

# Fisiopatología del sistema endocrinológico

---



Universidad de Oviedo  
La universidad de Asturias

Prof. J.L.Díez Jarilla  
Dpto. de Medicina  
[jldiez@uniovi.es](mailto:jldiez@uniovi.es)

### ***Conceptos básicos***

Estudio de las glándulas y de las hormonas que éstas producen.

El término endocrino fue acuñado por Starling para marcar el contraste entre las hormonas de secreción interna (*endocrinas*) y las de secreción externa (*exocrinas*) o secretadas hacia una luz como, por ejemplo, las del aparato digestivo.

***Conceptos básicos***

El término hormona procede de una frase en griego que significa "*poner en movimiento*" y describe las acciones dinámicas de estas sustancias circulantes que despiertan respuestas celulares y regulan los procesos fisiológicos a través de mecanismos de retroalimentación.

***Temas que se exponen en este área***

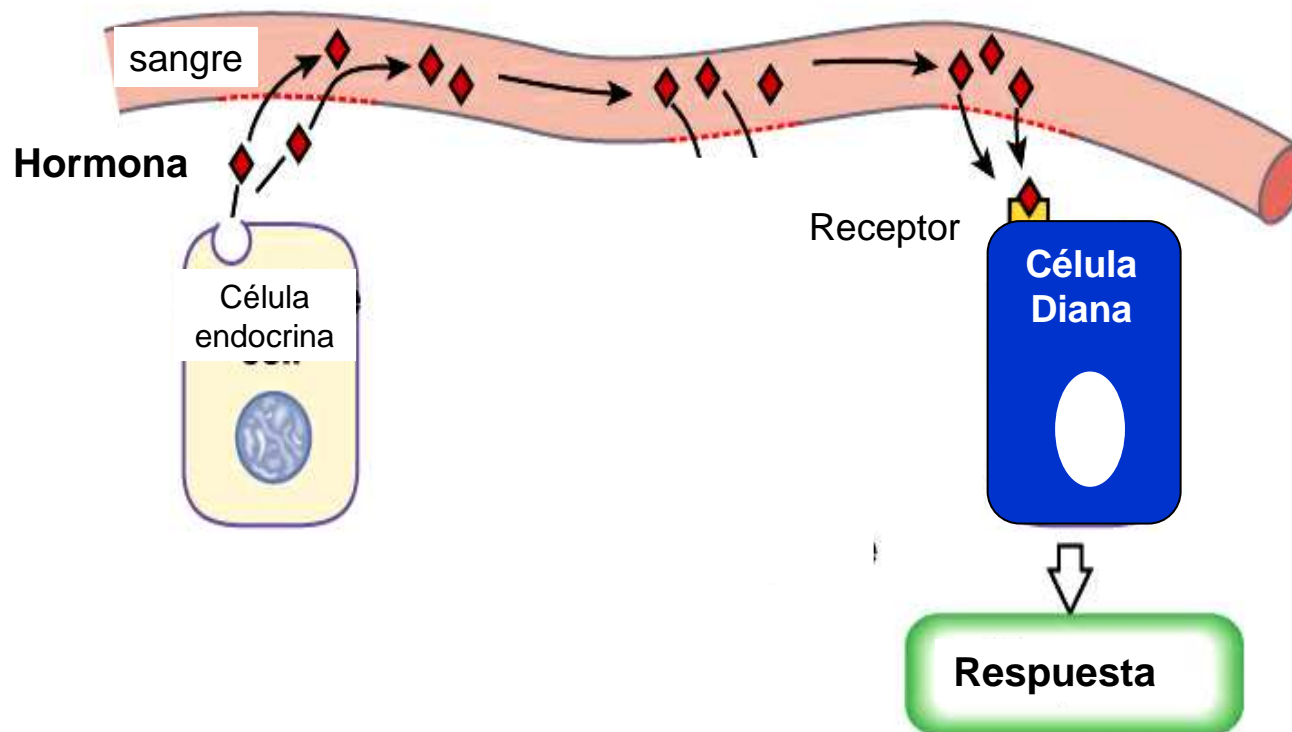
Tema 9.- Bases fisiopatológicas generales y clasificación de las endocrinopatías.

Tema 10.- Causas y mecanismos de los trastornos del tiroides.

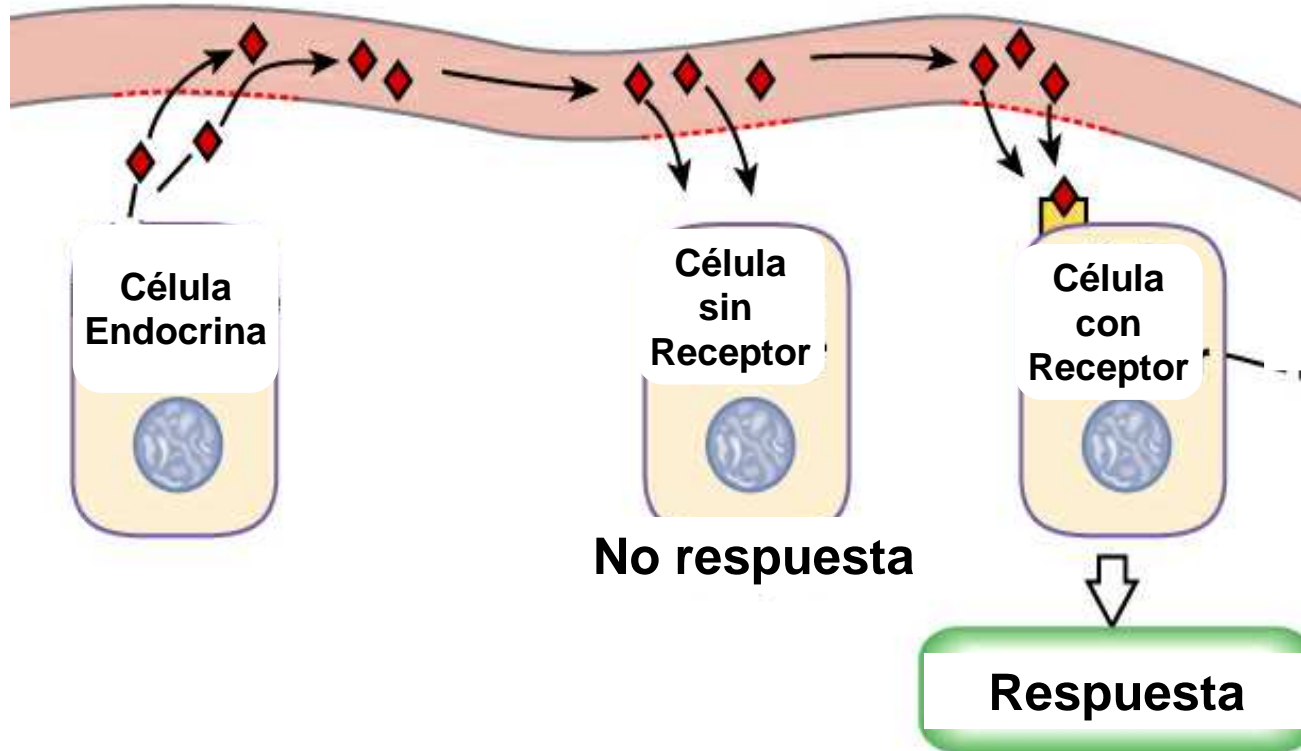
Tema 11.- Causas y mecanismos de los trastornos de las glándulas suprarrenales.

**Tema 9.-  
Bases fisiopatológicas generales  
y  
clasificación de las  
endocrinopatías.**

## ¿Qué es una hormona?



## Especificidad de acción hormonal



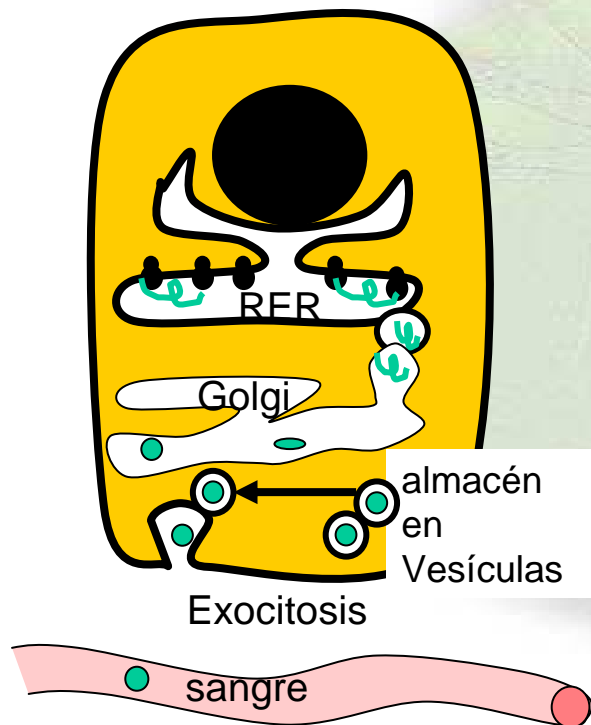
## Clasificación de hormonas

- Hormonas **hidrosolubles**: péptidos y aminas y aminoácidos
- Hormonas **liposolubles**: derivados del colesterol

## Síntesis, almacén y secreción de hormonas

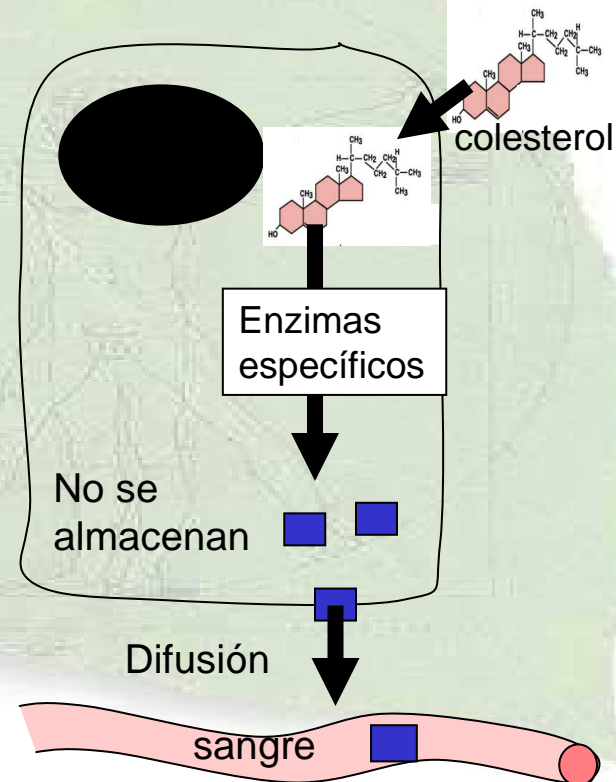
### Hormonas hidrosolubles

Se almacenan en vesículas  
Se liberan por exocitosis



### Hormonas liposolubles

No se almacenan  
Se liberan por difusión



### ***Tipos de hormonas***

- 1) H. derivadas de aminoácidos** ( dopamina, catecolaminas y la h. Tiroidea).
- 2) Neuropéptidos pequeños** (h. liberadora de gonadotropina -*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH-, h. liberadora de tirotropina - *thyrotropin-releasing hormone*, TRH -, somatostatina y la vasopresina).
- 3) Grandes proteínas** ( insulina, h. luteinizante - *luteinizing hormone*, LH - PTH, producidas por glándulas endocrinas clásicas).
- 4) H. esteroideas** ( cortisol y los estrógenos, sintetizadas a partir de precursores derivados del colesterol).
- 5) H. derivados de vitaminas** (retinoides - vitamina A - y la vitamina D).

***Receptores y hormonas***

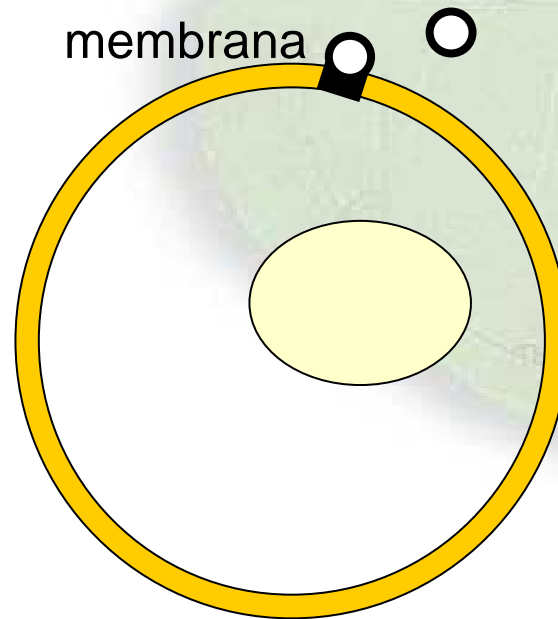
Por regla general

- 1.- **H. derivadas de los aminoácidos y las peptídicas** establecen interacciones con receptores situados en la membrana de superficie de las células.
- 2.- **Los esteroides, las hormonas tiroideas, la vitamina D y los retinoides** son liposolubles y ejercen su acción sobre receptores nucleares intracelulares.

## Localización de receptores hormonales en la célula diana

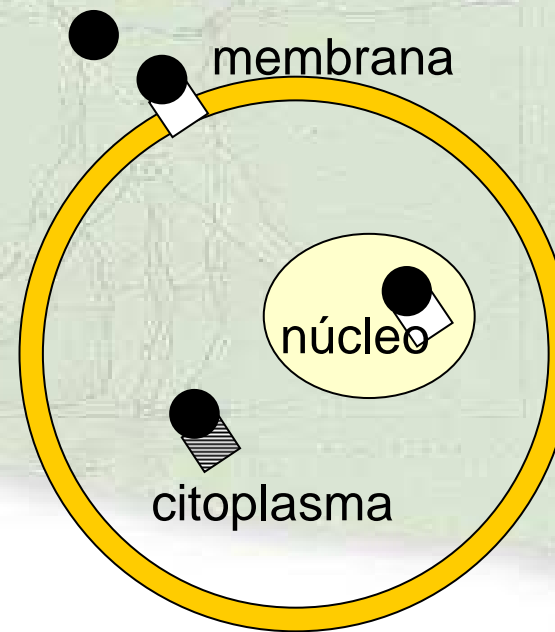
### Hormonas hidrosolubles

Tienen receptores en la membrana



### Hormonas Liposolubles

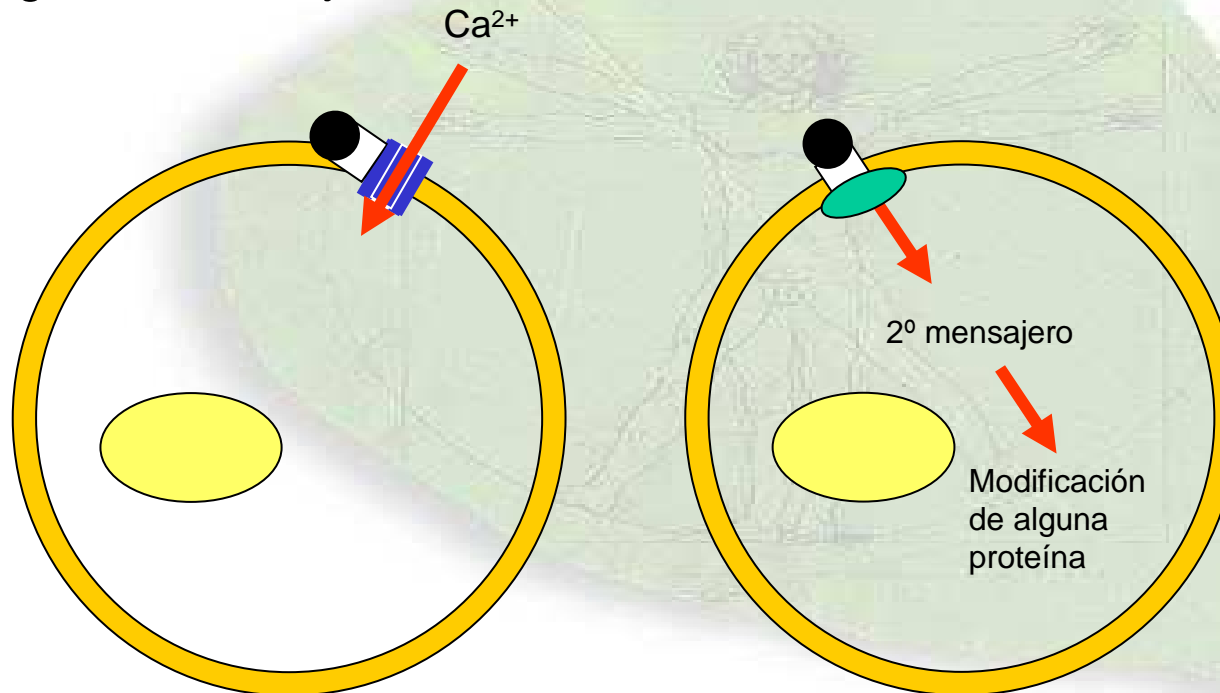
Suelen tener los receptores en citoplasma y núcleo, pero a veces también en la membrana



## Mecanismo de acción de hormonas hidrosolubles

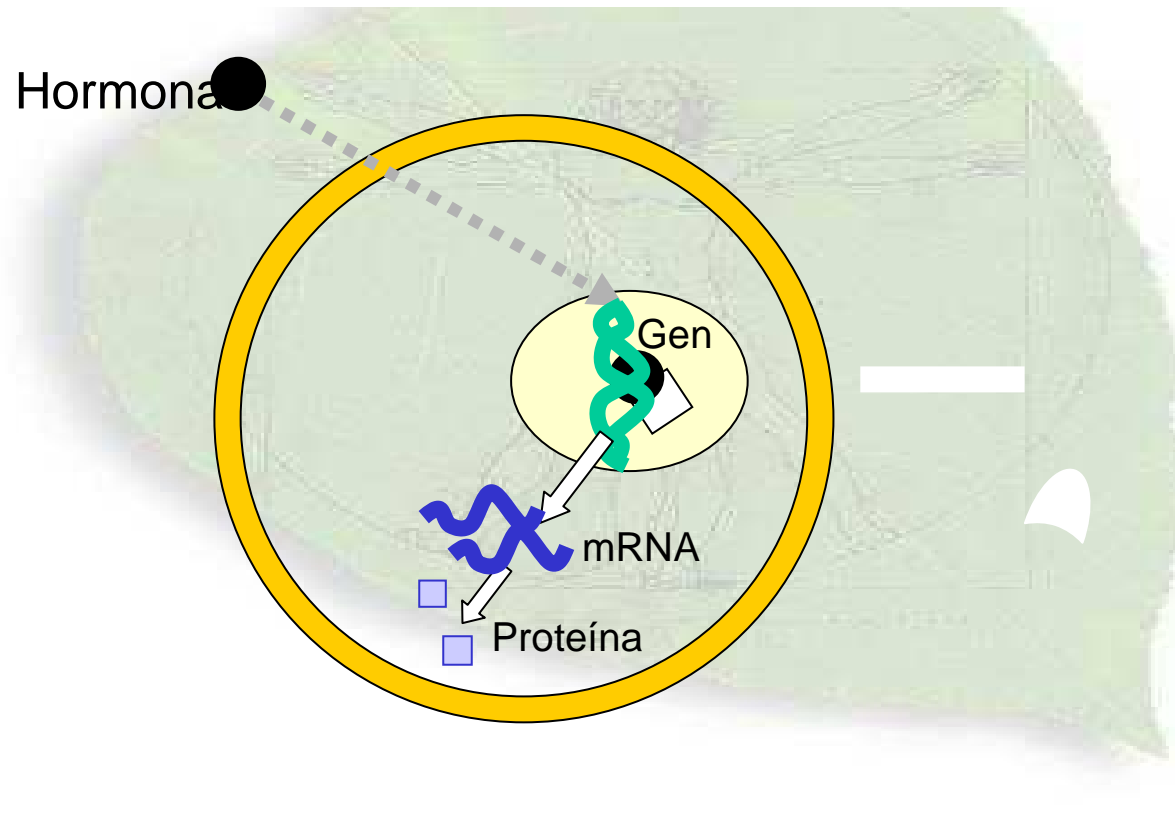
Las **hormonas** hidrosolubles pueden modificar:

1. la apertura de un canal iónico
2. la actividad de alguna proteína intracelular mediante un segundo mensajero



## Mecanismo de acción de hormonas liposolubles

Las hormonas liposolubles, cuando actúan sobre receptores dentro del núcleo, activan genes dando lugar a la síntesis de una proteína.



*Tipos de receptores de membrana*

**Receptores de membrana**

- 1) siete receptores transmembranales acoplados a la proteína G (GPCR).
- 2) receptores de cinasa de tirosina.
- 3) receptores de citosina.
- 4) receptores de cinasa de serina.

*Receptores nucleares*

**Receptores nucleares**

La familia de los receptores nucleares ha crecido hasta alcanzar casi 100 miembros, muchos de los cuales siguen estando clasificados como receptores huérfanos pues sus ligandos, si existen, no han sido aún identificados

## Endocrinología

### Receptores DE MEMBRANA: siete receptores transmembranales acoplados a la proteína G (GPCR).

Receptores	Efectores	Vías de señalización
<b>Siete receptores transmembranarios acoplados a la proteína G (GPCR)</b>		
Adrenérgicos beta	G <sub>s</sub> α, ciclase de adenilato	Estimulación de la producción de AMP cíclico, proteína A de cinasa
LH, FSH, TSH	Canales de Ca <sup>2+</sup> +	Calmodulina, cinasas dependientes del Ca <sup>2+</sup> +
Glucagon		
PTH, PTHrP		
ACTH, MSH		
GHRH, CRH		
Adrenérgicos alfa	G <sub>i</sub> α	Inhibición de la producción de AMP cíclico
Somatostatina		Activación de los canales de K <sup>+</sup> y Ca <sup>2+</sup> +
TRH, GnRH	G <sub>q</sub> , G <sub>11</sub>	Fosfolipasa C, diacilglicerol, IP <sub>3</sub> , proteína C de cinasa, canales del Ca <sup>2+</sup> + dependientes del voltaje

**Receptores DE MEMBRANA: *Tirosincinasa* receptora**

Receptores	Efectores	Vías de señalización
<b><i>Tirosincinasa</i> receptora</b>		
Insulina, IGF-1	Cinásas de tirosina, IRS-1 a IRS-4	Cinásas de MAP, PI 3-cinasa, RSK
EGF, NGF	Cinásas de tirosina, <i>ras</i>	Raf, cinásas de MAP, RSK

**Nota:** IP<sub>3</sub>, trifosfato de inositol (*inositol triphosphate*); IRS, sustratos del receptor de insulina (*insulin receptor substrates*); MAP, proteína activada por mitógenos (*mitogen-activated protein*); MSH, hormona estimulante de melanocitos (*melanocyte-stimulating hormone*); NGF, factor de crecimiento nervioso (*nerve growth factor*); PI, fosfatidilinositol (*phosphatidylinositol*); RSK, cinasa S6 ribosómica (*ribosomal S6 kinase*); TGF- $\beta$ , factor de transformación del crecimiento beta (*transforming growth factor beta*). Para las demás abreviaturas, véase el texto.

**Receptores DE MEMBRANA: Receptor de citocina, unido a cinasa**

Receptores	Efectores	Vías de señalización
<b>Receptor de citocina, unido a cinasa</b>		
GH, PRL	Cinasas de tirosina JAK	STAT, cinasa de MAP, PI 3-cinasa, IRS-L, IRS-2

**Nota:** IP<sub>3</sub>, trifosfato de inositol (*inositol triphosphate*); IRS, sustratos del receptor de insulina (*insulin receptor substrates*); MAP, proteína activada por mitógenos (*mitogen-activated protein*); MSH, hormona estimulante de melanocitos (*melanocyte-stimulating hormone*); NGF, factor de crecimiento nervioso (*nerve growth factor*); PI, fosfatidilinositol (*phosphatidylinositol*); RSK, cinasa S6 ribosómica (*ribosomal S6 kinase*); TGF- $\beta$ , factor de transformación del crecimiento beta (*transforming growth factor beta*). Para las demás abreviaturas, véase el texto.

**Receptores DE MEMBRANA: *Cinasa de serina***

Receptores	Efectores	Vías de señalización
<b>Cinasa de serina</b>		
Activina, TGF- $\beta$ , MIS	Cinasa de serina	Smads

**Nota:** IP<sub>3</sub>, trifosfato de inositol (*inositol triphosphate*); IRS, sustratos del receptor de insulina (*insulin receptor substrates*); MAP, proteína activada por mitógenos (*mitogen-activated protein*); MSH, hormona estimulante de melanocitos (*melanocyte-stimulating hormone*); NGF, factor de crecimiento nervioso (*nerve growth factor*); PI, fosfatidilinositol (*phosphatidylinositol*); RSK, cinasa S6 ribosómica (*ribosomal S6 kinase*); TGF- $\beta$ , factor de transformación del crecimiento beta (*transforming growth factor beta*). Para las demás abreviaturas, véase el texto.

## **Mecanismos de regulación función hormonal**

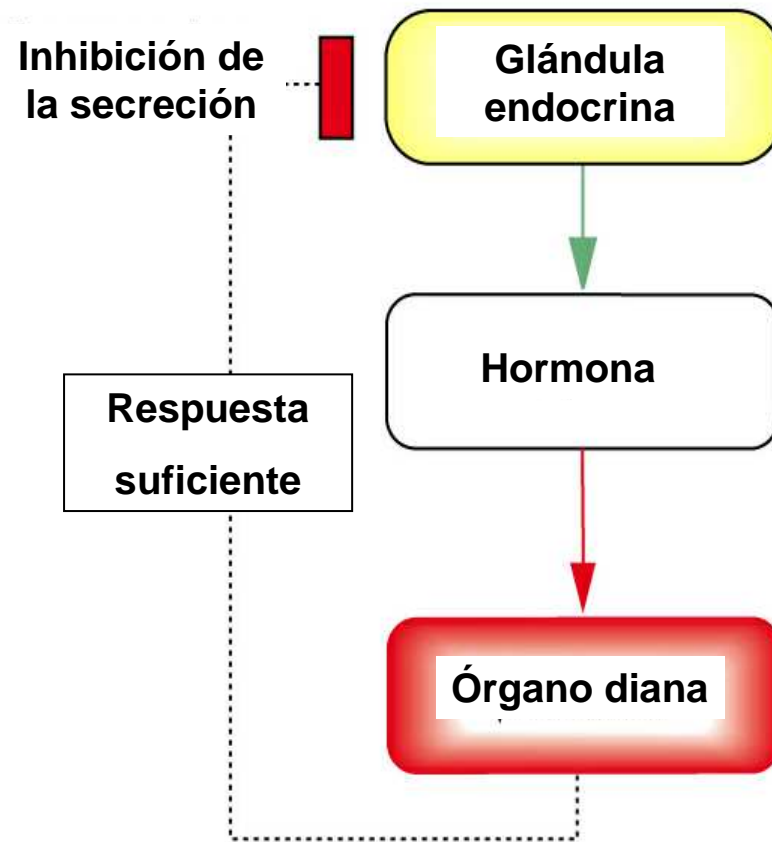
### **1. Regulación de la secreción:**

- Retroalimentación negativa (frecuentes)
- Retroalimentación positiva (poco frecuentes)
- Ritmos circadianos
- Regulación por otras hormonas

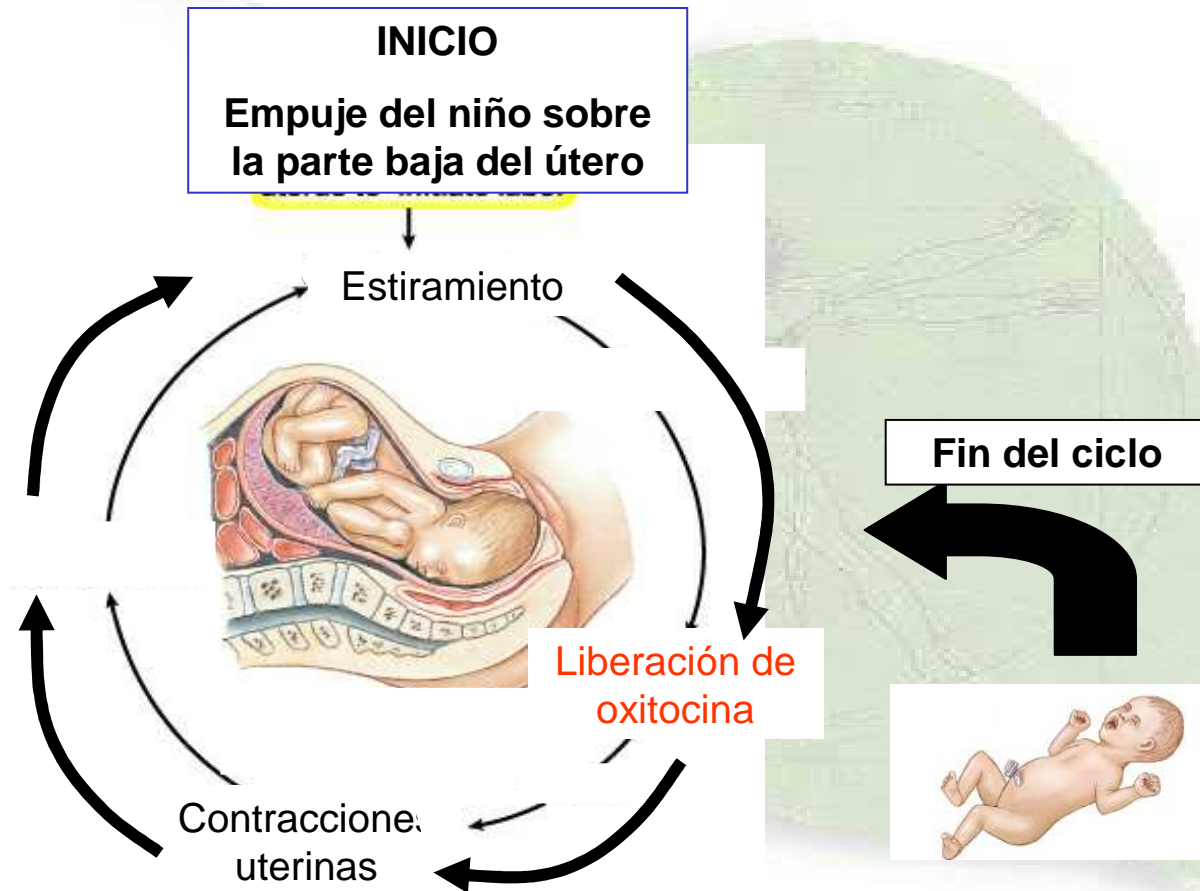
### **2. Regulación de la célula diana:**

- Desensibilización de receptores
- Efecto de otras hormonas

## La regulación de la secreción hormonal por retroalimentación negativa es el mecanismo más frecuente

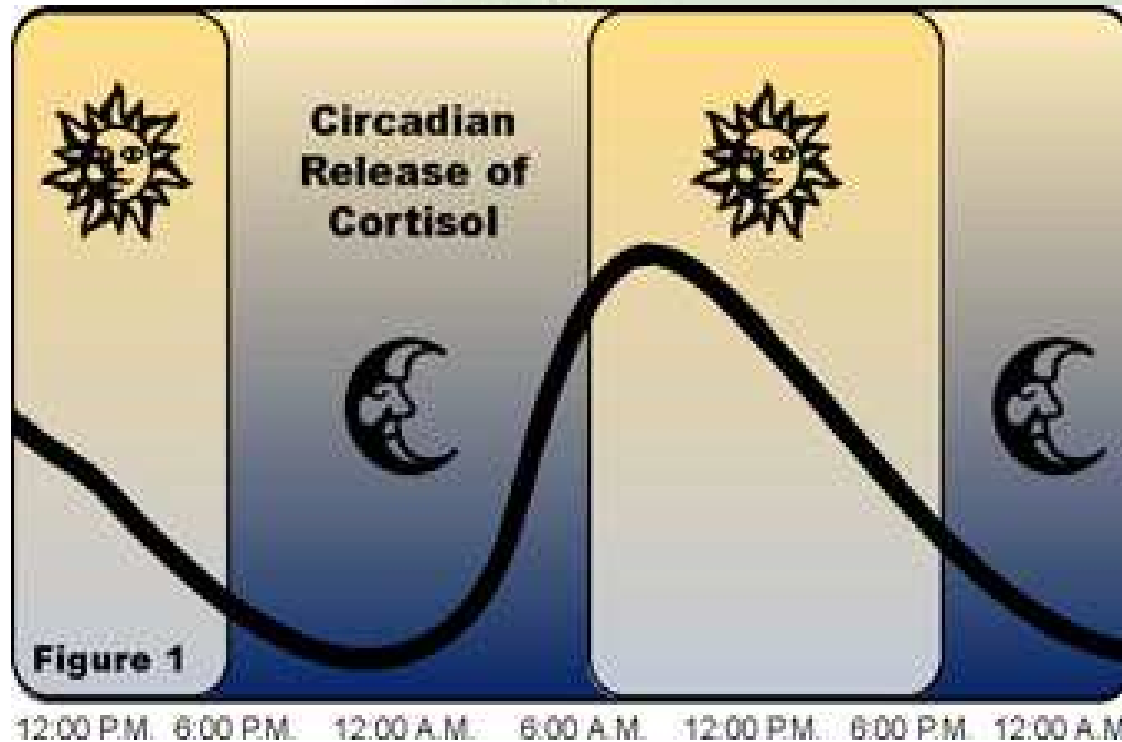


## Regulación de la secreción hormonal por retroalimentación positiva: oxitocina

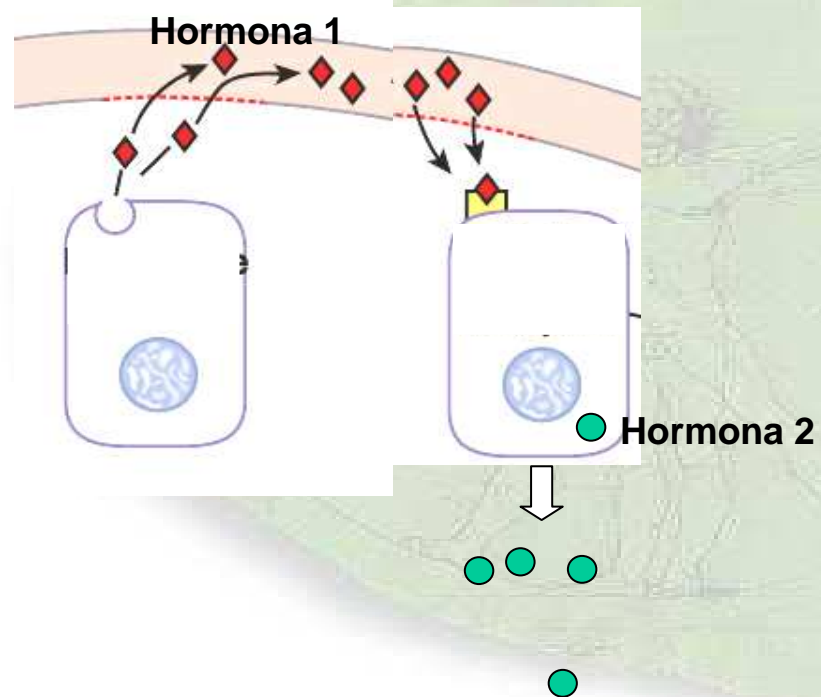


## Regulación de la secreción hormonal por ritmos circadianos: cortisol

Algunas hormonas tienen un ritmo de secreción marcado por el ciclo día-noche. Ejemplo: cortisol

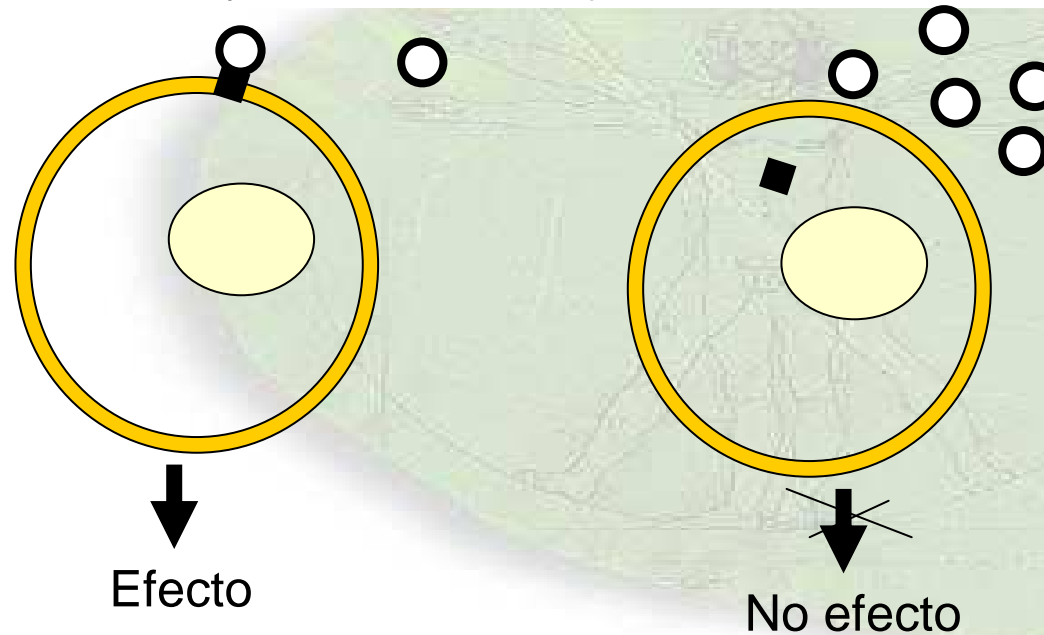


## Regulación de la secreción hormonal por otras hormonas: Eje hipotálamo hipófisis



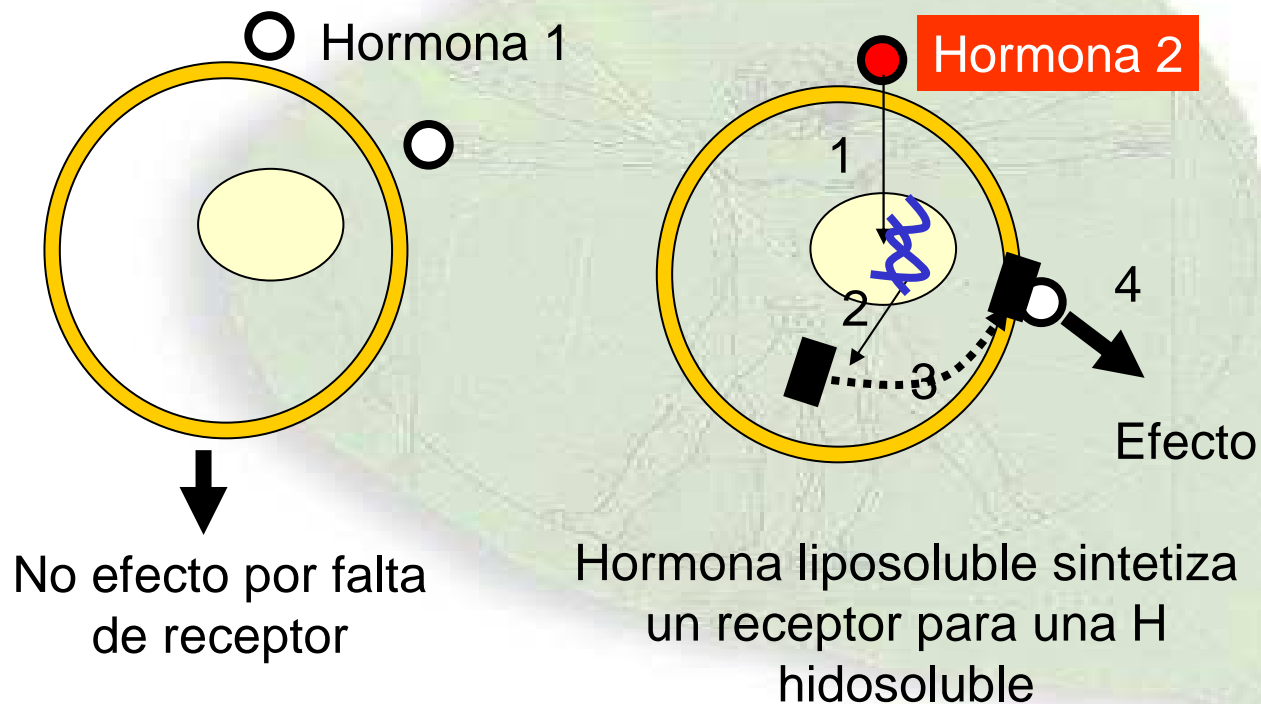
## Regulación de la respuesta en la célula diana

**Desensibilización de receptores.** Un receptor cuando tiene mucho tiempo la hormona presente se puede internalizar y la hormona deja de actuar



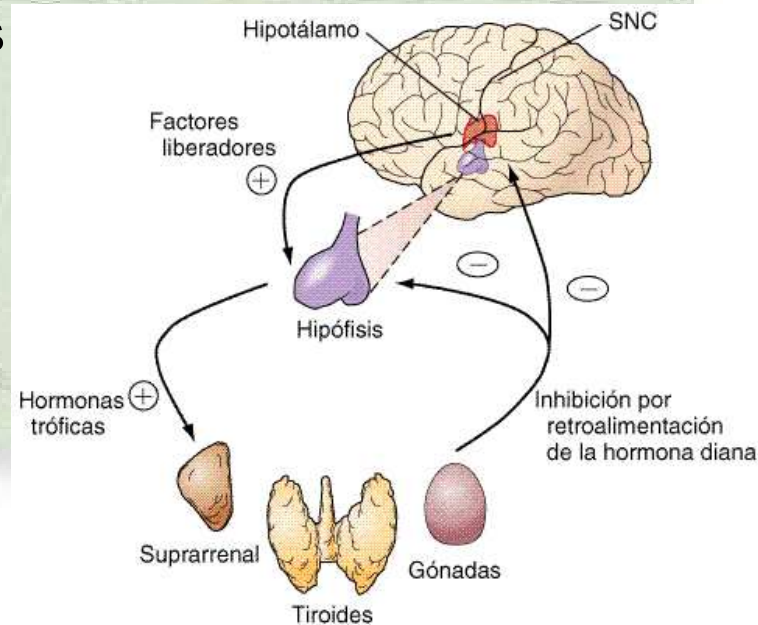
## Regulación de la respuesta en la célula diana

**Permisividad:** Una hormona puede hacer que se sinteticen los receptores para otra hormona y permite su actuación.



**Sistemas de regulación hormonal por retroalimentación**

Cada uno de los principales ejes hipotalámicos-hipofisarios-hormonales depende de una retroalimentación negativa, proceso que mantiene los niveles hormonales dentro de límites relativamente estrechos

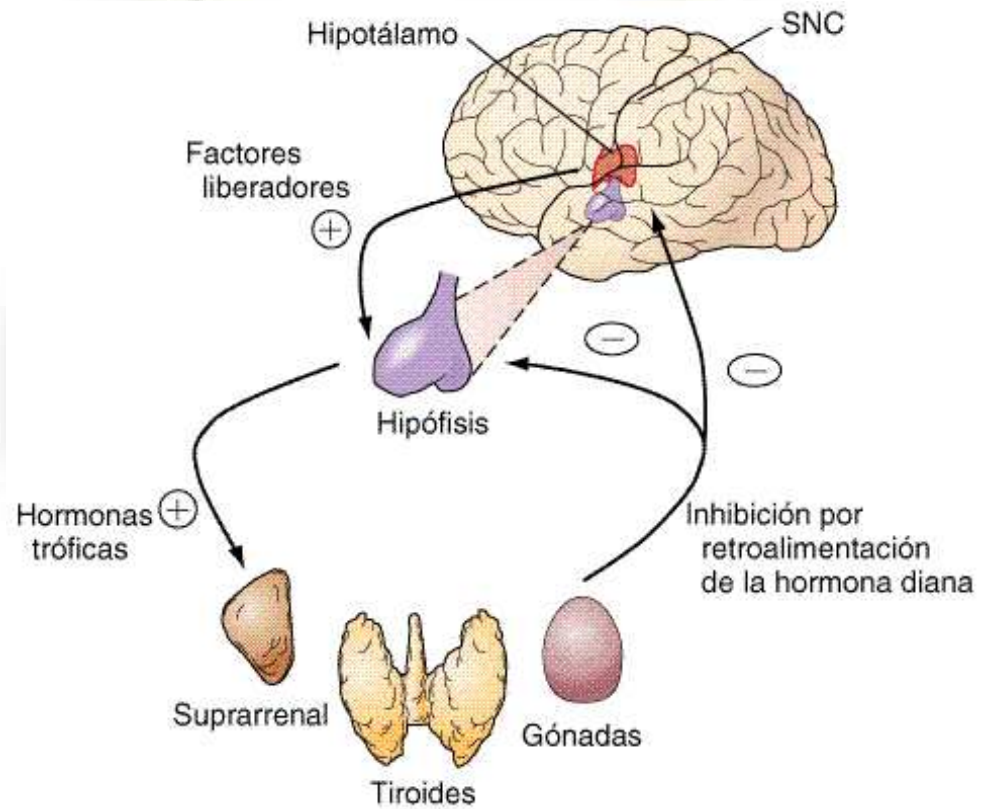


***Sistemas de regulación hormonal por retroalimentación***

Los mecanismos de retroalimentación negativa hipotálamo-hipofisarios son:

- 1) Hormonas tiroideas sobre el eje TRH-TSH.
- 2) Cortisol sobre el eje CRH-ACTH.
- 3) Esteroides gonadales sobre el eje GnRH-LH/FSH.
- 4) El IGF-I sobre el eje de la hormona liberadora de hormona del crecimiento (*growth hormone-releasing hormone*, GHRH)-GH.

**Sistemas de regulación hormonal por retroalimentación**



***Causas de la enfermedad endocrina:  
...por su mecanismo patológico***

Tres tipos principales:


- a) Por exceso hormonal.
- b) Por deficiencia hormonal.
- c) Por resistencia a las hormonas

***Causas de la enfermedad endocrina:***

***... a) Por exceso hormonal***

- 1.- Proliferación neoplásica de las células endocrinas
- 2.- Trastornos autoinmunitarios
- 3.- Administración excesiva de hormonas.

**Causas de la enfermedad endocrina:  
... a) Por exceso hormonal**

<b>Tipo de trastorno endocrino</b>	<b>Ejemplos</b>
<b>1.- Hiperfunción</b>	
<b>- <u>Neoplásicos</u></b>	
Benignos	Adenomas hipofisarios, hiperparatiroidismo, nódulos tiroideos o suprarrenales autónomos, feocromocitoma
Malignos	Cáncer suprarrenal, carcinoma medular de tiroides, tumor carcinoide
Ectópico	ACTH ectópica, secreción de SIADH
Neoplasia endocrina múltiple	MEN1, MEN2
<b>- <u>Autoinmunitarios</u></b>	Enfermedad de Graves
<b>- <u>Yatrógenos</u></b>	Síndrome de Cushing, hipoglucemia
<b>- <u>Infecciosos e inflamatorios</u></b>	Tiroiditis subaguda
<b>- <u>Mutaciones que activan al receptor</u></b>	LH, TSH, Ca <sup>2+</sup> , receptores de PTH, G. 

***Causas de la enfermedad endocrina:  
... b) Por deficiencia hormonal***

La mayor parte pueden atribuirse a la destrucción de las glándulas debida a:

- Autoinmunidad
- Cirugía
- Infección
- Inflamación
- Infarto
- Hemorragia
- Infiltración tumoral

### Causas de la enfermedad endocrina: ... b) Por deficiencia hormonal

Tipo de trastorno endocrino	Ejemplos
2.- Hipofunción	
<u>Autoinmunitarios</u>	Tiroiditis de Hashimoto, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Addison, insuficiencia poliglandular
<u>Yatrógenos</u>	Hipopituitarismo secundario a radiación, hipotiroidismo, quirúrgicos
<u>Infeciosos e inflamatorios</u>	Insuficiencia suprarrenal, sarcoidosis hipotalámica
<u>Mutaciones hormonales</u>	GH, LH $\beta$ , FSH $\beta$ , vasopresina
<u>Defectos enzimáticos</u>	Deficiencia de 21-hidroxilasa
<u>Alteraciones del desarrollo</u>	Síndrome de Kallmann, síndrome de Turner, factores de transcripción
<u>Nutricionales, deficiencias vitamínicas</u>	Deficiencia de vitamina D, deficiencia de yodo
<u>Hemorragia e infarto</u>	Síndrome de Sheehan, insuficiencia suprarrenal

***Causas de la enfermedad endocrina:  
... c) Por resistencia hormonal***

- Defectos hereditarios de los receptores de membrana.
- Defectos de los receptores nucleares o de las vías por las que se trasladan las señales de los receptores.
- Formas adquiridas.

\* Estos trastornos se caracterizan porque la acción de la hormona es deficitaria pese a la elevación de sus niveles.

**Causas de la enfermedad endocrina:  
... c) Por resistencia hormonal**

Tipo de trastorno endocrino	Ejemplos
<b>3.- Resistencia a las hormonas</b>	
- <u>Mutaciones de los receptores</u>	
Membrana	GH, vasopresina, LH, FSH, ACTH, GnRH, GHRH, PTH, leptina, Ca <sup>2+</sup>
Nucleares	AR, TR, VDR, ER, GR, PPAR $\gamma$
- <u>Mutaciones de la vía de señalización</u>	Osteodistrofia hereditaria de Albright
- <u>Posreceptor</u>	Diabetes mellitus de tipo 2, resistencia a la leptina

***Estudio del paciente endocrinológico***

- 1.- No existe una h. clínica o una exploración física endocrina de valor universal.
  - 2.- Gran parte de las glándulas son inaccesibles, la exploración suele centrarse en las manifestaciones del exceso o de la deficiencia, así como en la exploración directa de las glándulas palpables, como la tiroides o las gónadas.
- \* Por todo ello, es importante valorar a los pacientes teniendo en cuenta sus síntomas iniciales, la revisión de los aparatos, los antecedentes familiares y sociales y la exposición a fármacos.

**Ejemplos de trastornos endocrinos y metabólicos que predominan en el adulto**

<b>Trastorno</b>	<b>Prevalencia aprox. en adultos</b>	<b>Recomendaciones para estudios y pruebas</b>
<b><u>Obesidad</u></b>	23%, IMC >30  50%, IMC >25	Calcular el IMC  Medir la circunferencia de la cintura pélvica  Excluir las causas secundarias  Considerar las complicaciones comórbidas

**Nota:** IMC, índice de masa corporal (*body mass index*); CAD, coronariopatía (*coronary artery disease*); DHEAS, dehidroepiandrosterona; HDL, lipoproteína de alta densidad (*high-density lipoprotein*); LDL, lipoproteína de baja densidad (*low-density lipoprotein*).

**Ejemplos de trastornos endocrinos y metabólicos que predominan en el adulto**

<b>Trastorno</b>	<b>Prevalencia aprox. en adultos</b>	<b>Recomendaciones para estudios y pruebas</b>
<b><u>Diabetes mellitus del tipo 2</u></b>	<b>&gt;6%</b>	Efectuar pruebas cada 3 años o antes en los grupos de alto riesgo:  Glucosa plasmática en ayunas >126 mg/100 ml Glucosa plasmática al azar >200 mg/100 ml HbA1c elevada  Considerar complicaciones comórbidas

**a** La prevalencia de la mayor parte de los padecimientos varía en los grupos étnicos y etarios.  
**b** Ver el capítulo correspondiente para más información sobre diagnóstico y tratamiento. Los análisis de laboratorio están indicados en pacientes con signos o síntomas y en los que pertenecen a grupos de alto riesgo

**Ejemplos de trastornos endocrinos y metabólicos que predominan en el adulto**

<b>Trastorno</b>	<b>Prevalencia aprox. en adultos<sup>a</sup></b>	<b>Recomendaciones para estudios y pruebas<sup>b</sup></b>
<b>Hiperlipidemia</b>	15-20%	<p>Investigar el colesterol por lo menos cada 5 años; con más frecuencia en los grupos de alto riesgo</p> <p>Análisis de las lipoproteínas (LDL, HDL) en caso de colesterol elevado, CAD y diabetes</p> <p>Considerar las causas secundarias</p>

<sup>a</sup> La prevalencia de la mayor parte de los padecimientos varía en los grupos étnicos y etarios.

<sup>b</sup> Ver el capítulo correspondiente para más información sobre diagnóstico y tratamiento. Los análisis de laboratorio están indicados en pacientes con signos o síntomas y en los que pertenecen a grupos de alto riesgo

***Ejemplos de trastornos endocrinos y metabólicos que predominan en el adulto***

<b>Trastorno</b>	<b>Prevalencia aprox. en adultos<sup>a</sup></b>	<b>Recomendaciones para estudios y pruebas<sup>b</sup></b>
<b><u>Hipotiroidismo</u></b>	5-10%, mujeres  0.5-2%, varones	TSH; confirmar con T <sub>4</sub>  Investigar a las mujeres después de los 35 años y cada 5 años a continuación

<sup>a</sup> La prevalencia de la mayor parte de los padecimientos varía en los grupos étnicos y etarios.

<sup>b</sup> Ver el capítulo correspondiente para más información sobre diagnóstico y tratamiento. Los análisis de laboratorio están indicados en pacientes con signos o síntomas y en los que pertenecen a grupos de alto riesgo

***Otros...Ejemplos de trastornos endocrinos y metabólicos que predominan en el adulto***

<b>Trastorno</b>	<b>Prevalencia aprox. en adultos</b>
<b><u>Enfermedad de Graves</u></b>	1-3%, mujeres / 0.1%, varones
<b><u>Nódulos y neoplasias tiroideas</u></b>	5%
<b><u>Osteoporosis</u></b>	5%, mujeres / 1%, varones
<b><u>Hiperparatiroidismo</u></b>	0.1-0.5%, mujeres > varones
<b><u>Infertilidad</u></b>	10%, parejas
<b><u>Síndrome de ovario poliquístico</u></b>	4-7%, mujeres

***Otros...Ejemplos de trastornos endocrinos y metabólicos que predominan en el adulto***

<b>Trastorno</b>	<b>Prevalencia aprox. en adultos</b>
<b><u>Hirsutismo</u></b>	Variable
<b><u>Menopausia</u></b>	Edad mediana, 51
<b><u>Hiperprolactinemia</u></b>	Frecuente en mujeres con amenorrea o galactorrea
<b><u>Disfunción eréctil</u></b>	10-15%
<b><u>Ginecomastia</u></b>	Frecuente en varones mayores
<b><u>Síndrome de Klinefelter</u></b>	0.2%, varones
<b><u>Síndrome de Turner</u></b>	0.03%, mujeres



Universidad de Oviedo  
La universidad de Asturias

Prof. J.L.Díez Jarilla  
Dpto. de Medicina  
jldiez@uniovi.es