracterizada por un conjunto de manifestaciones metabólicas, que tienen como base una acción deficiente de la hormona insulina, bien como consecuencia de una insuficiencia absoluta en su producción por las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos, o bien por un aumento en la resistencia periférica a su acción, motivado por diferentes causas.

El hiperinsulinismo primario es originado por un tumor funcionante de las células de los islotes (insulinoma), que provoca un aumento en la secreción de insulina. También puede aparecer como consecuencia de una afectación en el catabolismo de dicha hormona (hiperinsulinismo secundario), como ocurre, por ejemplo, en el caso de los trastornos hepáticos graves.

Esta enfermedad se caracteriza por la hipoglicemia, causada por el aumento de la utilización celular de la glucosa y la disminución del proceso de la gluconeogénesis que provocan los altos niveles de insulina. La disminución rápida de la concentración plasmática de la glucosa provoca la activación del sistema nervioso autónomo y un aumento en la liberación de adrenalina. Los pacientes presentan sudación, temblores, ansiedad, debilidad, fatiga y hambre. Si la hipoglicemia se prolonga, la disminución del aporte de la glucosa al cerebro causa diferentes trastornos neurológicos, que pueden llegar a ocasionar lesiones permanentes.

### **Resumen**

**Las endocrinopatías constituyen un grupo amplio de enfermedades, caracterizadas por una alteración de la función hormonal, bien por deficiencia en la producción de una o varias hormonas, por un aumento en la secreción, o por una alteración de la respuesta a la acción hormonal.**

**La producción deficiente de una hormona puede tener como causa un trastorno genético, con la consiguiente disminución o ausencia de alguna de las enzimas que participan en su proceso de síntesis, o en la destrucción del tejido de la glándula que la produce. Las hipofunciones hormonales pueden ser primarias, secundarias o terciarias. Las primarias se deben al funcionamiento anormal o destrucción de la glándula que produce la hormona; las hipofunciones secundarias se originan en la adenohipófisis por diferentes causas, que implican una alteración de la síntesis de una o varias de sus hormonas tróficas; y las terciarias se originan en el hipotálamo.**

**Las hiperfunciones hormonales aparecen, generalmente, por el exceso en la secreción de una hormona, a causa de un tumor benigno del tejido glandular; también pueden ser primarias o secundarias.**

**Las anomalías de la respuesta hormonal pueden ser de 3 tipos: defectos prerreceptor, defectos del receptor y defectos postreceptor. Las anomalías prerreceptor son provocadas generalmente por la presencia de anticuerpos que inactivan a la hormona; los defectos relacionados con los receptores pueden deberse a la existencia de anticuerpos contra éstos, a la ausencia de receptores, o a los**

trastornos en su regulación; los defectos postreceptor se deben a las anormalidades en el acople de los receptores a los mecanismos de transmisión de la señal.

La pérdida de la función de la hipófisis anterior o panhipopituitarismo conduce a la atrofia de la tiroides, de la corteza suprarrenal y de las gónadas. El aumento en la secreción de una hormona de la adenohipófisis, como consecuencia de un trastorno propio de la glándula, o de un exceso en la secreción de la hormona hipotalámica que la regula, provoca una estimulación de la *glándula diana* correspondiente.

La hipersecreción de la hormona del crecimiento causa gigantismo (si aparece antes del cierre de las placas epifisarias) y acromegalia (si lo hace después del cese del crecimiento de los huesos). La hiposecreción de esta hormona determina la aparición del enanismo.

El aumento en la producción de la ACTH ocasiona, por ejemplo, la enfermedad de Cushing, caracterizada por una liberación excesiva de los esteroides adrenales. La hiposecreción de la ACTH provoca una insuficiencia suprarrenal secundaria, con disminución de la síntesis de gluco y mineralocorticoides.

La enfermedad de Graves o bocio exoftálmico es la más frecuente de las tirotoxicosis o hiperfunciones tiroideas y se plantea que su causa radica en la existencia de anticuerpos que estimulan al receptor de la TSH. Por el contrario, la disminución de la liberación de la hormona tirotrópica conduce a un estado de hipofunción tiroidea.

La diabetes insípida es producida por un déficit hereditario o adquirido de la producción de la ACTH, y se caracteriza por la excreción de grandes volúmenes de orina diluida.

El hipertiroidismo determina una elevación anormal de la mayoría de los procesos metabólicos. Sus 2 formas principales son la enfermedad de Graves y el bocio nodular tóxico. El hipotiroidismo provoca un enlentecimiento del metabolismo; su aparición en la niñez ocasiona el cretinismo; si se presenta en la adultez provoca la aparición de mixedema.

La hiperfunción corticosuprarrenal conduce al establecimiento de un cuadro clínico, que varía en dependencia de si existe un predominio de la síntesis de glucocorticoides, mineralocorticoides o andrógenos. La síntesis insuficiente de los esteroides corticales puede ser primaria (enfermedad de Addison) o secundaria, debido a un exceso en la secreción de la ACTH. Existen diferentes trastornos genéticos que afectan la síntesis de las enzimas de la vía formadora de esteroides corticosuprarrenales, y producen hiperplasia suprarrenal.

Los feocromocitomas son tumores del tejido cromafín de la médula suprarrenal, con hipersecreción de las catecolaminas.

El hipogonadismo masculino se debe a una deficiencia genética de las enzimas que participan en la síntesis de la testosterona en los testículos, o como resultado de un defecto en la acción periférica de la hormona. Estos trastornos traen como consecuencia un pseudohermafroditismo masculino. El hipogonadismo femenino provoca la disminución de la ovulación, la liberación de las hormonas ováricas, o ambos tipos de afectaciones.

El hiperparatiroidismo determina la aparición de la hipercalcemia y la hipofosfatemia, y el aumento de la reabsorción ósea. Puede ser primario, por un aumento en la síntesis de la PTH, o secundario a determinados trastornos que provocan resistencia a la acción de dicha hormona.

El hipoparatiroidismo se acompaña de la disminución del calcio iónico sérico y la elevación de los niveles de fosfato.

El pseudohipoparatiroidismo es una enfermedad genética, debida a una disminución de la concentración y capacidad funcional de la proteína G, lo cual afecta la activación de la enzima adenil ciclasa por la PTH.

El hiperinsulinismo puede ser provocado por tumores de las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos, o puede ser consecuencia de una afectación del catabolismo de la insulina, como ocurre en el caso de los trastornos hepáticos graves.

## Ejercicios

1. ¿En qué consisten los trastornos primarios y secundarios de la producción de hormonas? Ilústrelo mediante ejemplos.
2. Explique las posibles causas que determinan, que aun en presencia de cantidades normales o elevadas de una hormona, no se produzca una adecuada respuesta por el órgano diana.
3. ¿Mediante qué procedimientos clínicos y bioquímicos usted determinaría si una hiperfunción corticosuprarrenal es primaria o secundaria?
4. Un paciente acude al médico por presentar un aumento de volumen de la tiroides que le ocasiona trastorno de la deglución. ¿Cuáles podrían ser las causas de esta afección y qué conducta seguiría para realizar el diagnóstico?
5. Explique los trastornos genéticos que provocan la hiperplasia suprarrenal y la correlación que existe entre las diferentes afectaciones bioquímicas y los cuadros clínicos que presentan.
6. ¿Qué elementos clínicos y bioquímicos le permitirían diferenciar un hipogonadismo masculino por deficiencia de la enzima 17- $\alpha$ -hidroxilasa, de otro provocado por el déficit de la enzima 5- $\alpha$ -reductasa?
7. ¿Cómo diferenciaría un hipoparatiroidismo de un pseudohipoparatiroidismo?
8. Justifique bioquímicamente el cuadro clínico que presenta un paciente con panhipopituitarismo.
9. ¿Cuáles endocrinopatías pueden causar hipoglicemia? Explique.
10. ¿Qué consecuencias traería para un feto cromosómicamente masculino, no poseer la enzima 5- $\alpha$ -reductasa? Fundamente bioquímicamente su respuesta.
11. ¿Qué consecuencias traería para un feto XX no poseer la enzima 21-hidroxilasa? Fundamente bioquímicamente su respuesta.
12. ¿Qué consecuencias traería para un feto padecer una hiperplasia suprarrenal congénita?
  - a) Si es cromosómicamente una hembra.
  - b) Si es cromosómicamente un varón.Fundamente bioquímicamente su respuesta.