

## METABOLISMO DE LAS HORMONAS

DR. H. ESTUARDO PACHECO SOLÍS.

El organismo mantiene una notoria estabilidad en su composición a pesar de estar sujeto a constantes cambios de factores dependientes del medio externo y de otros relacionados con el medio interno. El control de este equilibrio se lleva a cabo por el sistema nervioso y por mediadores químicos. El sistema de señales químicas puede actuar en el interior de la misma célula (**acción intracrina**); o bien, vertiéndose en el espacio extracelular, expresar su efecto sobre la misma célula que origina el mediador químico (**efecto autocrino**). El efecto puede ser en las células de la región donde se secreta (**control paracrino**); o bien, al pasar tales sustancias a la circulación, y realizar su efecto a distancia (**control endocrino**). En esta última instancia, a los mediadores se les denomina Hormonas. Una señal neuroendocrina es la de una hormona producida por una célula nerviosa neurosecretora.

Bayliss y Starling propusieron el concepto de hormona en 1902 con los siguientes componentes: producto químico de un órgano elaborado en pequeñas cantidades, secretado a la sangre y transportado a un órgano distante donde ejerce su función. La palabra hormona proviene del griego  $\rho\mu\nu$  y significa poner en acción.

### 1) CLASIFICACION DE LAS HORMONAS.

Las Hormonas pueden clasificarse de acuerdo a composición química, solubilidad, ubicación de sus receptores y naturaleza de la señal usada para mediar su acción dentro de la célula. En el **Cuadro No. 1** ilustramos una clasificación basada en las dos últimas propiedades, y en el **Cuadro No. 2** se muestran las características generales de cada grupo.

Las Hormonas del Grupo I son lipofílicas y, con excepción de T3 y T4 se derivan del Colesterol. Después de su secreción, estas Hormonas se unen a las proteínas transportadoras, proceso que esquivando al problema de la solubilidad, en tanto que prolonga su vida media plasmática. La Hormona libre atraviesa con facilidad la membrana plasmática de todas las células, y encuentra receptores en el citosol o en el núcleo de las células blanco. Se asume que el Complejo Ligando-Receptor es el mensajero intracelular en este grupo.

El Grupo II consiste en Hormonas hidrosolubles que se unen a la membrana plasmática de la célula blanco. Las Hormonas que se fijan a la superficie celular se comunican con los procesos metabólicos intracelulares a través de moléculas intermediarias llamadas **SEGUNDOS MENSAJEROS** (la Hormona misma es el primer mensajero), que se generan como consecuencia de la interacción entre ligando y receptor. El concepto del Segundo Mensajero surgió de la observación de Sutherland de que la Adrenalina se une a la membrana plasmática de los eritrocitos de pichón e incrementa el AMPc intracelular. A esto siguió una serie de experimentos en los cuales se encontró que el AMPc media los efectos metabólicos de numerosas Hormonas. Las Hormonas que utilizan este mecanismo se muestran en el Grupo II-A. Hasta la fecha dos Hormonas, el Factor Natriurético Auricular (ANF, del inglés, Atrial Natriuretic Factor) y el Oxido Nítrico (ON), usan GMPc como segundo mensajero, pero otras hormonas probablemente se adicionaran al Grupo II-B. Varias Hormonas, muchas de las cuales previamente se pensó que afectaban al AMPc, al parecer usan Calcio o metabolitos Fosfoinosítidos (o ambos) como señal intracelular. Estas se muestran en el Grupo II-C. Para el Grupo II-D el mensajero intracelular es una proteína de la Cascada de las Cinasas-Fosfatasa, varias de las cuales están identificadas y una Hormona dada puede utilizar más de una cascada de cinasa. Unas cuantas Hormonas encajan dentro de más de una categoría y las adscripciones cambian constantemente con cada información nueva.

<b>CUADRO 1: CLASIFICACION DE LAS HORMONAS A PARTIR DE SU MECANISMO DE ACCION.</b>
<p><b>GRUPO I: HORMONAS QUE SE FIJAN A RECEPTORES INTRACELULARES.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Andrógenos</li> <li>Calcitriol (1,25-Dihidroxi-D<sub>3</sub>)</li> <li>Estrógenos</li> <li>Glucocorticoides</li> <li>Mineralocorticoides</li> <li>Progestinas</li> <li>Acido Retinoico</li> <li>Hormonas Tiroideas (T3 y T4)</li> </ul>
<p><b>GRUPO II: HORMONAS QUE SE FIJAN A RECEPTORES LOCALIZADOS EN LA SUPERFICIE CELULAR.</b></p> <p><b>A. EL SEGUNDO MENSAJERO ES EL AMPc.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Catecolaminas α<sub>2</sub>-Adrenérgicas</li> <li>Catecolaminas β-Adrenérgicas</li> <li>Hormona Adrenocorticotrópica (ACTH)</li> <li>Angiotensina II</li> <li>Hormona Antidiurética (ADH)</li> <li>Calcitonina</li> <li>Glucagón</li> <li>Lipotropina (LPH)</li> <li>Hormona Luteinizante (LH)</li> <li>Hormona Estimulante de los Melanocitos (MSH)</li> <li>Hormona Paratiroidea (PTH)</li> <li>Gonadotropina Coriónica Humana (hCG)</li> <li>Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH)</li> <li>Hormona Estimulante de los Foliculos (FSH)</li> <li>Somatostatina</li> <li>Hormona Estimulante del Tiroides (TSH)</li> </ul> <p><b>B. EL SEGUNDO MENSAJERO ES EL GMPc.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Factor Natriurético Auricular (ANF)</li> <li>Oxido Nítrico (ON)</li> </ul> <p><b>C. EL SEGUNDO MENSAJERO ES CALCIO O FOSFATIDILINOSITIDO (O AMBOS).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Acetilcolina</li> <li>Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH)</li> <li>Catecolaminas α<sub>1</sub>-Adrenérgicas</li> <li>Oxitocina</li> <li>Factor de Crecimiento derivado de Plaquetas (PDGF)</li> <li>Angiotensina II</li> <li>Sustancia P</li> <li>Colecistocina</li> <li>Hormona Liberadora de Tirotropina (TRH)</li> <li>Gastrina</li> <li>Hormona Antidiurética (ADH, Vasopresina)</li> </ul> <p><b>D. EL SEGUNDO MENSAJERO ES UNA CINASA O LA CASCADA DE FOSFATASAS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Somatomamotropina Coriónica (CS)</li> <li>Factor de Crecimiento similar a Insulina (IGF-I, IGF-II)</li> <li>Eritropoyetina</li> <li>Factor de Crecimiento Epidérmico (EFG)</li> <li>Factor Nervioso de Crecimiento (NGF)</li> <li>Factor de Crecimiento Fibroblástico (FGF)</li> <li>Factor de Crecimiento derivado de Plaquetas (PDGF)</li> <li>Hormona del Crecimiento (GH)</li> <li>Prolactina (PRL)</li> <li>Insulina</li> </ul>

2) **MECANISMO DE ACCION HORMONAL.**

2.1) **HORMONAS DEL GRUPO I.**

*Las Hormonas del Grupo I se unen a Receptores Intracelulares y afectan la expresión genética (Figura 1).*

Los **RECEPTORES DE LAS HORMONAS DEL GRUPO I** pertenecen a una gran familia (superfamilia) de factores de transcripción activables por ligando. Todos los miembros de esta familia tienen una estructura similar, constituida por cadenas polipeptídicas, que son el producto de la síntesis de genes parecidos, formados por ocho exones.

Los receptores tienen una serie de regiones (dominios) con diferentes funciones:

- 1) Un dominio de unión a la hormona (**REGIÓN E**) cerca del extremo carboxiterminal del receptor.
- 2) Un dominio central (**REGIÓN C**) de unión al ADN, el más constante entre los receptores para esteroides de esta superfamilia.
- 3) Una pequeña región (**REGIÓN D**, o **hinge**) que conecta el dominio de unión al ADN con el dominio de unión a la hormona, y que contribuye a la localización nuclear del receptor.
- 4) Un dominio muy variable (**REGIÓN A/B**), cercano a la fracción aminoterminal de la proteína, que incluye sitios de activación transcripcional.

La Región E es responsable de la especificidad hormonal y contribuye a la dimerización del receptor después de su unión al ligando y a su localización nuclear. La Región C, caracterizada por dos “dedos”, cada uno con un átomo central de zinc (*zinc fingers*), es esencial para la unión al sitio aceptor específico del ADN, conocido como **ELEMENTO DE RESPUESTA HORMONAL (HRE)**: este elemento es muy similar para todos los genes blanco de los complejos Hormona-Receptor (H-R), pero cada hormona determina acciones génicas específicas a ese nivel.

Una vez activado el Complejo H-R, éste se mueve a lo largo del cromosoma hasta encontrar su sitio aceptor en el ADN, al cual se une con alta afinidad. La activación y estabilización del Complejo H-R incluyen la dimerización y la unión al complejo de otras pequeñas proteínas (entre ellas, la **PROTEINA SENSIBLE AL CALOR HSP90** del inglés, **Heat Shock Protein**). A su vez, la retención nuclear del complejo así transformado activa la transcripción de los genes específicos hormonodependientes, mediante la ARN polimerasa, seguida a su vez por la traducción o mecanismo de síntesis proteica ribosómica, mediado por el ARN mensajero. El resultado final es la modulación de síntesis proteica específica, que regula la función celular de los órganos blanco.

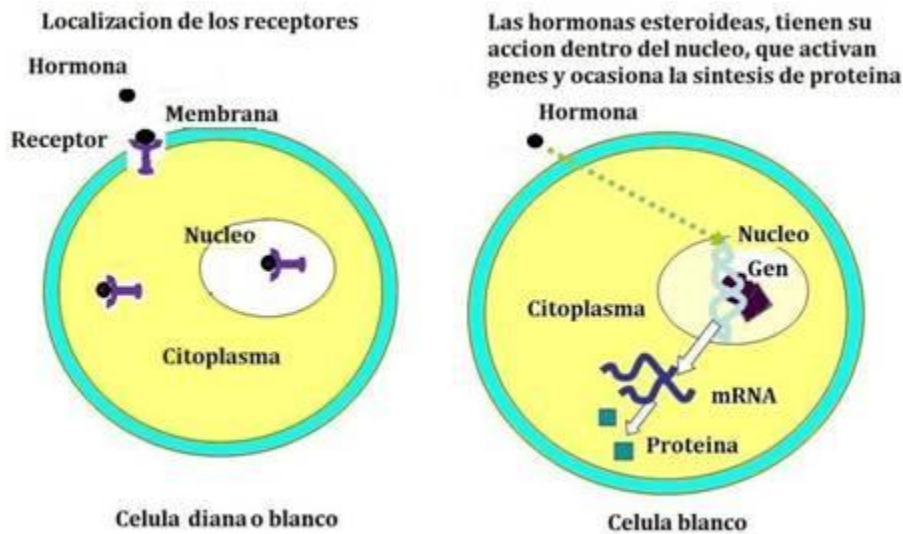


FIGURA 1. Receptores Hormonales, de membrana y de fijación intracelular.

## 2.2) HORMONAS DEL GRUPO II.

*Las Hormonas del Grupo II se unen a Receptores de Membrana y usan mensajeros intracelulares (Figura 1).*

### 2.2.1) SISTEMA DEL AMPc.

El **AMPc (AMP cíclico, Acido 3',5'-adenílico)** se sintetiza a partir del ATP por la acción de la enzima **ADENILATO CICLASA**. Esta ciclación comporta un ataque intramolecular del grupo 3'-OH de la ribosa sobre el grupo  $\alpha$ -fosforilo del ATP para formar un enlace fosfodiéster; este efecto está impulsado por la hidrólisis subsiguiente del pirofosfato liberado. La actividad del AMPc termina con su hidrólisis por medio de **FOSFODIESTERASAS** específicas del AMPc.

**La Adenilatociclase es activada por un sistema mediado por PROTEINAS G.** Al menos dos proteínas G dependientes de GTP median la Regulación de la Adenilciclase, y se designan como **Ge (Estimuladora)** y **Gi (Inhibidora)**; cada una de las cuales se compone de tres subunidades: **ALFA, BETA** y **GAMMA**. Estos dos sistema paralelos (uno estimulador y uno inhibidor), convergen en una sola molécula **CATALITICA (C)**. La fijación de una hormona al **RECEPTOR ESTIMULADOR (Re)** o al **RECEPTOR INHIBIDOR (Ri)** conduce a la activación de la proteína G, a través de la fijación dependiente de  $Mg^{2+}$ , del GTP a la subunidad Alfa y la separación de las subunidades Beta y Gamma (parecen funcionar como un heterodímero). La subunidad Alfa tiene actividad intrínseca de GTPasa y la forma activa, Alfa-GTP, se inactiva por la hidrólisis del GTP a GDP y se reconstruye el complejo trimérico G (Figura 2).

**El AMPc se une a PROTEINA CINASAS DEPENDIENTES DE AMPc (PROTEINAS CINASAS A, PKA) y fosforila a otras proteínas.** El AMPc se une a una proteína cinasa que es una molécula heterotetrámera compuesta de dos subunidades **REGULADORAS (R)** y dos subunidades **CATALITICAS (C)**. La fijación del AMPc conduce a la reacción siguiente:  $4 \text{ AMPc} + R_2C_2 \leftrightarrow R_2 \cdot 4 \text{ AMPc} + 2C$ . El complejo  $R_2C_2$  no tiene actividad enzimática, pero la fijación del AMPc por R, separa a R de C, activando a ésta última. La subunidad C activa, cataliza la transferencia del fosfato gamma del ATP ( $Mg^{2+}$ ) a un residuo de Serina o Treonina en una variedad de proteínas (usualmente enzimas).

La fosforilación de proteínas mediada por PKA regula la actividad de procesos tan diversos como esteroidogénesis, secreción, transporte de iones (canales de  $K^+$ ,  $Cl^-$  y  $Ca^{2+}$ ), metabolismo de grasas y carbohidratos, inducción enzimática, regulación de genes, crecimiento y replicación celular. Hasta hace poco se mencionaban solo acciones definidas del AMPc en el citosol; sin embargo, se ha observado que existe translocación de PKA al núcleo modulando la actividad de factores de transcripción como la **PROTEINA FIJADORA DE ELEMENTOS DE RESPUESTA AL AMPc (CREB)** o la activación de familias de **FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN ATF**, produciendo la inducción o represión de la expresión de determinados genes. Este sistema de señalización ha sido denominado **AMPc-PKA CASSETTE**.

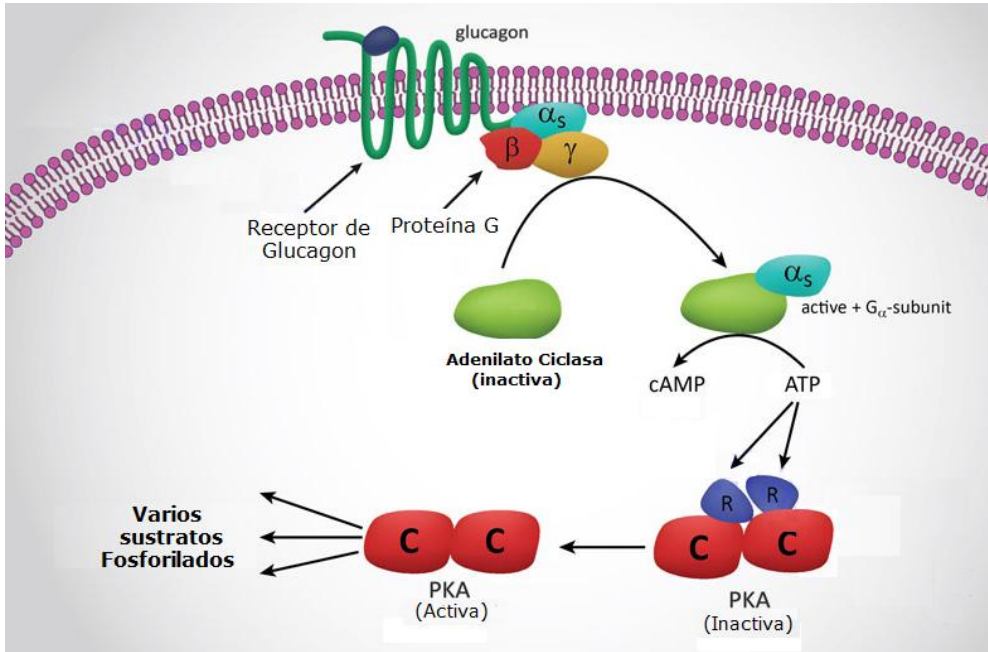


FIGURA 2. Mecanismo de acción del Glucagón. C, subunidad catalítica; R, subunidad reguladora.

**Las FOSFODIESTERASAS (PDE) finalizan la señal del AMPc al convertirlo en su metabolito 5'AMP.** Se han postulado como reguladoras de la activación plaquetaria, relajación vascular, contracción del músculo cardíaco e inflamación; las **METILXANTINAS (TEOFILINA, ISOBUTILMETILXANTINA)** se han utilizado como broncodilatadores en el tratamiento del asma. Los fármacos que actúan selectivamente sobre el grupo de enzimas **PDE<sub>3</sub>** (como la Milrinona) son cardiotónicos e incrementan la fuerza de la contracción cardíaca (regulación de los canales de calcio). Se considera que el GMPc funciona por un sistema similar al del AMPc, aunque no se ha demostrado con exactitud.

### 2.2.2) SISTEMA DEL CALCIO.

El ión calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) es un mensajero ubicuo con una importante función en la transducción de señal, dirigiendo respuestas celulares como los cambios en la motilidad celular, la fertilización del oocito, la neurotransmisión y la secreción de proteínas, así como la fusión, proliferación y diferenciación celulares.

**Muchos de los procesos de señalización mediados por calcio lo son por una proteína sensora y de unión denominada CALMODULINA (CAM).** La Calmodulina es una proteína de 17 kDa homóloga a la proteína muscular Troponina C en estructura y función; se encuentra en todas las células animales y vegetales, constituyendo hasta el 1% del contenido proteico de la célula. Perteneció a una familia de proteínas caracterizadas por una o más copias de un dominio estructural de unión al calcio denominado **MOTIVO DE MANO EF**. La activación de la Calmodulina a través de la fijación del calcio (por efectores como las Proteína Cinasas dependientes de  $\text{Ca}^{2+}$ /CAM y varias isoformas de las PDE-AMPc), activan a **CALMODULINA CINASAS ESPECIFICAS o MULTIFUNCIONALES**, las cuales fosforilan a proteínas específicas y provocan las respuestas fisiológicas. Es evidente que existe una intercomunicación entre los sistemas dependientes de AMPc y los dependientes de calcio.

### 2.2.3) SISTEMA DE LOS FOSFOINOSITIDOS.

**La hidrólisis del fosfolípido de membrana FOSFATIDILINOSITOL-4,5-BISFOSFATO (PIP<sub>2</sub>) por una FOSFOLIPASA C ESPECIFICA da lugar a la formación de dos segundos mensajeros: el INOSITOL-1,4,5-TRIFOSFATO (IP<sub>3</sub>) y el DIACILGLICEROL (DAG).** El IP<sub>3</sub> es un producto hidrosoluble, que se libera al citosol y actúa como movilizador de los depósitos intracelulares de calcio. El DAG es un segundo mensajero lipídico que está anclado en la membrana plasmática por medio de las cadenas laterales hidrofóbicas de los ácidos grasos y activa a una familia de enzimas de señalización conocidas como **PROTEINA CINASAS C (PKC)**.

Se ha postulado el funcionamiento de las Fosfolipasas en la producción de otros segundos mensajeros lipídicos diferentes, los cuales podrían participar en procesos de inicio o finalización de respuestas hormonales, incluyendo la activación diferencial de las isoformas de PKC. De igual manera se ha mencionado al Acido Araquidónico como un segundo mensajero (regulando Fosfolipasas y las PKC), a través de la síntesis de Prostaglandinas, Tromboxanos y Leucotrienos.

**2.2.4) SISTEMA DE CINASAS O FOSFATASAS.**

Un grupo de hormonas asociadas a la Hormona del Crecimiento e Insulina (Factores de Crecimiento, Factores similares a la Insulina), realizan sus funciones a través de la transmisión de señales mediante la activación de cascadas de cinasas o fosfatasas. Los receptores de Insulina e IGF-1 tienen actividad intrínseca de **TIROSINA CINASA** en sus dominios citoplasmáticos. Estas actividades se ponen en movimiento cuando el receptor enlaza al ligando. En ese momento los receptores se autofosforilan y con esto se inicia un conjunto complejo de eventos. Por ejemplo, el receptor de la Insulina fosforilado en seguida fosforila al **Substrato 1 del Receptor de Insulina (IRS-1)** el cual enlaza a los dominios SH2 de la **INOSITOL TRIFOSFATO CINASA (IP<sub>3</sub>-CINASA)** y de la **PROTEINA 2 ENLAZADORA DEL FACTOR DE CRECIMIENTO (GRB<sub>2</sub>)**, los cuales favorecen la Translocación de Proteínas, Activación enzimática y Transcripción Génica.

Queda por establecerse la función exacta de muchas de estas proteínas de anclaje, cinasas y fosfatasas. Es muy importante vincular estas diversas vías a las bien establecidas funciones fisiológicas y bioquímicas de éstas Hormonas.

**3) HORMONAS TIROIDEAS.**

Las enfermedades del tiroides son las más comunes del sistema endocrino. El diagnóstico y la terapéutica se basan firmemente en los principios de la fisiología y la bioquímica de las Hormonas Tiroideas. La disponibilidad de los radioisótopos del yodo ha contribuido notablemente en el descubrimiento de estos principios. El yodo radioactivo, por su propiedad de acumularse en la glándula, se usa extensamente en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos tiroideos. Sin embargo, esta sustancia tiene también un aspecto peligroso, dado que una exposición excesiva, como en los casos de precipitación radiactiva después de una explosión nuclear, es un factor mayor de riesgo de cáncer del tiroides. Esto es cierto especialmente en niños y adolescentes cuyas células tiroideas aún se están dividiendo de manera activa.

CUADRO 2: CARACTERISTICAS GENERALES DE LAS CLASES DE HORMONAS.		
	GRUPO I	GRUPO II
TIPOS	Esteroides Yodotironinas Calcitriol Retinoides	Polipéptidos Proteínas Glucoproteínas Catecolaminas
SOLUBILIDAD	Lipofílicas	Hidrofílicas
PROTEINAS TRANSPORTADORAS	Sí	No
VIDA MEDIA PLASMÁTICA	Larga (horas a días)	Corta (minutos)
RECEPTOR	Intracelular	Membrana plasmática
MEDIADOR	Complejo Receptor-Hormona	AMPc, GMPc, Ca <sup>2+</sup> , Metabolitos de complejos Fosfoinosítidos, Cascada de cinasas.

**3.1) METABOLISMO DEL YODO.**

El yodo es un mineral escaso en montañas y suelos arcillosos; se encuentra en las zonas costeras y es abundante en el agua de mar, así como en los mariscos, leche, huevos y otros alimentos en los que se presenta en forma de yoduros inorgánicos. El requerimiento mínimo para una adecuada función tiroidea es de 50 µg/día, pero hay recomendaciones especiales por grupo de edad y en condiciones especiales (embarazo y lactancia).

El yodo y los yoduros se absorben en el tubo digestivo e incluso por la piel, mucosas y pulmones; se distribuye en el líquido extracelular con una concentración de 1 µg/dL, en el que sirve como reserva; el resto es captado por las células foliculares de la tiroides para formar las Hormonas Tiroideas al unirse a la Tirosina y a la Tiroglobulina. Otra vía de obtención de yodo es la Desyodación de T4 a T3 o T3 reversa (rT3) por acción de las enzimas Desyodasas, donde la reserva de yodo es de 600 µg. El yodo es excretado por el riñón en un 95% (30 µg/día) y el resto por hígado e intestino, piel, pulmones, leche materna y saliva, en forma de yodo inorgánico.

3.2) FORMACION DE HORMONAS TIROIDEAS. (Figura 3)

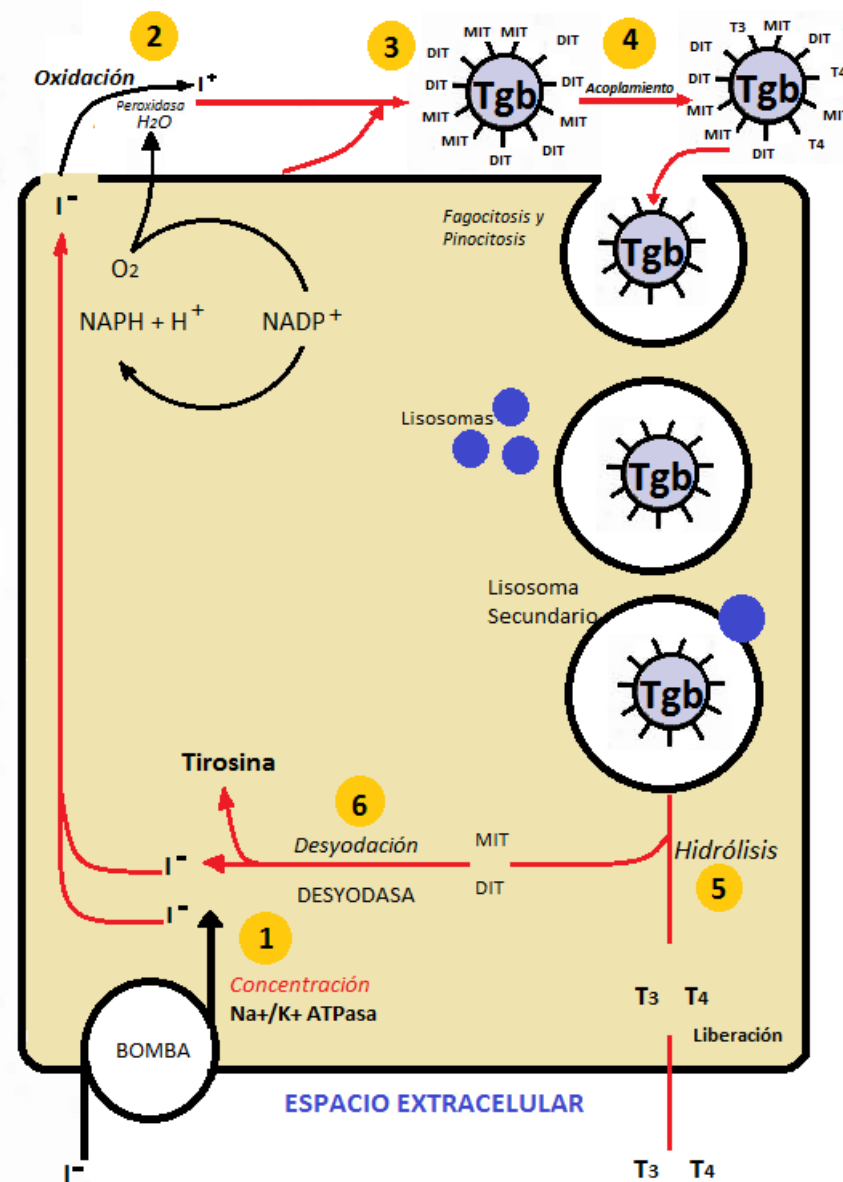


FIGURA 3. MODELO DEL METABOLISMO DEL YODURO EN EL FOLICULO TIROIDEO. Se muestra una célula folicular con el espacio folicular (arriba) y el espacio extracelular (abajo). El yoduro entra al tiroides por medio de un sistema de bomba. La síntesis de la hormona tiroidea se produce en el espacio folicular a través de una serie de reacciones, muchas de las cuales son mediadas por la Peroxidasa. Las hormonas tiroideas son liberadas de la Tiroglobulina por hidrólisis.

(Tgb, Tiroglobulina; MIT, Monoyodotirosina; DIT, Diyodotirosina; T3, triyodotironina; T4, tetrayodotironina)

3.2.1) **CONCENTRACION DEL YODO.** El tiroides, junto con varios otros tejidos epiteliales, incluyendo a la glándula mamaria, el corión, las glándulas salivales y el estomago, es capaz de concentrar  $I^-$  contra un fuerte gradiente electroquímico. Este es un proceso consumidor de energía que está ligado a la bomba de  $Na^+/K^+$  dependiente de ATPasa. Se puede aislar la actividad de la **Bomba de  $I^-$  Tiroidea** de los pasos subsiguientes en la biosíntesis hormonal, mediante la inhibición de la Organificación del  $I^-$  con componentes del tipo de la **Tiourea** (Figura 4).

La proporción entre el yoduro en el tiroides y en el suero (proporción T:S) es un reflejo de la actividad de esta bomba o del mecanismo de concentración. Esta actividad es controlada principalmente por la TSH y oscila desde 500 en los animales estimulados de manera crónica con TSH, hasta cinco o menos en los animales hipofisectomizados.

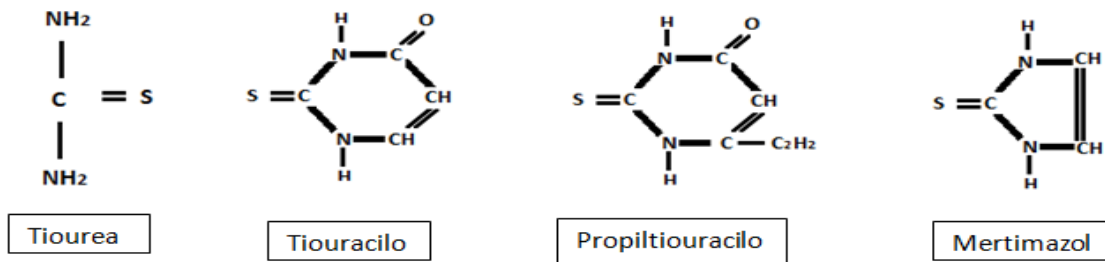


FIGURA 4. Clase Tiourea de fármacos antitiroideos.

La proporción T:S en el hombre con una alimentación normal en yodo es de aproximadamente 25:1. También entra al tiroides una cantidad muy pequeña de yoduro mediante difusión. Cualquier cantidad de I<sup>-</sup> intracelular no incorporado a MIT (Monoyodotirosina) o DIT (Diyodotirosina), por lo general menos de 10%, es libre de abandonar la glándula por este mecanismo.

El mecanismo de transporte es inhibido por dos clases de moléculas. El primer grupo está formado por Perclorato (ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>), Prerrenato (ReO<sub>4</sub><sup>-</sup>) y Pertecnetato (TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>), todos son aniones con volumen similar específico parcial de I<sup>-</sup>, los cuales compiten con el I<sup>-</sup> por su portador y son concentrados por el tiroides. En los estudios del transporte de yoduro en el ser humano se utiliza comúnmente un radioisótopo del TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>. El anión lineal Tiocianato (SCN<sup>-</sup>), ejemplo de la segunda clase, es un inhibidor competitivo del transporte del I<sup>-</sup> pero no es concentrado por el tiroides.

**3.2.2) OXIDACION DEL YODO.** El tiroides es el único tejido que puede oxidar el I<sup>-</sup> hasta un estado de valencia superior, paso obligatorio en la Organificación del I<sup>-</sup> y en la biosíntesis de la hormona Tiroidea. Este paso comprende a una Peroxidasa que contiene Hem y tiene lugar en la superficie luminal de la célula folicular (Figura 3).

La **TIROPEROXIDASA**, proteína tetramérica con una masa molecular de 60 kDa requiere peróxido de hidrógeno como agente oxidante. El H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> es producido por una enzima dependiente de NADPH similar a la Citocromo c reductasa. Cierta número de compuestos inhiben la oxidación del I<sup>-</sup> y por tanto su incorporación subsiguiente a MIT o DIT. Clínicamente, los más importantes de ellos son los fármacos de Tiourea, algunos de los cuales se muestran en la Figura 2. Se les conoce como **Fármacos Antitiroideos** debido a su propiedad de inhibir la biosíntesis de la Hormona Tiroidea en este paso; actualmente se está utilizando el Carbimazol (CBZ) en Europa y el Metimazol (MTZ) disponible en nuestro medio.

**3.2.3) YODACION DE LA TIROSINA.** El yoduro oxidado reacciona con los residuos tirosilo de la Tiroglobulina en una reacción que probablemente comprende también a una Tiroperoxidasa. La posición 3 del anillo aromático es yodada primero y luego la posición 5 para formar MIT y DIT, respectivamente. Esta reacción también llamada **ORGANIFICACION**, se produce en segundos en la Tiroglobulina luminal. Una vez que la yodación se ha producido, no es fácil que el yodo abandone al tiroides. La Tirosina libre puede ser yodada, pero no es incorporada a las proteínas, puesto que ningún ARNt reconoce a la Tirosina yodada.

**3.2.4) ACOPLAMIENTO DE LOS YODOTIROSILLOS.** El Acoplamiento de dos moléculas de DIT para formar T<sub>4</sub> o de una de MIT y otra de DIT para formar T<sub>3</sub>, tiene lugar dentro de la molécula de Tiroglobulina, aunque no se ha excluido de manera definitiva la posibilidad que una MIT o una DIT libres se unan a una DIT. No se ha descubierto una enzima acopladora separada y puesto que este es un proceso oxidativo, se supone que la misma Tiroperoxidasa cataliza esta reacción estimulando la formación de radicales libres de la yodotirosina.

Esta hipótesis se apoya en la observación de que los mismos medicamentos que pueden inhibir la oxidación del yodo, también inhiben el acoplamiento. Las hormonas tiroideas formadas permanecen como partes integrales de

la Tiroglobulina hasta que esta última es degradada. La hidrólisis de la Tiroglobulina es estimulada por la TSH pero es inhibida por el yodo; este último efecto es explotado ocasionalmente por el uso de yoduro de potasio para tratar el Hipertiroidismo.

**3.2.5) HIDRÓLISIS DE LA TIROGLOBULINA.** La TIROGLOBULINA es el precursor de T3 y T4. Es una proteína glucosilada, yodada, grande, con una masa molecular de 660 kDa. El carbohidrato constituye de 8 a 10% de su peso y el yoduro aproximadamente 0.2 a 1%, dependiendo del contenido de yodo de los alimentos. La Tiroglobulina se compone de dos subunidades y contiene 115 residuos de Tirosina, cada uno de los cuales es un sitio potencial de yodación. Aproximadamente 70% del yoduro de la Tiroglobulina existe en los precursores inactivos, **MONOYODOTIROSINA (MIT)** y **DIYODOTIROSINA (DIT)**, en tanto que 30% se encuentra en los **RESIDUOS YODOTIRONILO, T3 y T4**. Cuando los aportes de yodo son suficientes, la proporción de T4:T3 es de 7:1, aproximadamente. En los casos de **DEFICIENCIA DE YODO**, esta proporción decrece, al igual que la DIT:MIT.

La Tiroglobulina es una forma de almacenaje de T3 y T4 en el coloide; en el tiroides normal existe una reserva para varias semanas de estas hormonas. En minutos, después de la estimulación del tiroides por la TSH (o el AMPc), hay un incremento notable de microvellosidades en la membrana apical. Este proceso dependiente de los microtúbulos atrapa a la Tiroglobulina y la pinocitosis subsiguiente la regresa a la célula folicular. Tales fagosomas se fusionan con los lisosomas para formar **FAGOLISOSOMAS** en los cuales varias proteasas y peptidasas ácidas, hidrolizan a la Tiroglobulina en aminoácidos, incluyendo las yodotironinas.

Las T3 y T4 son descargadas a la sangre desde la porción basal de la célula, tal vez por un proceso facilitado. La proporción entre T4 y T3 en esta sangre es menor que en el Tiroglobulina, de modo que en el tiroides debe producirse alguna desyodación selectiva de T4. Aproximadamente 50 µg del yoduro de la hormona tiroidea son secretados cada día. Con una captación promedio de yoduro de 25 a 30% del ingerido, su requerimiento diario oscila entre 150 y 200 µg.

**3.2.6) DESYODACION.** La actividad biológica de la Hormona Tiroidea está regulada por el control de la conversión de T4 en T3 mediante la **DESYODACION**, proceso mediado por tres enzimas **DESYODASAS (Cuadro 3)**. Aproximadamente el 80-90% de la Hormona Tiroidea segregada por la glándula tiroidea es T4, con T3 como componente minoritario. La T3 es la forma biológicamente activa de la Hormona Tiroidea que se produce por la desyodación en 5' de la T4. Este proceso puede ocurrir en la glándula tiroides, en los tejidos diana o en otros tejidos periféricos, y lo llevan a cabo las **DESYODASAS DE YODOTIRONINA 1 Y 2 (DI1 y DI2)**.

La enzima Tipo 2 es particularmente importante para controlar las concentraciones nucleares de T3, mientras que el contenido fisiológico de la Desyodasa Tipo 1, cinéticamente ineficaz, está menos claro en la actualidad. La enzima Tipo 3 es la principal enzima catabólica; cataliza la eliminación de un yodo de la posición 3', más que de la 5', lo que resulta en la **T3 reversa**, que es inactiva y desyodada e inactiva la T3 de forma similar. Por tanto, el control de la desyodación de la T4 es uno de los métodos de control de la actividad biológica de la Hormona Tiroidea (Figura 3).

**CUADRO 3: DESYODASAS.**

DESYODASAS	TIPO I	TIPO II	TIPO III
LOCALIZACION	HIGADO, CEREBRO, PLACENTA	RIÑÓN, HIPOFISIS, PIEL	TIROIDES, CEREBRO
ESTADO DE HIPOTIROIDISMO	DISMINUYE	AUMENTA	DISMINUYE
ESTADO DE HIPERTIROIDISMO	AUMENTA	DISMINUYE	AUMENTA
CON GLUCOCORTICOIDES	DISMINUYE	DISMINUYE	
CON BETA-BLOQUEADORES	DISMINUYE	DISMINUYE	
CON PROPILTIOURACILO	DISMINUYE	DISMINUYE	

Aproximadamente el 80% de la T4 se metaboliza por desyodación con una producción de cantidades casi iguales de T3 y rT3. La T4 restante se conjuga con sulfato o ácido Glucurónico y se desactiva por desamidación o descarboxilación. En una enfermedad grave hay buenos indicios de que la activación de la T4 a T3, mediante la



DI1 y DI2 está inhibida, mientras que la expresión de DI3 está aumentada. Esto da como resultado concentraciones inferiores de T3, una característica temprana del llamado "síndrome eutiroideo enfermo". La fracción biológicamente activa de T3 y T4 en plasma (T3 libre o T4 libre, es decir, que no está unida a proteínas) representa en cada caso, menos del 1% de la concentración total de la hormona (Cuadro 4).

CUADRO 4: DISTRIBUCION SERICA DE LAS HORMONAS TIROIDEAS.

HORMONA	TBG (%)	TBPA (%)	ALBUMINA (%)	LIPOPROTEINA (%)	LIBRE (%)
T3	80	5	10	< 5	0.4
T4	75	10	12	< 3	0.04

TBG: Globulina Fijadora de Tiroxina; TBPA: Prealbúmina Fijadora de Tiroxina.

### 3.3) ACCIONES BIOQUIMICAS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS.

**Las Hormonas Tiroideas pueden considerarse como el pedal acelerador del metabolismo.** La T3 aumenta la tasa metabólica de un amplio número de tejidos y, por lo tanto, aumenta el metabolismo basal de la totalidad del organismo. La mayoría de estas acciones son resultado de la unión de la T3 a su receptor nuclear (Ver Acción Hormonal), y de una alteración de las tasas de transcripción de los genes en los tejidos diana.

Entre los múltiples cambios que resultan de este programa alterado de expresión genética, se ha visto que la hormona tiroidea aumenta la utilización de ATP que tiene lugar como resultado del aumento de la actividad de ATPasa dependiente de sodio-potasio ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ) y aumenta el metabolismo oxidativo mitocondrial, en parte por la regulación al alza directa de los factores de biogénesis mitocondriales. La Lipólisis en el tejido adiposo se estimula por la activación dependiente de AMPc de la Lipasa Sensible a Hormonas, produciendo de este modo ácidos grasos que puedan ser oxidados para generar el ATP utilizado para la termogénesis.

El incremento tanto en la Glucogenólisis como en la Gluconeogénesis se produce para equilibrar el incremento en el uso de la glucosa como combustible para la termogénesis. La velocidad de síntesis de numerosas proteínas estructurales, enzimas y otras hormonas también aparece afectada como resultado de la acción de la Hormona Tiroidea, y actualmente se puede usar **Transcriptómica basada en Micromatrices** para definir los cientos o miles de genes cuya expresión se altera por la activación del Receptor de la Hormona Tiroidea.

### 3.4) TRASTORNOS CLINICOS DE LA FUNCION TIROIDEA.

**La Enfermedad Tiroidea es frecuente y afecta a casi el 3% de la población; las mujeres están afectadas 9 veces más que los hombres.** Más del 95% de la enfermedad tiroidea se origina en la glándula tiroidea y una gran parte es de origen autoinmunitario. Los autoanticuerpos pueden surgir contra varios componentes de las células tiroideas, incluidos los microsomas ricos en Peroxidasa. La infiltración de linfocitos y la destrucción progresiva de la glándula tiroidea consiguiente, lleva al Hipotiroidismo, el tipo más común de disfunción tiroidea. Algunos anticuerpos tiroideos pueden unirse al Receptor de TSH.

Si los autoanticuerpos se unen pero no estimulan la glándula, la producción de Hormona Tiroidea descenderá y el paciente será Hipotiroidico, con un incremento en plasma de la TSH y un descenso de T4 libre. Si los autoanticuerpos se unen y estimulan, sin embargo, mimetizan el efecto de la TSH, rompiendo el circuito de retroalimentación normal y produciendo una excesiva secreción de la Tiroidea, y el paciente será Hipertiroidico (Tirotóxico) con un incremento de la T4 libre plasmática y una TSH suprimida.

Las causas Hipotalámicas e Hipofisarias del Hipotiroidismo a menudo son el resultado de una secreción alterada de TSH secundaria a la presión de un tumor adyacente. Los tumores hipofisarios secretores de TSH son una causa extremadamente infrecuente de Hipertiroidismo y a menudo dan lugar a relaciones altas entre subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ , y patrones anormales de glucosilación de TSH que puede ser útil en el diagnóstico.

### 3.5) CLASIFICACION DE LAS ENFERMEDADES TIROIDEAS.

*A continuación presentamos una Clasificación resumida y actual de las Enfermedades Tiroideas, cuyo desarrollo y explicación están fuera del alcance de este documento.*

- I. **ESTRUCTURALES (BOCIO).**
  1. Neoplásicas.
    - a) Benignas: adenomas.
    - b) Malignas: carcinomas (Papilar, Folicular, Medular y Anaplásico).
  2. No neoplásicas.
    - a) Hiperplasia: difusa y nodular.
    - b) Bocio coloide.
    - c) Tiroiditis.
- II. **FUNCIONALES.**
  1. Hipertiroidismo: con bocio difuso, con bocio nodular, sin bocio.
  2. Hipotiroidismo: con bocio difuso, con bocio nodular, sin bocio, sin tiroides.

## 4) HORMONAS QUE REGULAN EL METABOLISMO DEL CALCIO.

### 4.1) METABOLISMO DEL CALCIO.

**El hueso sirve como almacén de calcio.** En la homeostasis del calcio, el hueso actúa como reservorio de calcio cuando hay deficiencia, y como depósito cuando el organismo está repleto. El esqueleto contiene un 99% del calcio presente en el organismo en forma de **Hidroxiapatita**; el resto se halla distribuido en los tejidos blandos, en los dientes y en el líquido extracelular. Numerosas funciones celulares y de órganos dependen de un estrecho control de la concentración del calcio extracelular: entre ellas se encuentran la transmisión neural, la secreción celular, la contracción de las células musculares, la proliferación celular, la estabilidad y la permeabilidad de las membranas celulares, la coagulación sanguínea y la mineralización del hueso.

El calcio sérico total se mantiene ente 2.2 y 2.6 mmol/l (8.8-10.4 mg/dl). El calcio se encuentra en la circulación en tres formas: 1) **Calcio ionizado**, la forma más importante, fisiológicamente activa (50% del total del calcio). 2) **Calcio unido a proteínas**, la mayor parte del calcio restante, principalmente unido a la Albúmina cargada negativamente (40%). 3) **Calcio formando complejos con ácidos orgánicos (citrato, fosfato y otros aniones)**, una pequeña fracción (10%).  
**[ Calcio total = Calcio ionizado + Calcio unido a proteínas + Complejos de Calcio ]**

Si aumenta la concentración de proteínas en suero (como en la deshidratación y después de una estasis venosa prolongada), el calcio unido a las proteínas y el calcio total en suero aumentan. En condiciones de reducción de las proteínas séricas (ej., hepatopatía, síndrome nefrótico, malnutrición), la concentración de calcio unido a proteínas se reduce y el calcio total disminuye, aunque el calcio ionizado se mantiene dentro de los valores de referencia de 1.1 a 1.3 mmol/l (4.4-5.2 mg/dl). Numerosas enfermedades agudas y crónicas reducen la concentración de albúmina sérica, que de modo acorde disminuye el calcio total en suero. Por ello en las situaciones clínicas es importante calcular el **"Calcio ajustado"**, es decir, el calcio total en suero ajustado en relación con la concentración de albumina prevalente del paciente. Se calcula mediante una fórmula en la que se emplea la concentración media de albumina en la población de 4 g/dl:

$$[ \text{Calcio ajustado} = \text{Calcio determinado (mmol/l)} + 0.02 (40 - \text{albúmina (g/l)}) ]$$

La unión del calcio con las proteínas plasmáticas depende del pH; la acidosis favorece la forma ionizada, en tanto que la alcalosis incrementa la fijación y causa una reducción concomitante del calcio. Es probable que esto último sea la causa del entumecimiento y hormigueo relacionado con el **Síndrome de Hiperventilación**, que produce una alcalosis respiratoria aguda.

4.2) HORMONAS QUE INTERVIENEN EN LA HOMEOSTASIA DEL CALCIO.

4.2.1) HORMONA PARATIROIDEA.

**La Hormona Paratiroidea (PTH) es un péptido de 84 aminoácidos.** Esta hormona (masa molecular de 9.5 kDa) no contiene carbohidratos ni otras moléculas unidas de manera covalente. Su actividad biológica completa reside en el tercio amino-terminal de la molécula; la PTH<sub>1-34</sub> tiene actividad biológica total. La región 25 a 34 es la causante fundamental de su fijación al receptor (Figura 5).

La PTH se sintetiza como una molécula precursora de 115 aminoácidos. Su precursor inmediato es la **proPTH**, que difiere de la hormona original en que tienen una extensión hexapeptídica amino-terminal altamente básica, cuya función no se conoce. El producto génico primario y el precursor inmediato para la proPTH es la **preproPTH**. Se distingue de la proPTH en que tiene 25 aminoácidos adicionales como extensión amino-terminal que, en común con las otras secuencias guías o señal, típicas de las proteínas secretadas, es hidrófoba.

La preproPTH es transferida al espacio cisternal del retículo endoplásmico, en tanto que la molécula aun está siendo traducida por los ribosomas a partir del ARNm de la PTH. Durante su transferencia, el prepéptido de 25 aminoácidos (péptido guía o señal) es eliminado para producir proPTH, la cual es entonces transportada al aparato de Golgi, donde una enzima separa la extensión prohormona para formar la molécula de PTH madura. La PTH, liberada desde el aparato de Golgi en vesículas secretoras, tiene tres destinos posibles: 1) transporte a un depósito de almacenaje; 2) degradación, o 3) secreción inmediata.

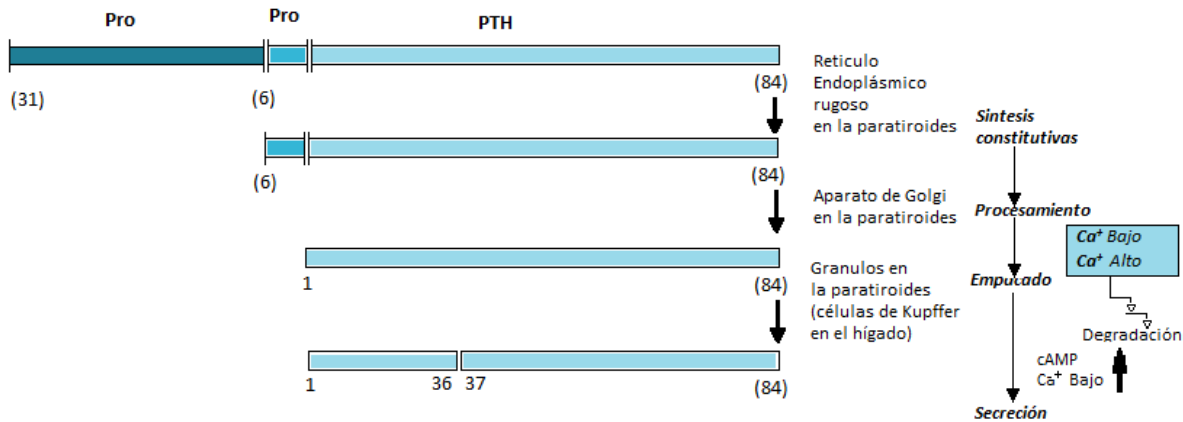


FIGURA 5. Precursores y productos de corte de la PTH y localización de esos pasos en la Glándula paratiroides y el hígado. Los números en los paréntesis indican el número de amino-Ácidos en los fragmentos pre (31) y pro (6).

**La Síntesis, el Metabolismo y la Secreción de PTH requieren ser regulados.**

**4.2.1.1) REGULACION DE LA SINTESIS.** La velocidad de síntesis y degradación de la proPTH no es afectada por la concentración ambiental de calcio, aun cuando el índice de formación y secreción de la PTH siempre está aumentando notablemente a bajas concentraciones de calcio. De hecho, de 80 a 90% de la proPTH sintetizada no puede dar cuenta de la PTH intacta en las células o en el medio de incubación de los sistemas experimentales. Esto condujo a la conclusión de que la mayor parte de la proPTH sintetizada es degradada con rapidez. Más tarde se descubrió que esta velocidad de degradación decrece cuando las concentraciones de calcio son bajas y aumenta cuando son altas.

Esto indica que el calcio afecta la producción de PTH por medio del control de la degradación y no de la síntesis. La síntesis constitutiva de la proPTH se refleja en las concentraciones del ARNm para PTH, que tampoco cambian a pesar de las amplias fluctuaciones del calcio extracelular. Al parecer, el único camino por el cual se puede intensificar la síntesis de PTH es mediante incremento en el tamaño y número de las células principales productoras de PTH en las glándulas paratiroides.

**4.2.1.2) REGULACION DEL METABOLISMO.** La degradación de la PTH que comienza aproximadamente 20 minutos después de haberse sintetizado la proPTH, no es afectada inicialmente por la concentración del calcio y se produce después de que la hormona se encuentra en las vesículas secretoras. Durante su digestión proteolítica se forman fragmentos muy específicos de PTH y en la circulación se encuentran cantidades abundantes de sus fragmentos carboxilo terminales. Estas moléculas con masa molecular de 7 kDa aproximadamente, son PTH<sub>37-84</sub> y cantidades menores de PTH<sub>35-84</sub>. La mayor parte de la PTH recién sintetizada se degrada. Por cada mol de PTH intacta se secretan 2 moles de fragmentos carboxilo terminales; de ahí que la mayor parte de la PTH circulante consiste de moléculas carboxilo terminales.

En el tejido paratiroide se han identificado muchas enzimas proteolíticas, incluyendo las **CATEPSINAS B y D**. La Catepsina B separa a la PTH en dos fragmentos: PTH<sub>1-34</sub> y PTH<sub>35-84</sub>. Esta última no se degrada más, sin embargo, PTH<sub>1-34</sub> es fragmentada con rapidez y de manera progresiva en di y tripéptidos. La proPTH nunca se ha encontrado en la circulación y solo una pequeña cantidad (si es que alguna) de PTH<sub>1-34</sub> escapa de la glándula. La preproPTH fue identificada al descifrar la secuencia codificadora del gen para la PTH. La mayor parte de la proteólisis de la PTH se produce dentro de la glándula; sin embargo, hay estudios que confirman que una vez secretada la PTH se degrada proteolíticamente en otros tejidos. En la proteólisis periférica de la PTH secretada intervienen el hígado y los riñones; no se ha definido la contribución exacta de la proteólisis extraglandular.

**4.2.1.3) REGULACION DE LA SECRECION.** La secreción de la PTH está en relación inversa con la concentración ambiental de calcio y magnesio ionizados, así como la cifra circulante de PTH inmunorreactiva. La PTH sérica declina en una proporción lineal en relación con las concentraciones del calcio sérico entre 4 y 10.5 mg/dl.

La detección se efectúa mediante un receptor de calcio concomitante con una proteína G especial, en las células paratiroides. La activación de la proteína G estimula la Fosfolipasa C<sub>beta</sub> y esto produce la generación de IP<sub>3</sub>. Lo cual a su vez, eleva el calcio intracelular y conduce al aumento de la secreción de AMPc y, en seguida, de PTH. La presencia de PTH biológicamente activa cuando la concentración del calcio sérico es de 10.5 mg/dl o mayor es una indicación de Hiperparatiroidismo.

Hay una relación lineal entre la liberación de PTH y la concentración intracelular paratiroide de AMPc. La concentración intracelular del calcio puede intervenir en este proceso, dado que hay una relación inversa entre las concentraciones intracelulares del calcio y del AMPc. El calcio puede ejercer este efecto a través de su acción conocida sobre la Fosfodiesterasa (vía la Proteincinasa dependiente de Ca<sup>2+</sup>-Calmodulina) o de un mecanismo semejante por inhibición de la Adenilciclasa. El fosfato no tiene efecto sobre la secreción de la PTH.

Las glándulas paratiroides tienen relativamente pocos gránulos de almacenamiento y contienen suficiente hormona para conservar una secreción máxima solo por 1.5 horas. Esto hace contraste con los islotes pancreáticos, que contienen reservas suficientes de Insulina para varios días, y con el tiroides que contiene reservas adecuadas de hormonas para varias semanas. Por lo tanto, la PTH debe ser sintetizada y secretada en forma constante.

#### **4.2.1.4) LA PTH ACTUA A TRAVES DE UN RECEPTOR DE MEMBRANA.**

La PTH se une a una sola proteína receptora en la membrana, con una masa molecular aproximada de 70 kDa. Este receptor parece ser idéntico al localizado en el hueso y el riñón y no se encuentra en las células que no son blanco. La interacción entre la hormona y el receptor inicia una cascada típica: activación de la Adenilciclasa → incremento del AMPc intracelular → aumento del calcio intracelular → fosforilación de proteínas intracelulares específicas por Cinasas → activación de genes específicos y de enzimas intracelulares que finalmente median las acciones biológicas de la hormona. El sistema de respuesta de la PTH, al igual que el de muchas otras hormonas peptídicas o proteínicas está sujeto a la **REGULACION EN BAJA** del número de receptores y a la **"INSENSIBILIZACION"**, en las que puede intervenir un mecanismo pos-AMPc.

#### **4.2.1.5) LA PTH AFECTA LA HOMEOSTASIA DEL CALCIO.**

La PTH restablece la concentración normal de calcio en el líquido extracelular (LEC) por acción directa sobre hueso y riñón, y por efecto indirecto sobre la mucosa intestinal (a través de la estimulación de la síntesis de Calcitriol). La PTH: 1) Incrementa la velocidad de disolución del hueso, incluyendo las fases orgánica e inorgánica, que mueve el calcio al LEC; 2) Reduce la depuración excreción renal de calcio, incrementando por ende la concentración plasmática de este catión, y 3) aumenta la eficiencia de la absorción de calcio del intestino mediante el estímulo de la formación de Calcitriol. Los cambios más rápidos se producen a través de su acción sobre el riñón, pero el efecto mayor proviene del hueso. Así, aunque la PTH previene la hipocalcemia en casos de deficiencia dietética del catión, lo hace a expensas de la sustancia del hueso.

#### 4.2.1.6) LA PTH AFECTA LA HOMEOSTASIA DEL FOSFATO.

El ion opuesto habitual para calcio es el fosfato y los cristales de hidroxapatita del hueso consisten en fosfato de calcio. Siempre que la PTH estimula la liberación de calcio del hueso por disolución de la matriz mineral, también libera fosfato. La PTH incrementa la depuración renal de este anión; por lo tanto, el efecto total de la PTH sobre hueso y riñón es el aumento en la concentración plasmática de calcio y la disminución de la concentración plasmática de fosfato. Como efecto importante, esto impide el desarrollo de una supersaturación plasmática del calcio y fosfato.

#### 4.2.1.7) FISIOPATOLOGIA.

Las cantidades insuficientes de PTH causan el **HIPOPARATIROIDISMO**. Los rasgos bioquímicos de esta condición son disminución del calcio ionizado en el suero y aumento en la concentración de fosfato. Los síntomas incluyen irritabilidad neuromuscular con calambre y tetania. La Hipocalcemia aguda intensa produce parálisis tetánica de los músculos respiratorios, laringospasmo, convulsiones graves y muerte. Por su parte, la Hipocalcemia crónica ocasiona cambios cutáneos, cataratas y calcificación de los ganglios basales del encéfalo.

La causa más frecuente del Hipoparatiroidismo es la extirpación casual de las paratiroides durante la cirugía de cuello, aunque con menor frecuencia, también otras causas son la autoinmunidad (Síndrome Poliglandular Tipo I), por destrucción o infiltración de las paratiroides (Hemocromatosis, Wilson, Carcinoma). Recientemente se ha propuesto que las mutaciones activantes del gen que codifica el **SENSOR DEL CALCIO**, son una causa importante de hipocalcemia, de las cuales 33% de los casos pueden ser asintomáticos y 29% pueden cursar con Hipocalcemias severas. En los casos de Pancreatitis Aguda, la fijación del calcio en áreas de necrosis pancreáticas, el aumento en los niveles de Calcitonina, Glucagón, Interleucina 1 y el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ), favorecen la hipocalcemia.

En el **PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO**, un trastorno hereditario, se produce PTH que es biológicamente activa, pero el órgano final muestra resistencia a sus efectos; sin embargo, las consecuencias bioquímicas son las mismas.

El **HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO** se presenta en 90% de los casos y se debe a la presencia de un adenoma autónomo en una de las glándulas paratiroides. Al igual que en otros adenomas, los estudios moleculares han encontrado defectos genéticos en el tumor. Son neoplasias monoclonales, es decir, que el tumor se origina por expansión clonal de una célula genéticamente alterada. Hasta en 20 a 50% de los casos se han encontrado mutaciones somáticas inactivadoras o con pérdida de función del **Gen Supresor de Tumor MEN-1** (11q13 y 11q), que codifica la proteína supresora de tumores denominada **MENINA** y la sobre-expresión del proto-oncogén PRAD-1 (**Proteína Reguladora del Ciclo Celular, CICLINA D1**). Por otro lado, la expresión del ARNm del receptor sensor del calcio está reducida en algunos tumores paratiroides y en el Hiperparatiroidismo secundario. Esto se acompaña de un incremento en la proliferación celular en posible respuesta a factores estimuladores como la hipocalcemia y la deficiencia de Vitamina D.

#### 4.2.2) CALCITRIOL.

*La Síntesis y el Metabolismo del Calcitriol implican diversos tejidos y son procesos muy regulados.*

**4.2.2.1) BIOSINTESIS.** El Calcitriol es una hormona en todos los aspectos. Es producida por una serie compleja de reacciones enzimáticas que abarca el transporte plasmático de las moléculas precursoras hasta cierto número de tejidos diferentes (Figura 6). La molécula activa, Calcitriol, es transportada a otros órganos donde activa los procesos biológicos de manera semejante a la empleada por las Hormonas Esteroides.

**4.2.2.1.1) PIEL.** En los alimentos hay cantidades pequeñas de Vitamina D (Ergocalciferol, Vitamina D<sub>2</sub>, aceite de hígado de pescado, yema de huevo), pero la mayor parte de esta vitamina, disponible para la síntesis de Calcitriol, se produce en la capa de Malpighio de la epidermis a partir del 7-Deshidrocolesterol en una **reacción fotolítica** no enzimática, mediada por la luz ultravioleta, convirtiéndose en la Vitamina D<sub>3</sub> (Colecalciferol). El grado de esta conversión se relaciona de manera directa con la intensidad de la exposición e inversamente con el grado de pigmentación de la piel. Con el avance de la edad hay una pérdida de 7-Deshidrocolesterol en la epidermis que puede tener relación con el balance negativo del calcio en la vejez.

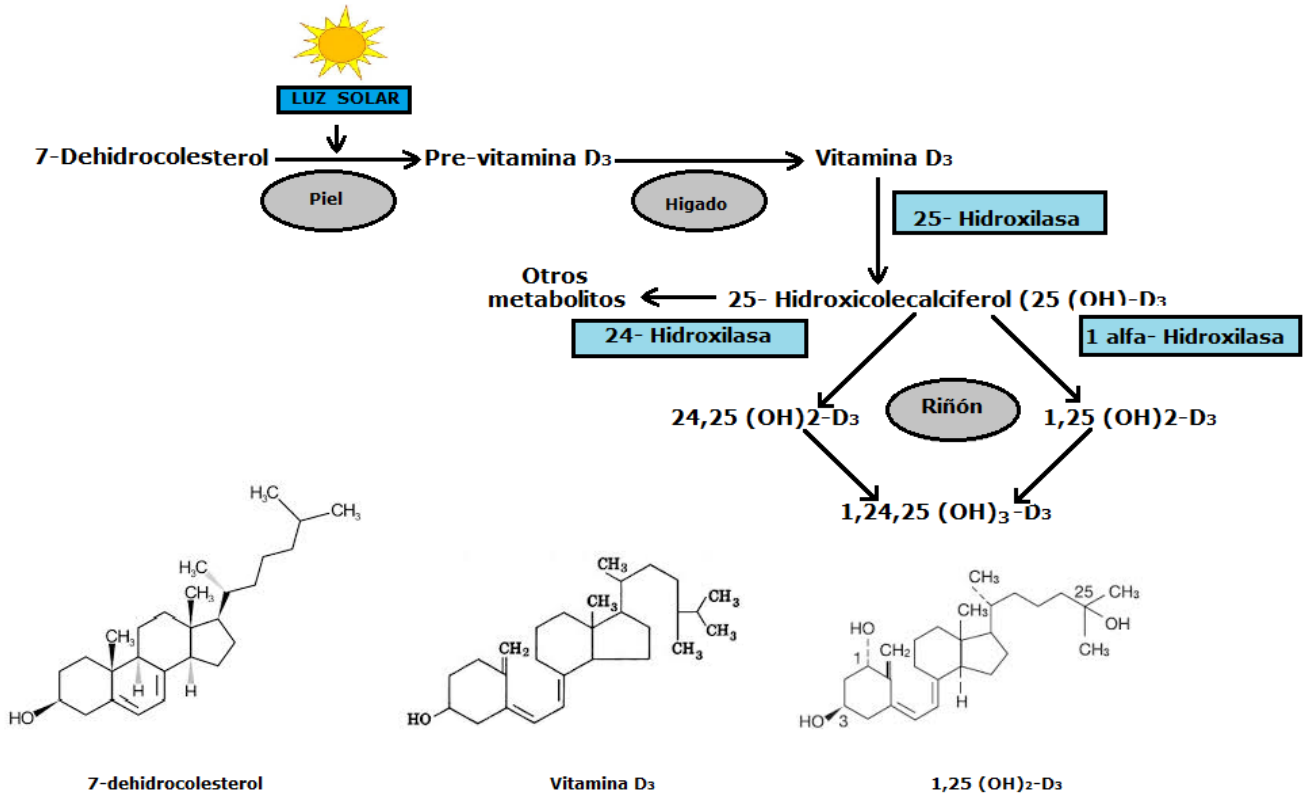


FIGURA 6. Formación e hidroxilación de la Vitamina D<sub>3</sub>. La 25-hidroxilación se lleva a cabo en el hígado, y otras hidroxilaciones ocurren en los riñones. Es probable que también se formen la 25,26(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> y la 1,25,26(OH)<sub>3</sub>-D<sub>3</sub>. También se muestran las fórmulas de 7-dehidrocolesterol, Vitamina D<sub>3</sub> y 1,25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>.

**4.2.2.1.2) HIGADO.** Una proteína transportadora específica denominada **PROTEINA FIJADORA DE VITAMINA D (DBP)** se une a la Vitamina D<sub>3</sub> y a sus metabolitos y los transporta desde la piel o el intestino hasta el hígado donde experimentan la **25-Hidroxilación**, la primera reacción obligatoria en la producción de Calcitriol. La 25-Hidroxilación se realiza en el retículo endoplásmico en una reacción que requiere magnesio, NADPH, oxígeno molecular y un factor citoplasmático no caracterizado aún, y es la etapa limitante de la velocidad de la conversión de la Vitamina D<sub>3</sub> a su metabolito activo. Intervienen dos enzimas, una Citocromo P450 reductasa dependiente del NADPH y un Citocromo P450. El 25-OH-D<sub>3</sub> es la principal forma de la vitamina hallada en el hígado y en la circulación, en cada caso unido a la DBP, y sus concentraciones en la circulación reflejan los depósitos hepáticos de la vitamina.

**4.2.2.1.3) RIÑÓN.** La 25-OH-D<sub>3</sub> es un agonista débil y debe ser modificado por Hidroxilación de la posición C1 para su actividad biológica completa. Esto ocurre en las mitocondrias del túbulo contorneado proximal del riñón en una reacción compleja con la 1 $\alpha$ -Hidroxilasa, una monooxigenasa de tres componentes que requiere NADPH, Mg<sup>2+</sup>, oxígeno molecular y por lo menos tres enzimas: 1) una Flavoproteína, la **FERREDOXINA REDUCTASA RENAL**; una proteína con hierro y azufre, la **FERREDOXINA RENAL**, y 3) el **CITOCROMO P450**. Este sistema produce al 1,25-Di-OH-D<sub>3</sub> (Calcitriol), que es el metabolito natural más potente de la Vitamina D.

Los túbulos renales, el cartílago, el intestino y la placenta contienen **24-HIDROXILASA**, produciendo el metabolito inactivo 24,25-Di-OH-D<sub>3</sub>; la concentración de este metabolito en la circulación, se relaciona recíprocamente con la de Calcitriol. La molécula esteroide básica puede ser modificada por vías metabólicas alternas, mediante hidroxilaciones en las posiciones 23, 24, 25 y 26. Se han identificado más de 20 metabolitos, ninguno de los cuales ha demostrado una inequívoca actividad biológica.

CUADRO 5. REGULACION DE LA 1-ALFA-HIDROXILASA RENAL	
REGULADORES PRIMARIOS	REGULADORES SECUNDARIOS
Hipocalcemia PTH Hipofosfatemia Calcitriol	Estrógenos Andrógenos Progesterona Insulina Hormona del Crecimiento Prolactina Hormona Tiroidea

**4.2.2.2) REGULACION DEL METABOLISMO Y LA BIOSINTESIS.**

Al igual que otras hormonas esteroides, el Calcitriol está sujeto a regulación estrecha por retroalimentación (Figura 6 y Cuadro 5). Las dietas escasas en calcio y la hipocalcemia, inducen un incremento notable de la actividad de la 1-Alfa-Hidroxilasa. Este efecto requiere PTH, que también es liberada en respuesta a la hipocalcemia. Se ha observado también un estímulo de la 1-Alfa-Hidroxilasa en las dietas baja en fósforo y la hipofosfatemia, cuando existe disminución de las concentraciones plasmáticas de Calcitriol, por los Estrógenos, Andrógenos y Progestinas. Se ha observado un efecto estimulante dependiente de Insulina, Hormona del Crecimiento y Prolactina, cuyos efectos definitivos son aun inciertos.

**El Calcitriol incrementa la concentración sérica de calcio de fosfato.** Esto a través de un aumento de la absorción de calcio y fosfato desde el intestino a través de un transporte activo por proteínas fijadoras de calcio. Junto con la PTH, estimula la reabsorción ósea por los osteoclastos, al favorecer su activación y diferenciación. Estos efectos aumentan las concentraciones séricas de calcio y fosfato. El osteoblasto y las células linfocíticas expresan en su núcleo el receptor de la Vitamina D, no así el osteoclasto. Una concentración baja de Calcitriol causa una mineralización anormal del osteoide de nueva formación. Es el resultado de una escasa disponibilidad de calcio y de fosfato y de una menor función osteoblástica, que da lugar a **RAQUITISMO** (en lactantes y niños) u **OSTEOMALACIA** (en adultos).

La Vitamina D además de participar en el mantenimiento de la homeostasis del calcio, tiene funciones inmunorreguladoras. Su deficiencia se ha relacionado con un mayor riesgo de infecciones de las vías respiratorias, por deficiencia de **CATELICIDINA** (un péptido bactericida); así mismo se ha vinculado con un incremento de enfermedades autoinmunitarias, cáncer y enfermedad cardiovascular.

**4.2.3) CALCITONINA.**

La Calcitonina es un péptido de 32 aminoácidos sintetizado y segregado principalmente por las células parafoliculares de la glándula paratiroides (células C). Su secreción está regulada de modo agudo por la concentración sérica del calcio por medio del receptor sensor de calcio (CaSR); un aumento en la calcemia da lugar a un aumento proporcional de la Calcitonina, y una disminución produce la correspondiente reducción en la Calcitonina. La estimulación crónica da lugar a agotamiento de la reserva secretora de las células C. No se conoce el papel biológico preciso de la Calcitonina, pero el principal efecto es la inhibición de la reabsorción ósea osteoclástica.

Hay una considerable homología de especies en relación con la Calcitonina, con un puente disulfuro 1-7 amino terminal, un residuo de glicina en la posición 28 y un residuo amida de Prolina en el carboxilo terminal. Las sustituciones en aminoácidos básicos incrementan la potencia; por ello, las Calcitoninas de salmón y anguila tienen una mayor actividad biológica en los sistemas de los mamíferos comparadas con la Calcitonina endógena.

**4.2.4) PICO DE MASA OSEA.**

El concepto de Pico de Masa Ósea (PMO) se refiere al momento en el que se adquiere el 100% de ésta, sea la programada por los genes o la que se aumenta de manera intencionada. En otras palabras, el PMO representa el momento de la vida en que las reservas esqueléticas ya no aumentarán, porque ya se expresó al máximo el fenotipo o ya se optimizó. A partir de ese momento, después de cerca de 10 años de estabilidad, se iniciará un proceso paulatino de pérdida, tanto de mineral como de estructura, conocido como **osteopenia normal del envejecimiento**.

Mientras más abundante sea la masa ósea pico o reserva esquelética total, se comportará ante la pérdida del envejecimiento, igual que si fuera una verdadera cuenta de ahorro en la que se depositaron reservas desde el nacimiento hasta su cierre en la juventud, y de la que se hacen retiros paulatinos en el transcurso de la vida. Por lo tanto, el proceso de osteopenia (retiros con poca reposición del balance de la cuenta o PMO) tardará más años en llegar a un extremo de fragilidad (ahorro insuficiente) que lo vuelva susceptible a presentar fracturas en las actividades de la vida cotidiana, o sea, alcanzar el estado de osteoporosis.

#### 4.2.4.1) FACTORES REGULADORES DEL PMO.

Cada día conocemos más de los elementos autocrinos y paracrinos que regulan el modelamiento óseo, donde los Factores de Crecimiento, las Proteínas Morfogénicas del Hueso y diferentes Citocinas tienen un papel preponderante en la activación de la formación ósea.

**El sistema de la Hormona del Crecimiento (GH)** es el principal regulador del crecimiento lineal. La GH aumenta la síntesis de proteínas morfogénicas del hueso (BMP) de forma directa, la diferenciación de los precondrocitos y la producción de IGF-1 en el condrocito; estimula la diferenciación, proliferación y función del osteoblasto, incrementa la síntesis de colágeno tipo I, de Osteocalcina y de fosfatasa alcalina fracción ósea y, a través del osteoblasto, incrementa la proliferación del osteoclasto, como consecuencia, el remodelamiento óseo. Es decir, la GH actúa de una manera bifásica, primero activa al osteoclasto aumentando la resorción ósea, y después estimula al osteoblasto para incrementar la formación ósea, lo que significa una ganancia de masa ósea.

**Las Hormonas Sexuales** juegan un papel fundamental en la adquisición de masa ósea ya que 80% del Contenido Mineral Óseo (BMC, siglas en inglés) total, se alcanza en la pubertad. Los Andrógenos (en parte por su conversión periférica a Estrógenos), como los Estrógenos, influyen sobre las tasas de formación y resorción óseas. La **Dihidrotestosterona** tiene un efecto anabólico directo sobre el hueso, estimula la proliferación y maduración del osteoblasto, aumenta la producción de proteoglicano y previene la osteopenia. Los **Estrógenos** tienen un efecto bifásico sobre los condrocitos, al unirse a receptores ER $\alpha$  y ER $\beta$ , aumentan su proliferación, maduración y apoptosis, efectos que aceleran la fusión epifisaria. Los estrógenos elevan la masa ósea al potenciar la síntesis de GH y de IGF-1 y suprimir la resorción ósea mediante la inhibición de la osteoclastogénesis; a su vez, favorecen la apoptosis acelerada de los osteoclastos maduros. Es por ello que durante la adolescencia no solo sube la tasa de formación, sino que disminuye la tasa de resorción ósea, lo que explica la ganancia de 60% del BMC total del individuo en esta etapa.

**Las Hormonas Tiroideas** son necesarias para la proliferación y maduración del condrocito y para la fusión epifisaria. La Triyodotironina, por ejemplo, aumenta la producción de Osteocalcina, de fosfatasa alcalina fracción ósea y de IGF-1 por el osteoblasto. Estimulan el remodelamiento óseo al incrementar el número de osteoclastos y de sitios de resorción y agudizan la excreción urinaria de calcio.

Ya mencionamos la acción de las **Hormonas Calcitropicas [Hormona Paratiroidea (PTH), Vitamina D o Calcitriol y Calcitonina]**, por lo que solo mencionaremos los efectos de otras hormonas consideradas dentro de este grupo. Los **Péptidos relacionados a PTH (PTH-rP)** actúan como factores paracrinos. Se liberan en respuesta a la proteína *Indian Hedgehog* secretada por el condrocito hipertrófico y se unen al condrocito proliferante, de esta manera, disminuye la tasa de diferenciación de los condrocitos hipertróficos, por lo que aumenta así su proliferación y osificación.

La **Proteína Indian Hedgehog (IHH)** se sintetiza por los condrocitos prehipertróficos y su expresión aumenta por BMP-6. Estimula la liberación de PTH-rP de las células periarticulares, lo que merma la tasa de maduración del condrocito (de donde la inhibición de los efectos de BMP-6), prolongando así la etapa de proliferación del condrocito.

Las **Proteínas Morfogénicas del Hueso (BMP, del inglés, Bone Morphogenic Proteins)** son miembros de la superfamilia del TGF- $\beta$  (Factor Transformador del Crecimiento- $\beta$ ), que dirige la transformación de las células mesenquimatosas pluripotenciales a condrocitos o a osteoblastos. Hay 15 miembros, de los cuales BMP-2 y BMP-7 son importantes para el proceso de diferenciación, que disminuye la tasa de maduración y proliferación del condrocito. BMP-2 y BMP-4 inducen la osteoblastogénesis.

#### 4.2.4.2) VENTANA DE OPORTUNIDAD EN PEDIATRÍA: INTERVENCIONES PROPUESTAS.

La osteoporosis es la pérdida acentuada de la arquitectura ósea, condicionada de **manera primordial** por menor pico de masa ósea y con predominio de la pérdida sobre la ganancia ósea. Este deterioro cursa con incremento en la prevalencia de fracturas, en especial de vertebras y de cadera.



Por lo anterior se proponen las siguientes intervenciones dirigidas a optimizar en 10% la masa ósea pico:

- Cambios en la alimentación. Asegurar la ingesta recomendada de calcio en la dieta: relación calcio-fósforo > 1.
- Aumento en la actividad física diaria.
- Pubertad y adolescencia normal.
- Educación para la salud.
- Identificar a individuos de alto riesgo.
- Evaluación sistemática de la DMO y del metabolismo mineral en el seguimiento del niño y adolescente con dos o más factores de riesgo.
- Disminuir el costo de la ignorancia.

## 5) HORMONAS DE LA CORTEZA SUPRARRENAL.

Las glándulas adrenales poseen forma piramidal y se encuentran en posición medial y superior con respecto a los riñones. Por lo regular cada una pesa 4 g, pero en estado de estrés pueden llegar hasta 22 g. Con frecuencia, la médula alcanza 10% del peso total de la glándula. De los adultos sanos, 3% posee nódulos macroscópicos y hasta 65%, microscópicos, los cuales pueden constituir variantes normales; los primeros pueden ser autónomos o estar condicionados por la estimulación anormal de la glándula.

La corteza se divide para su estudio en tres zonas concéntricas: 1) **Glomerulosa**, constituye el 15% de la corteza adulta. Las células de esta zona son pequeñas, con baja relación citoplasma-núcleo, y el núcleo cuenta con más cromatina que las otras dos capas. 2) **Fasciculada**, conforma el 75% de la corteza. Las células de esta zona son grandes, con una relación citoplasma-núcleo alta, muestran una cantidad considerable de inclusiones lipídicas en el citoplasma. Dichas células tienden a formar cordones. 3) **Reticular**, bien diferenciada de las anteriores. Posee células que tienden a formar cordones irregulares, con una relación citoplasma-núcleo intermedia y abundantes gránulos de lipofucsina en el citoplasma. La zona Glomerulosa produce Mineralocorticoides, mientras que la Fasciculada y la Reticular producen Glucocorticoides y Andrógenos.

Los **Glucocorticoides** son esteroides de 21 carbonos con numerosas acciones, la más importante es promover la Gluconeogénesis. El **Cortisol** es el glucocorticoide predominante en el ser humano y se sintetiza en la zona Fasciculada. Los **Mineralocorticoides** son también esteroides de 21 carbonos, cuya acción principal es la de promover la retención de Na<sup>+</sup> y la excreción de K<sup>+</sup> e H<sup>+</sup>, en particular en el riñón. La **Aldosterona** es la hormona más potente en esta clase y se sintetiza de manera exclusiva en la zona Glomerulosa. Las zonas Fasciculada y Reticular también producen cantidades importantes del precursor androgénico **Desidroepiandrosterona** y del andrógeno débil **Androstenediona**. Los Estrógenos no se sintetizan en cantidades importantes en la suprarrenal normal, pero pueden producirse en ciertos cánceres de la glándula; y los andrógenos suprarrenales son precursores importantes de Estrógenos (convertidos por aromatización periférica) en mujeres posmenopáusicas.

### 5.1) **NOMENCLATURA ESPECIAL DE LOS ESTEROIDES.**

Todas las Hormonas Esteroides tienen la estructura común del **Ciclopentanoperhidrofenantreno** de 17 carbonos, cuyos cuatro anillos se nombran de la A a la D (Figura 6). Los carbonos adicionales pueden agregarse en las posiciones 10 y 13 o como una cadena lateral unida al C17. Las hormonas esteroides y sus precursores y metabolitos difieren en el número y tipo de grupos sustituidos, en el número y ubicación de las dobles ligaduras y en la configuración estequiométrica. Se ha ideado una nomenclatura precisa para designar estas formulas químicas. Los grupos metilo angulares (C18 y C19) en las posiciones 10 y 13 se proyectan hacia el frente de los anillos y sirven como punto de referencia. Las sustituciones nucleares en el mismo plano que estos grupos, se designan **cis** o "**beta**" y se les representa como líneas continuas en los esquemas. Las sustituciones que se proyectan atrás del plano de los anillos se designan **trans** o "**alfa**" y se representan con líneas punteadas. Los dobles enlaces son designados por el número del carbono que las precede (por ejemplo, Δ3, Δ4). Las hormonas esteroides se nombran de acuerdo al número de metilos angulares que poseen: uno (estrano, 18 carbonos), dos (androstano, 19 carbonos) o dos grupos angulares más una cadena lateral de dos carbonos en C17 (pregnano, 21 carbonos). Esta información (Figura 7) junto con el glosario del Cuadro 6, debe permitir la comprensión de los nombres químicos de las hormonas naturales y sintéticas.

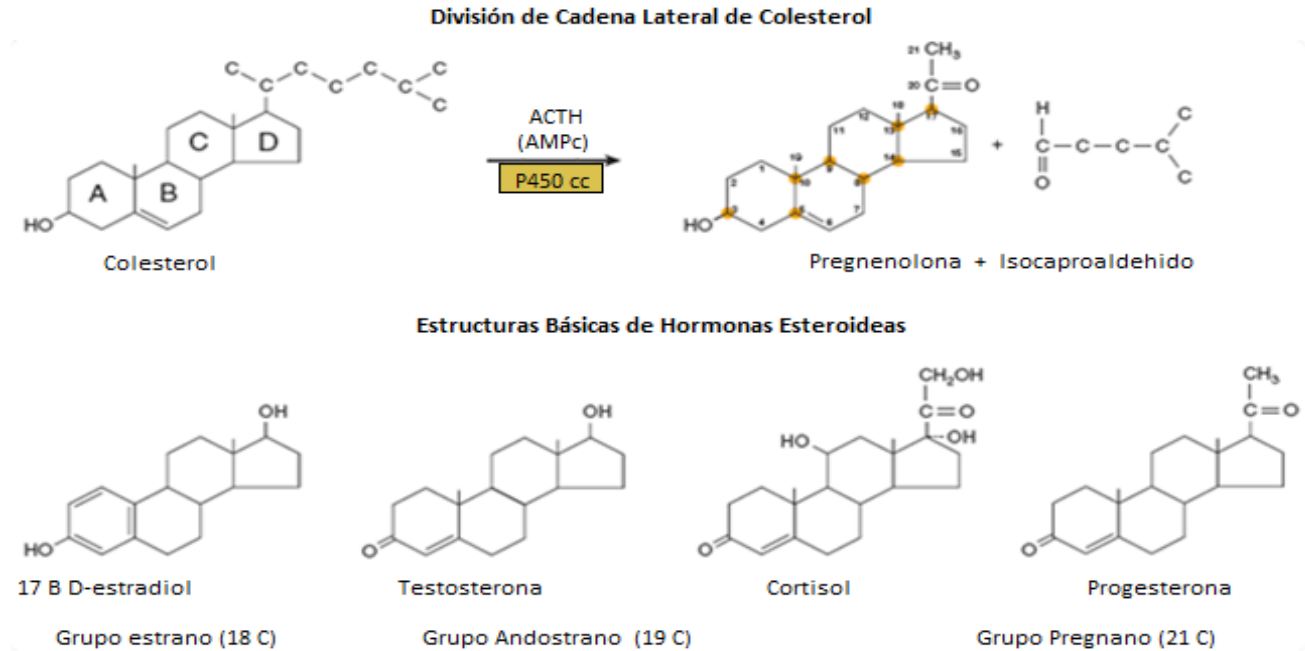


FIGURA 7. Separación de la cadena lateral del Colesterol y las estructura de las Hormonas Esteroideas Básicas.

CUADRO 6: NOMENCLATURA DE LOS ESTEROIDES.		
PREFIJO	SUFIJO	NATURALEZA QUIMICA
Hidrox-	-ol	Alcoholes
Dihidrox-	-diol	
Oxo-	-ona	Cetonas
Cis-		Ordenamiento de dos grupos en el mismo plano que C19
Trans-		Ordenamiento de dos grupos en el plano opuesto al de C19
α-		Un grupo <i>trans</i> al metilo 19
β-		Un grupo <i>cis</i> al metilo 19
Desoxi-		Carencia de un grupo hidroxilo
Iso- o epi-		Isomerismo en un enlace C-C, C-OH o C-H. (Androsterona-Isoandrosterona)
Deshidro-		Eliminación de dos átomos de hidrógeno para formar una doble ligadura
Dihidro-		Adición de dos átomos de hidrogeno a una doble ligadura
Alo-		Configuración <i>trans</i> de los anillos A y B

**5.2) HORMONA LIBERADORA DE CORTICOTROPINA (CRH).**

La CRH es un péptido de 41 aminoácidos segregado por el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN), que actúa vía un receptor acoplado a una proteína G, en células hipofisarias corticotrofas a través del sistema del segundo mensajero AMPc para estimular la síntesis y secreción de ACTH. La Vasopresina (AVP), una segunda hormona del PVN, potencia la respuesta de la hipófisis a CRH, en parte aumentando la cantidad y el grado de expresión de los receptores de CRH. La retroalimentación negativa inhibe la secreción tanto de la CRH como de la AVP y reduce la respuesta de los corticotrofos a la estimulación.

**5.3) HORMONA ADRENOCORTICOTROPICA (ACTH).**

La ACTH se sintetiza en forma de una molécula precursora de 241 aminoácidos, la **PROOPIOMELANOCORTINA (POMC)**. La POMC se fragmenta en múltiples lugares para liberar varios péptidos activos hormonalmente, que incluyen además de la ACTH, las **LIPOTROPINAS**, **HORMONAS ESTIMULANTES DE LOS MELANOCITOS (α, β y γ)** y **β-ENDORFINAS**. Además de en la hipófisis, la POMC también puede ser producida en cantidades grandes por ciertas neoplasias, dando lugar al síndrome de producción ectópica de ACTH.

La ACTH consta de 39 aminoácidos de los cuales los primeros 24 son comunes para todas las especies estudiadas, mientras que la actividad biológica depende de los primeros 18 del extremo amino terminal. La ACTH estimula la liberación suprarrenal de glucocorticoides, andrógenos, y en menor grado, de Mineralocorticoides. Las características de la

secreción de ACTH y, por ende, de control en sujetos sanos, son cuatro: secreción pulsátil, ritmo circadiano, aumento de la secreción inducido por estrés y retroalimentación negativa por parte de los glucocorticoides.

Al igual que otras hormonas hipofisarias, la ACTH es **secretada en pulsos** que generan incremento rápido de las concentraciones tanto propia como de Cortisol. A esto le sigue disminución rápida de ACTH y menor de Cortisol, debido a la baja depuración plasmática de éste. El ritmo diurno de la secreción de Cortisol es el resultado de la presencia de pulsos de mayor amplitud de ACTH durante las primeras horas del día. La amplitud (pero no la frecuencia) de estos pulsos se incrementa después de 3 a 4 horas de sueño, hasta alcanzar su pico en las últimas horas de sueño y en la primera de vigilia. La amplitud de los pulsos secretorios se reduce conforme transcurre el día y es mínima al final de la tarde, aunque se ha observado que el ingerir alimentos ricos en proteína provoca un incremento en la secreción de Cortisol.

El **ritmo circadiano normal** se observa en niños a partir de un año de edad y queda establecido con firmeza a partir de los tres años. Al medir las concentraciones salivales de Cortisol en infantes, se ha observado que se ajustan a un ritmo circadiano desde las 20 semanas de vida. En todos los vertebrados la secreción circadiana de ACTH y Cortisol está regulada en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo anterior. Asimismo, ésta es sensible a influencias derivadas de la exposición a la luz y a otras hormonas hipotalámicas. De hecho, cuando ocurren cambios bruscos de horario (p. ej., *jet lag*) es factible restablecer el ritmo circadiano con exposición a la luz brillante o con la ingestión de melatonina. Aún con ello, el estímulo más potente para la secreción de ACTH es la CRH; sin embargo, esta hormona no es indispensable para el ritmo circadiano, ya que para que se modifique la respuesta de Cortisol a ACTH también intervienen en el proceso la AVP y, es probable que lo hagan, los cambios en la irrigación suprarrenal.

El **estrés agudo**, orgánico o psicológico, activa el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal; ello da como resultado un incremento de las concentraciones de ACTH y Cortisol. Ciertamente es que la definición de estrés no es todo lo precisa que debiera ser ni tampoco puede cuantificarse, pero este factor ejerce sus efectos en el hipotálamo mediante la liberación de múltiples secretagogos de ACTH, sobre todo CRH y AVP. Además, en esta acción participan, entre otros, adrenalina, noradrenalina, endotoxinas, Interleucinas (IL-1, IL-2, IL-6 y TNF- $\alpha$ ) y óxido nítrico. Las variedades del estrés físico incluyen traumatismo grave, quemaduras, infecciones sistémicas, cirugía mayor, hipoglucemia, fiebre, hipotensión, ejercicio y exposición al frío; la respuesta al estrés es dependiente del grado de daño originado por éste (p. ej., extensión de quemaduras o intensidad del ejercicio).

La **retroalimentación negativa** que llevan a cabo los Glucocorticoides sobre la ACTH ocurre en hipófisis e hipotálamo y es probable que también en centros superiores. Como consecuencia de este efecto, las concentraciones de ACTH están elevadas en pacientes con insuficiencia adrenal y disminuidas en personas con síndrome de Cushing, debido a un tumor suprarrenal productor de Cortisol o en casos de hipercortisolismo exógeno. El Cortisol también ejerce un efecto inhibitorio sobre la AVP; de tal manera que la deficiencia de Cortisol resulta en un incremento en la liberación de AVP. Ello contribuye a la retención hídrica e hiponatremia observada en los pacientes con insuficiencia adrenal.

#### 5.4) BIOSÍNTESIS DE CORTISOL. (Figura 8)

Cuatro diferentes enzimas del sistema Citocromo P450 (Enzimas P450) participan en la síntesis de corticosteroides; se les llama así porque cuentan con una absorbancia máxima a 450 nm en presencia de monóxido de carbono. La función de dichas enzimas consiste en transferir electrones provenientes de NADPH mediante proteínas transportadoras de moléculas de oxígeno, de modo que se oxigenan varios substratos. La Nomenclatura ha cambiado con el tiempo; la denominación común, la anterior y la genética actual se muestran en el Cuadro 7.

El paso limitante en la síntesis de Cortisol es el transporte del colesterol citoplasmático libre a la mitocondria, lugar en el que se ubica la enzima **DESMOLASA**. Este proceso está regulado por la proteína **StAR (Steroidogenic Acute Regulatory Protein)**, sometida a su vez, a la influencia de la ACTH y otros factores nucleares. Luego de que el colesterol entra a la mitocondria, se remueve la cadena lateral de la posición C20 y ello origina la formación de Pregnenolona; esto sucede en tres pasos, regulados todos por la enzima **DESMOLASA**. La Pregnenolona es entonces convertida a Progesterona por la enzima **3 $\beta$ -Hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 $\beta$ -HSD)** en el citosol; esta enzima solo se expresa en las suprarrenales y las gónadas.

La 17 $\alpha$ -Hidroxilasa, por su parte, es una enzima Microsomal que cataliza la Hidroxilación de Pregnenolona y Progesterona (actividad en C17) y también remueve la cadena lateral de dos carbonos (actividad 17,20-Liasa). La función dual de esta enzima permite que la esteroidogénesis sea dirigida a diferentes vías metabólicas. Los substratos de la actividad 17 $\alpha$ -

Hidroxilasa, con la cadena lateral intacta, son precursores de Glucocorticoides; mientras que la generación de esteroides C19, modificados por la actividad de 17 $\alpha$ -Hidroxilasa y 17,20-liasa, produce andr3genos y estr3genos. La zona glomerulosa carece de esta enzima, por lo que aqu3 la Pregnenolona es convertida en Aldosterona.

CUADRO 7: NOMENCLATURA COMUN, ANTERIOR Y GENETICA ACTUAL DE LAS ENZIMAS P450.		
NOMBRE COMUN	NOMBRE ANTERIOR	NOMBRE GENETICO ACTUAL
DESMOLASA, ENZIMA DE ESCISION DE LA CADENA LATERAL DE COLESTEROL (SCC)	P450 <sub>SCC</sub>	CYP11A1
3 $\beta$ -HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA	3 $\beta$ -HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA	3 $\beta$ -HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA II
17 $\alpha$ -HIDROXILASA/17,20-LIASA	P450 <sub>c17</sub>	CYP17
21-HIDROXILASA	P450 <sub>c21</sub>	CYP21A <sub>2</sub>
11 $\beta$ -HIDROXILASA	P450 <sub>c11</sub>	CYP11B1
18-HIDROXILASA/18-HIDROXIDESHIDROGENASA. ALDOSTERONA SINTASA	P450 <sub>c11as</sub>	CYP11B2

La Progesterona y la 17-OH-Progesterona son 21 hidroxiladas por la enzima 21-Hidroxilasa (localizada en el ret3culo endopl3smico liso) para formar 11-Desoxicorticosterona y 11-Desoxicortisol, respectivamente. Dicha enzima puede ser inhibida por **FITOESTROGENOS**, contenidos en las legumbres y la soya, al producir una disminuci3n en la s3ntesis de Cortisol y un incremento en la de andr3genos. El paso final en la s3ntesis de Cortisol es la conversi3n del 11-Desoxicortisol a Cortisol por la 11-Hidroxilasa, una enzima mitocondrial similar a la Desmolasa en su estructura.

#### 5.4.1) EFECTOS METABOLICOS DEL CORTISOL.

El Cortisol tiene amplios efectos sobre el metabolismo, la funci3n inmunitaria, el sistema cardiovascular y esquel3tico, mediado por alteraciones en el nivel de expresi3n de miles de genes.

**Metabolismo de carbohidratos, l3pidos y prote3nas.** El Cortisol incrementa la producci3n hep3tica de glucosa. Estimula la prote3lisis liberando amino3cidos glucog3nicos del musculo; tambi3n activa enzimas clave de la Gluconeog3nesis como la Glucosa-6-fosfatasa. El Cortisol inhibe la captaci3n de glucosa por los tejidos perif3ricos; disminuye la s3ntesis de transportadores de glucosa en los adipocitos y el transporte de glucosa mediado por Insulina en el musculo esquel3tico.

**Efectos sobre hueso, m3sculo y tejido conjuntivo.** Todos los efectos se ven m3s marcados cuando existe hipercortisolismo (end3geno o iatrog3nico). Produce inhibici3n de la funci3n osteobl3stica y reducci3n en la formaci3n 3sea, antagonismo de la Hormona Paratiroidea, incremento de la apoptosis de osteoblastos, inhibici3n del crecimiento 3seo y por tanto, disminuci3n de la masa 3sea, disminuci3n de la expresi3n del receptor de Vitamina D que condiciona menor absorci3n de calcio en intestino, aumento en la excreci3n renal de calcio. En m3sculo, inducci3n de un recambio acelerado con liberaci3n de amino3cidos glucog3nicos, catabolia muscular y al final, miopat3a Esteroidea. En tejido conjuntivo, inhibici3n de la s3ntesis de ARN y prote3nas en los fibroblastos, lo que causa adelgazamiento del tejido subcut3neo, y retardo en la cicatrizaci3n.

**Efectos leucocitarios e inmunitarios.** Los Glucocorticoides aumentan el n3mero de los leucocitos polimorfonucleares (PMN) mediante tres mecanismos b3sicos: mayor liberaci3n por la m3dula 3sea, mayor vida media y disminuci3n de su movilidad fuera del compartimiento intravascular. Reducen el n3mero de linfocitos, monocitos y eosin3filos circulantes. Inducen una menor migraci3n de PMN, monocitos y linfocitos hacia los sitios de lesi3n tisular, lo cual explica sus efectos antiinflamatorios y su susceptibilidad incrementada a infecciones relacionadas con la administraci3n cr3nica de glucocorticoides. En el sistema inmunitario, los glucocorticoides inhiben la producci3n de Interleucina-1 (IL-1) y obstaculizan la s3ntesis de Fosfolipasa A2, una enzima clave en la s3ntesis de prostaglandinas.

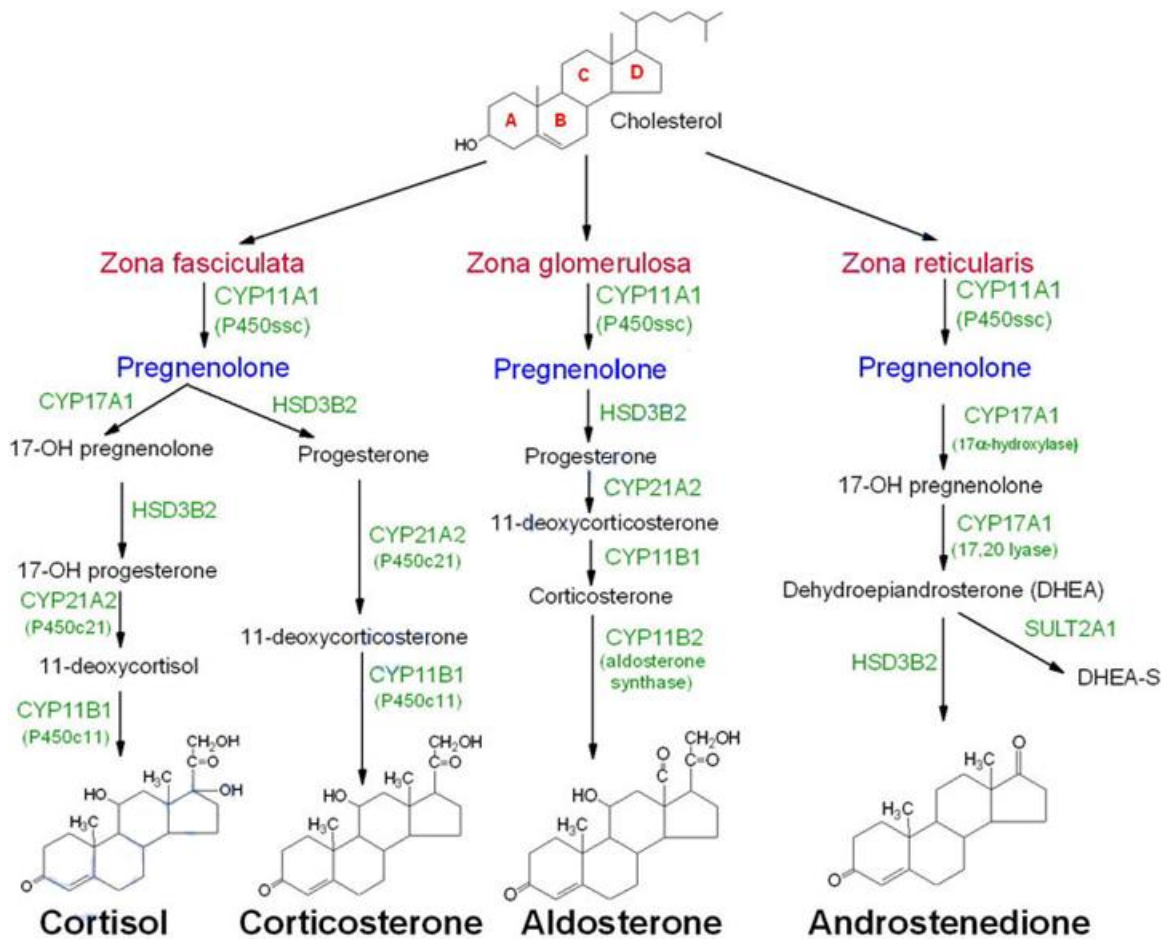


FIGURA 8. Vías implicadas en la síntesis de las tres principales clases de esteroides suprarrenales. Las enzimas se muestran con la nomenclatura actual, la cual puede compararse con la común mencionadas en el Cuadro 7.

**Efectos sobre el desarrollo fetal.** La glándula adrenal fetal produce Cortisol hasta etapas avanzadas de la gestación. Sus principales productos son el sulfato de Pregnenolona y el DHEAS, los cuales son detectables alrededor de la semana 25 de gestación. Los glucocorticoides actúan tanto con el Receptor Tipo 2 (de Glucocorticoides) como con el Receptor Tipo 1 (de Mineralocorticoides). Cuando se ha provocado ausencia del Receptor Tipo 2, se ha afectado el desarrollo fetal de pulmones, hígado, timo y medula suprarrenal. La eliminación del Receptor Tipo 1 permite un desarrollo fetal normal, pero los recién nacidos fallecen al nacimiento por deshidratación debido a un incremento notorio en la eliminación renal de sal.

**Otros efectos generales.** Los glucocorticoides producen hipertensión, aumento del gasto cardíaco y del tono vascular, al facilitar la acción de otros vasoconstrictores (Adrenalina) y regular la expresión de receptores adrenérgicos. El exceso produce euforia inicial, y luego de exposición crónica, depresión, trastornos de la memoria, comportamiento maniaco y psicosis. La deficiencia genera apatía y depresión. Aumentan la presión intraocular en pacientes con Glaucoma de ángulo abierto, además de favorecer la formación de cataratas.

#### 5.4.2) **METABOLISMO DE LOS GLUCOCORTICOIDES.**

El principal sitio de degradación del Cortisol es el hígado, donde a través de varios procesos como reducción, oxidación e hidroxilación de la molécula, y su ulterior conjugación con ácido Glucurónico o sulfato, se logra la producción de metabolitos hidrosolubles que son eliminados por la orina. En el riñón, el Cortisol es degradado a cortisona por la enzima 11-β-HSD tipo 2, que muestra una gran afinidad por el primero, con lo cual “protege” al receptor tipo 1 (Mineralocorticoide) del estímulo glucocorticoide. En el ser humano, la mayor parte de los esteroides conjugados que entran al intestino mediante la excreción biliar, son reabsorbidos por la circulación enterohepática. Aproximadamente 70% de los esteroides conjugados se excretan en la orina, 20% en las heces y el resto a través de la piel.

#### 5.4.3) **TRASTORNOS CLINICOS DE LA SECRECIÓN CORTICAL.**

**La Hiposecreción de Cortisol puede aparecer como resultado de fallo hipotalámico, hipofisario o suprarrenal.** El diagnóstico de la causa de hiposecreción de Cortisol depende de la presentación clínica, la determinación cuidadosamente cronometrada del Cortisol de la ACTH y de la extensión de la respuesta del Cortisol a la ACTH sintética. La deficiencia de CRH y ACTH se acompaña a menudo de la de otras hormonas hipotalámicas o hipofisarias. La **ENFERMEDAD DE ADDISON** es una insuficiencia suprarrenal primaria en la que la secreción de todas las hormonas suprarrenales está reducida, usualmente debido a una enfermedad autoinmune o a una infección (tuberculosis, citomegalovirus).

Bioquímicamente se caracteriza por hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis y una alteración de la respuesta del Cortisol a la ACTH sintética, junto con la elevación de la ACTH plasmática. La reposición de Cortisol, usualmente con un Mineralocorticoide, es un tratamiento eficaz para este estado que puede poner en peligro la vida.

**La hipersecreción de Cortisol determina el SÍNDROME DE CUSHING, probablemente el reto más importante de todos los trastornos endocrinos.** Los glucocorticoides exógenos habitualmente utilizados para suprimir el sistema inmunitario en diversos trastornos inflamatorios, son la causa más habitual del Síndrome de Cushing clínico. Sin embargo, el Síndrome de Cushing también puede deberse a un trastorno del hipotálamo, de la hipófisis (sobre un 80%) o de la glándula suprarrenal (sobre un 15%), o puede ser la consecuencia del síndrome de ACTH ectópica. Un exceso de Cortisol lleva a la remodelación del tejido adiposo, con un depósito de grasa en cara y tronco, pérdida de músculo esquelético, adelgazamiento de la piel y lenta cicatrización. El exceso de Cortisol produce diabetes e hipertensión, y supresión del eje hipotalámico-gonadal con pérdida de la menstruación en mujeres.

#### 5.5) **BIOSÍNTESIS DE ALDOSTERONA.**

La síntesis de Aldosterona sigue la vía de los Mineralocorticoides y se realiza en la zona Glomerulosa. La Pregnenolona es convertida a Progesterona por la acción de la enzima del retículo endoplásmico liso la 3-β-HSD. La Progesterona se hidroxila en la posición C21 para formar 11-Desoxicorticosterona (DOC) que es un Mineralocorticoide activo (retenedor de Na<sup>+</sup>). La hidroxilación siguiente en C11 produce Corticosterona, que es un mineralocorticoide débil (menos de 5% de la potencia de Aldosterona). En la zona Glomerulosa, existe una 18-Hidroxilasa mitocondrial (con acción también de 18-Hidroxideshidrogenasa), que convierte la Corticosterona en 18-Hidroxicorticosterona y luego de la conversión del alcohol 18 a un aldehído, se modifica a Aldosterona; esta enzima ahora es conocida como Aldosterona sintasa (Figura 8).

#### 5.5.1) **EFFECTOS METABOLICOS DE LA ALDOSTERONA.**

**La Aldosterona regula la homeostasia del sodio y del potasio.** Regula el volumen extracelular y el tono vascular y controla el transporte de sodio y potasio. Se une al receptor mineralocorticoide del citosol en las células epiteliales, principalmente en el tubo colector renal. El receptor se mueve hacia el núcleo y se fija a dominios específicos en genes diana, alterando la expresión genética. La Aldosterona regula la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa tanto a corto como a largo plazo y también regula transportadores como el intercambiador de Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> de tipo 3 en el túbulo proximal, el cotransportador de Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> en el túbulo distal y el canal de sodio epitelial en el tubo colector. El resultado global es un incremento de la reabsorción de sodio y un aumento de la secreción de potasio y de ion hidrogeno. Estos mecanismos también tienen un efecto regulador por el Sistema Renina-Angiotensina, y pueden comprender cambios en la concentración del calcio intracelular y de los metabolitos de fosfolípidos como se menciona anteriormente. (*Revisar SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA*)

**5.5.2) METABOLISMO DE LA ALDOSTERONA.**

La Aldosterona se metaboliza sobre todo por mecanismos de reducción y, mediante la conjugación con ácido Glucurónico formándose Tetrahidroaldosterona-3-glucurónido, se elimina por la orina; en los pacientes que cursan con cirrosis y ascitis, la producción y los niveles plasmáticos de Aldosterona están elevados a consecuencia de una actividad plasmática de Renina incrementada, además de que por la hepatopatía la capacidad de metabolizarla se ve disminuida.

**5.5.3) TRASTORNOS CLINICOS DE LA ALDOSTERONA.**

Los pequeños adenomas de las células glomerulares producen **Hiperaldosteronismo primario (Síndrome de Conn)**, cuyas manifestaciones clásicas incluyen hipertensión, hipernatremia, hipopotasemia y alcalosis. Es infrecuente.

La estenosis de la arteria renal, con la disminución concomitante en la presión de riego, puede conducir a hiperplasia e hiperfuncionamiento de las células yuxtglomerulares y causa concentraciones elevadas de Renina y Angiotensina II. Esta acción conduce al **Hiperaldosteronismo secundario**, que semeja la forma primaria, excepto por las concentraciones elevadas de Renina y Angiotensina II.

**5.6) BIOSINTESIS DE ANDROGENOS SUPRARRENALES.**

Los esteroides C19 con actividad androgénica son sintetizados en las suprarrenales. La Dehidroepiandrosterona (DHEA) se forma en la zona reticular a partir de la 17-OH-Pregnenolona por la actividad de la 17,20-liasa. La DHEA es en realidad una prohormona ya que por acción de la 3 $\beta$ -HSD es convertida en Androstenediona; esta también se forma en pequeñas cantidades por acción de la 17,20-liasa sobre la 17-OH-Progesterona. La Androstenediona es convertida en Testosterona por la acción de la 17-Cetoesteroides reductasa, lo cual ocurre en cantidades insignificantes, siendo mayor la producción por los tejidos periféricos (Figura 8).

**5.6.1) EFECTOS METABOLICOS DE LOS ANDROGENOS SUPRARRENALES.**

Los Andrógenos suprarrenales aunque en menor cantidad, llevan a cabo toda la serie de cambios relacionados con la virilización del individuo que realizan los andrógenos gonadales. Esta discusión se presentará más adelante.

**5.6.2) METABOLISMO DE LOS ANDROGENOS SUPRARRENALES.**

El esteroide que es producido en mayor cantidad por la corteza adrenal es la DHEA y su éster sulfatado (DHEA-S); mediante oxidación, la mayor parte de la DHEA se convierte en Androstenediona, la cual por reducción se degrada a Androsterona y Etiocolanolona (compuestos 17-Ceto) que, a su vez, se reducen y conjugan para ser eliminados por la orina; por su parte, el DHEA-S se elimina en forma directa en la orina.

**5.6.3) TRASTORNOS CLINICOS DE LOS ANDROGENOS SUPRARRENALES.**

Los defectos congénitos en las enzimas que intervienen en la síntesis de Cortisol producen un conjunto de síndromes que se agrupan bajo el nombre genérico de **HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA**. Estos síndromes se caracterizan por: 1) Disminución en la síntesis de Cortisol y producción incrementada de ACTH como mecanismo compensatorio. 2) En algunos casos, disminución de la síntesis de Aldosterona. Y 3) Síntesis excesiva de precursores esteroides debido al incremento de ACTH. Ello puede dar como resultado un aumento de hormonas androgénicas (e inducir virilización), o bien la síntesis de Desoxicorticosterona, la cual ejerce actividad mineralocorticoide y puede causar hipertensión.

Los dos tipos de **DEFICIENCIA DE LA 21-HIDROXILASA** (parcial o de virilización simple y completa o con depleción de sal) representan más del 90% de los casos de Hiperplasia Suprarrenal Congénita; y la mayor parte del resto se deben a **DEFICIENCIA DE LA 11 $\beta$ -HIDROXILASA**. Solo se han descrito unos cuantos casos de deficiencia de otras enzimas (Desmolasa, 3 $\beta$ -HSD, 17 $\alpha$ -Hidroxilasa, 18-Hidroxilasa y 18-Deshidrogenasa).

**6) HORMONAS DE LA MEDULA SUPRARRENAL.**

Las Hormonas del sistema simpático suprarrenal, aunque no necesarias para la vida, se requieren para la adaptación al estrés agudo y crónico. La **ADRENALINA**, **NORADRENALINA** y **DOPAMINA** son los elementos principales en la respuesta a tensión intensa. Esta respuesta comprende un ajuste integrado e inmediato de numerosos procesos complejos en

los órganos vitales para la respuesta (cerebro, músculos, sistema cardiopulmonar e hígado) a expensas de otros órganos que no intervienen de inmediato (piel, sistema gastrointestinal y tejido linfóide). Las catecolaminas no facilitan solas la respuesta al estrés, sino que les ayudan los Glucocorticoides, Hormona del Crecimiento, Vasopresina, Angiotensina II y Glucagón.

La médula suprarrenal es en realidad una extensión del sistema nervioso simpático, considerada como un ganglio especializado sin extensiones axonales. Sus células cromafínicas sintetizan, almacenan y liberan productos que actúan en sitios distantes, de modo que también funciona como un órgano endocrino; este es un ejemplo perfecto de la interconexión de los sistemas nervioso y endócrino. Para fines prácticos, el metabolismo de las catecolaminas se discutirá ampliamente cuando estudiemos a los **NEUROTRANSMISORES**.

## 7) HORMONAS DE LAS GONADAS.

### 7.1) **ANDROGENOS TESTICULARES.**

**HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINA (GnRH).** *La GnRH es esencial para la secreción de Hormona Estimulante de los Folículos (FSH) y Hormona Luteinizante (LH) intactas.* El hipotálamo tiene un cometido fundamental en el control de la función gonadal tanto en las mujeres como en los hombres. El aumento de la frecuencia y la amplitud de los pulsos de GnRH es el primer estadio medible del inicio de la pubertad. De hecho, la GnRH estimula la secreción de FSH y LH hipofisarias. La GnRH es un decapeptido sintetizado por varios núcleos hipotalámicos y transportada a la hipófisis a través del sistema portal. Se segrega en forma pulsátil y provoca la síntesis y secreción de FSH y LH.

Su liberación está sujeta a una retroalimentación negativa por Progesterona, Prolactina y a veces Estrógenos, entre otras hormonas. La GnRH actúa mediante su receptor de superficie celular para incrementar el calcio intracelular, hidrolizar los Fosfoinosítidos y activar la proteína cinasa C. Los agonistas de la GnRH de acción prolongada también se pueden regular disminuyendo los receptores GnRH y reduciendo la secreción de FSH y LH. Estos agonistas se utilizan actualmente en el tratamiento del cáncer de próstata y en la preparación de las mujeres infértiles para los programas de reproducción asistida.

**HORMONA ESTIMULANTE DE LOS FOLICULOS Y HORMONA LUTEINIZANTE.** *Aunque la FSH y la LH han recibido su nombre por su función en mujeres, actualmente está claro que los hombres segregan hormonas idénticas y funcionantes.* Tanto la FSH como la LH se segregan en hombres y mujeres bajo la influencia de GnRH, y las alteraciones en la frecuencia del pulso de GnRH y en la amplitud del mismo pueden influir en las cantidades relativas de FSH y LH segregadas por las células gonadotrópicas. La FSH y LH son glucoproteínas con una subunidad alfa idéntica (compartida también con la TSH) y una subunidad beta específica. El gen para la LH ha sufrido recientemente una duplicación para dar lugar a hCG, una Gonadotropina segregada por los tejidos embrionarios.

La vida media de la LH en plasma es de ~50 min. La FSH tiene una vida media más larga, de ~4 horas. Tanto las concentraciones de FSH como las de LH varían considerablemente dependiendo de la edad y el sexo.

**ACCIONES DE LA FSH Y LA LH SOBRE LOS TESTICULOS.** *La FSH y la LH influyen en la espermatogénesis.* En los hombres, la biosíntesis de Testosterona tiene lugar en las células de Leydig de los testículos bajo la influencia primaria de la LH, actuando a través del receptor para la LH acoplado a proteína G. Concentraciones elevadas de Testosterona intratubulares facilitan los efectos de la FSH sobre la espermatogénesis en los túbulos espermáticos. La FSH se une a su receptor específico en la célula de Sertoli de los testículos y, por un mecanismo similar al de la LH, provoca un incremento en la síntesis de varias proteínas, incluida la **PROTEINA DE UNIÓN A ANDROGENOS (ABP)** y la **INHIBINA**. La ABP se segrega en la luz de los túbulos seminíferos, donde se une a la Testosterona (o a su forma activa Dihidrotestosterona). Esto asegura una elevada concentración local de andrógenos que, junto con la FSH, ocasiona las divisiones meióticas necesarias para la espermatogénesis. La Inhibina interviene en la inhibición retrógrada de la FSH.



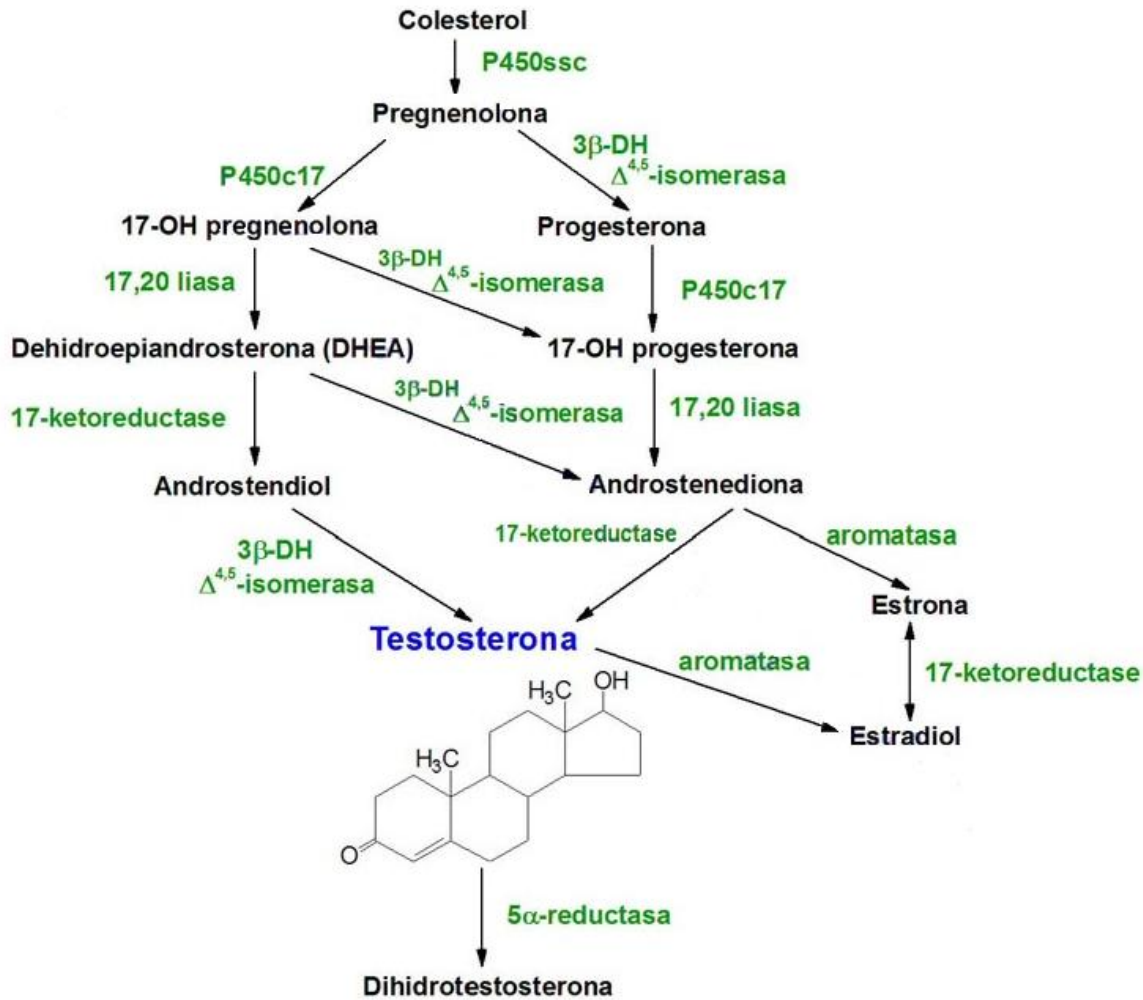


FIGURA 9. Vías de biosíntesis de la Testosterona. La vía del lado izquierdo se conoce como la Vía Δ5 o Dehidroepiandrosterona; la vía del lado derecho se conoce como Δ4 o de la Progesterona. Se mencionan las actividades de la 5α-reductasa y de la Aromatasa.

### 7.1.1) BIOSÍNTESIS DE ANDROGENOS TESTICULARES.

Los Andrógenos Testiculares son sintetizados en el tejido intersticial por las células de Leydig. El precursor inmediato de los esteroides gonadales, como el de los esteroides suprarrenales, es el Colesterol. Al igual que en la suprarrenal, el paso limitante es la separación de la cadena del Colesterol. La conversión del Colesterol a Pregnenolona es idéntica en la suprarrenal, ovario y testículo. Sin embargo, en estos dos últimos tejidos, la reacción es propiciada por la LH en lugar de la ACTH (Figura 9).

La conversión de la Pregnenolona en Testosterona necesita la acción de cuatro enzimas, las cuales son: 1) 3β-HSD, 2) 17α-Hidroxilasa, 3) C17-20-liasa, 4) 17β-HSD; a través de esta vía formamos Progesterona, 17β-Hidroxiprogesterona, Androstenediona y Testosterona. Debido a su formación intermedia, a esta vía se le conoce como **VIA DE LA PROGESTERONA (o Δ4)**. También la Pregnenolona puede ser convertida en Testosterona por la **VIA DE LA DESHIDROEPIANDROSTERONA (o Δ5)**. A través de esta vía formamos 17β-Hidroxipregnenolona, Deshidroepiandrosterona, Androstenediol y Testosterona. Al parecer, la ruta Δ4 es la preferida en los testículos humanos. Dado que hay cuatro sustratos potenciales para los que, al parecer, hay una sola 3β-HSD, existen múltiples vías alternas; por lo tanto, es probable

que la ruta tomada dependa de la concentración del sustrato en la vecindad de las diversas enzimas. El coeficiente de partición en la membrana microsómica puede proporcionar estos gradientes (Figura 9).

**La Dihidrotestosterona (DHT) se forma a partir de la Testosterona por la reducción de su anillo A.** La reacción es catalizada por la **5 $\alpha$ -REDUCTASA**, enzima que depende de NADPH. Los testículos humanos secretan aproximadamente de 50 a 100  $\mu$ g de DHT al día, pero la mayor parte deriva de la conversión periférica. Los Testículos sintetizan cantidades pequeñas de 17 $\beta$ -Estradiol (E2), hormona sexual femenina, aunque la mayor parte del Estradiol producida por el varón se deriva de la aromatización periférica de la Testosterona y Androstenediona (Figura 10). Las concentraciones plasmáticas altas de E2 y los cambios en la proporción E2 libre:Testosterona, se han relacionado con **Ginecomastia** en la pubertad o pospubertad (crecimiento de las mamas masculinas), en particular en individuos mayores y en pacientes con enfermedad hepática o hipertiroidismo.

**La Testosterona se une a una proteína plasmática específica.** Casi todos los mamíferos, incluido el ser humano, tienen una Beta-Globulina plasmática que se une a la Testosterona con especificidad, afinidad relativamente alta y capacidad limitada. Esta proteína denominada **Globulina Fijadora de Hormonas Sexuales (SHBG)**, o **Globulina Fijadora de Testosterona y Estrógenos (TEBG)**, es producida en el hígado. Puesto que la SHBG y la Albúmina retienen de 97 a 99% de la Testosterona circulante, solo una fracción pequeña de la hormona se encuentra en la forma libre (biológicamente activa). La función primaria de la SHBG puede ser la de restringir la concentración libre de Testosterona en el suero.

### 7.1.2) EFECTOS METABOLICOS DE LOS ANDROGENOS TESTICULARES.

La Testosterona sale de la circulación y atraviesa la membrana celular de las células blanco y se une a su receptor intracelular. El **RECEPTOR DE ANDRÓGENOS** pertenece a la superfamilia de receptores nucleares y funciona como un factor de transcripción activado por ligando. El gen que codifica al receptor de Andrógenos humano está localizado en el cromosoma X en la posición Xq11-q12. Cada vez se dispone de más evidencia acerca de la existencia de efectos no genómicos de los Andrógenos, mismos que pueden contribuir a regular la actividad de transcripción. Estas acciones no genómicas suelen involucrar la activación rápida de cascadas de señalización de Cinasas y la modulación de los niveles de calcio intracelular; los receptores que median dichas acciones aun no han sido identificados del todo.

Las principales funciones de los Andrógenos incluyen la diferenciación de los órganos genitales masculinos internos y externos durante el desarrollo fetal; durante la pubertad participan en el crecimiento del pene, próstata, epidídimo y vesículas seminales. También estimulan la síntesis de proteínas y el crecimiento del musculo esquelético, de la laringe (que provoca el cambio de voz durante la pubertad); la actividad de las glándulas sebáceas, el crecimiento de los huesos largos, del vello púbico y axilar, así como del vello de distribución androide (barba, bigote, vello del tórax, espalda y abdomen). Entre otras funciones destacan la regulación de la secreción de gonadotropinas por el Sistema Hipotálamo-Hipófisis y sus efectos sobre la espermatogénesis.

### 7.1.3) METABOLISMO DE LOS ANDROGENOS TESTICULARES.

La mayor parte de la Testosterona circulante (90%) se metaboliza por dos vías. Una comprende la oxidación en la posición 17 produciendo 17-Cetosteroides (Androsterona y Etiocolanolona), los cuales después de conjugarse con glucurónico o sulfatos pueden ser excretados en la orina. En la otra vía hay reducción del doble enlace del anillo A y de la cetona 3, produciéndose el potente metabolito DHT; una pequeña cantidad se convertirá en Estrógenos.

### 7.1.4) TRASTORNOS CLINICOS DE LOS ANDROGENOS TESTICULARES.

La ausencia de síntesis de Testosterona se denomina **HIPOGONADISMO**. Si se produce antes de la pubertad, las características sexuales secundarias no se desarrollan y, si se presenta 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 testicular; en tanto que el **HIPOGONADISMO SECUNDARIO** se debe a un defecto en la secreción de las gonadotropinas. Se han descrito por lo menos cinco defectos distintos en la biosíntesis de la Testosterona; además se conoce la deficiencia de 5 $\alpha$ -Reductasa. También existen varios trastornos genéticos que se manifiestan mediante un fallo gonadal: el Síndrome de Klinefelter (cariotipo 47XXY), el Síndrome de Kallman (producción deficiente en niños de GnRH) y el Síndrome de Turner (45XO; mujeres). El exceso de Andrógenos en los hombres solo se observa en la pubertad precoz.

7.2) **HORMONAS OVARICAS.**

7.2.1) **ACCIONES DE LA FSH Y LA LH EN EL OVARIO.**

**En las mujeres, la FSH promueve la síntesis de Estradiol (E2) conduciendo a la maduración folicular, mientras que la LH conduce a la rotura del folículo y a la liberación del oocito.**

El incremento en las concentraciones de FSH estimula la síntesis de E2 en células granulosas mediante la inducción de la Aromatasa y otras enzimas (Figura 8). A medida que se segrega el E2, la FSH desciende y esta combinación tiene una función importante en la selección de un folículo dominante para su desarrollo posterior. La maduración folicular continúa bajo la influencia de las concentraciones incrementadas de E2. El aumento del E2, hace que la retroalimentación negativa central de estrógeno, cambie a retroalimentación positiva, e inicia el estallido de la LH.

Esta LH se une a sus receptores del folículo dominante y, junto con las hormonas esteroideas y otros factores como las Prostaglandinas, conduce al primer paso de la meiosis oocítica, a la rotura del folículo y a la liberación el oocito, unas 36 horas más tarde. En este momento existe un notable descenso del E2 plasmático, seguido de un descenso de LH. La rotura del folículo lo transforma en el Cuerpo Lúteo, que segrega Progesterona y cantidades menores de E2, ambas necesarias para mantener el oocito y disponer el endometrio uterino preparado por los Estrógenos para la implantación de un óvulo fecundado y el establecimiento inicial del embarazo. Si no tiene lugar la fertilización, la función del cuerpo lúteo declina, y la producción de Progesterona y E2 descienden. Esto ocasiona cambios vasculares en el endometrio que conducen a la muerte hística y a la menstruación. El descenso en la secreción de esteroides estimula la secreción de FSH, marcando el estadio para el inicio del siguiente ciclo.

7.2.1) **BIOSINTESIS DE HORMONAS OVARICAS.**

Las enzimas esteroideogénicas ováricas son miembros del grupo de Citocromo P450. El Citocromo que corta la cadena lateral del Colesterol entre los carbonos 20 y 22, P450<sub>SCC</sub> situado en la mitocondria, es el receptor directo del AMPc, y se conoce por lo mismo, como el "paso limitante de la esteroideogénesis"; además, es modulado por la acción de la LH.

A partir de la acción del P450<sub>SCC</sub>, el Colesterol es transformado a Pregnenolona, núcleo con 21 carbonos; de allí, la síntesis de hormonas sexuales implica la pérdida de otro carbono (C19), a través de dos caminos alternativos. La ruta de los compuestos  $\Delta 5$  (**3-OH-esteroides**) origina 17 $\alpha$ -OH-Pregnenolona y Dehidroepiandrosterona (DHEA). Por su parte, la ruta de los  $\Delta 4$  ( **$\beta$ -Cetoesteroides**) origina Progesterona (P4) y 17-OH-Progesterona. Ambos caminos confluyen en la formación del principal andrógeno ovárico, Androstenediona (A2), que puede sufrir **AROMATIZACIÓN** directa a **ESTRONA (E1)** perdiendo otro carbono; o, de modo alternativo, sufrir primero una 17- $\beta$ -OH-deshidrogenación a **TESTOSTERONA (T)**, para ser aromatizada a **ESTRADIOL (E2)**; *Figura 10*).

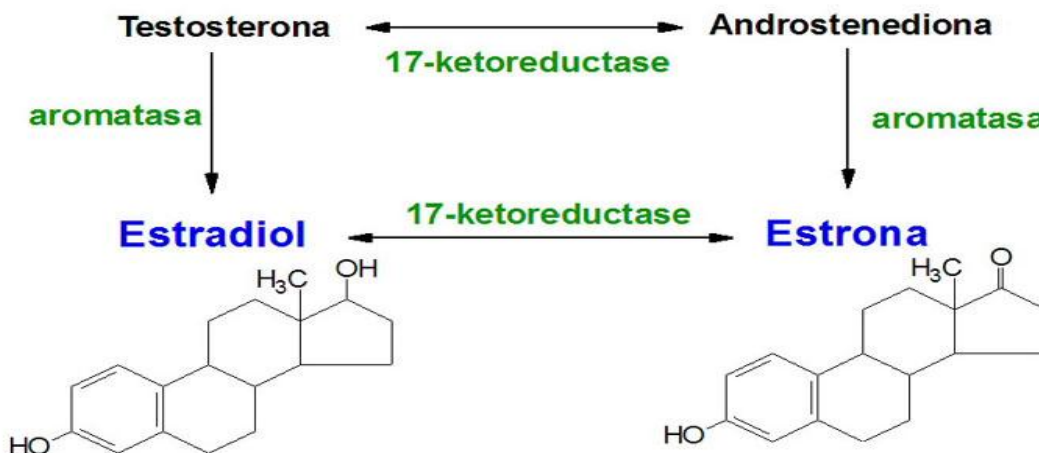


FIGURA 10. Biosíntesis de los Estrógenos.

**7.2.2) EFECTOS METABOLICOS DE LAS HORMONAS OVARICAS.**

Aparte de sus funciones metabólicas generales como hormonas esteroideas, tanto el E2 como la P4 tienen otros efectos, actuando a través de sus receptores nucleares específicos en las células diana. El E2 trabajando en tándem con otras hormonas como el Factor de Crecimiento similar a la Insulina Tipo 1 (IGF-1), es responsable del crecimiento lineal, del desarrollo de las mamas y de la maduración del aparato urogenital femenino, así como del desarrollo de los hábitos femeninos. En la vida adulta, tanto E2 como P4 apoyan la función de la mama, y el E2 tiene un papel importante en el mantenimiento de la densidad ósea.

Estas hormonas preparan a los componentes estructurales del aparato reproductor femenino para su actividad mediante: 1) maduración de las células germinales primordiales; 2) desarrollo de los tejidos que permitirán la implantación del blastocito; 3) constitución del "ritmo hormonal" para la ovulación; 4) establecimiento del medio requerido para sostener al embarazo, y 5) suministro de las influencias hormonales para el parto y la lactancia. Los cambios hormonales durante la menstruación y el embarazo, pueden revisarse en la Práctica de Laboratorio 10: Prueba de Embarazo, en nuestro Manual de Laboratorios y Casos Clínicos. La pérdida de la producción de Estrógenos ováricos da lugar al desarrollo de la **MENOPAUSIA**.

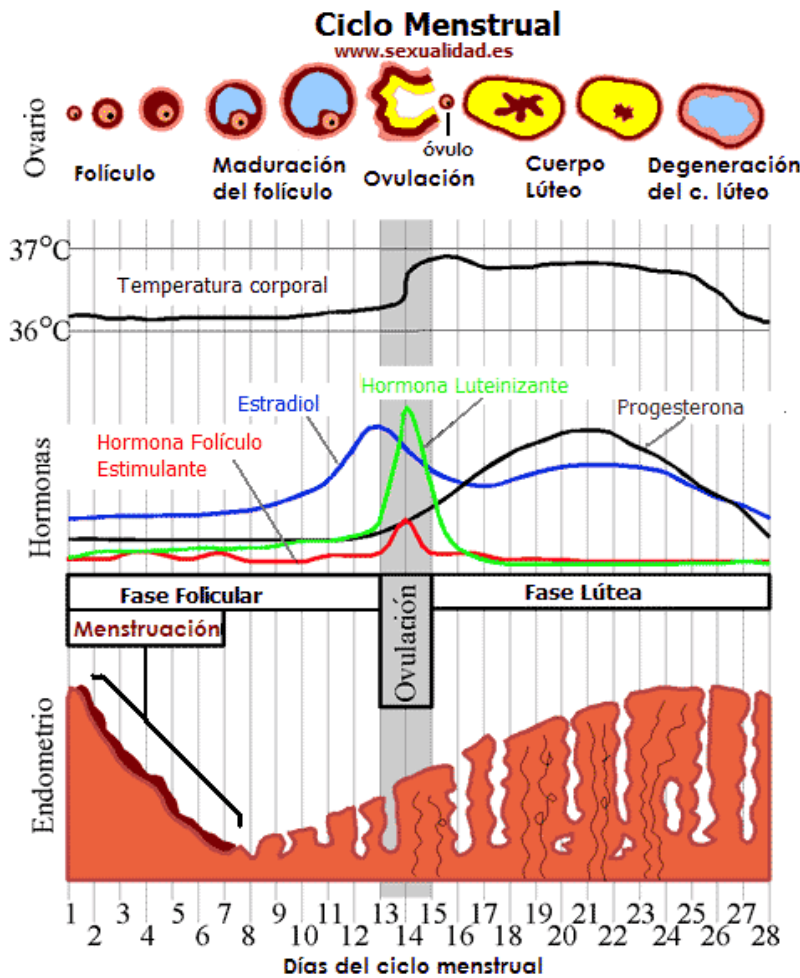


FIGURA 11. Cambios hormonales y fisiológicos durante el ciclo menstrual humano típico. Se observan los cambios foliculares en el ovario, y endometriales en el útero.

**7.2.3) METABOLISMO DE LAS HORMONAS OVARICAS.**

El hígado convierte al E2 y E1 en conjugados hidrosolubles derivados de glucurónidos o sulfatos; estos conjugados no se unen a las proteínas transportadoras y por ello, se excretan con facilidad en la bilis, las heces y en la orina. Debido a que la P4 es metabolizada activamente por el hígado, esta hormona es ineficaz cuando se administra por vía oral. El principal metabolito de las Progestinas identificado en la orina humana es el **PREGNANEDIOL-20-GLUCURONIDO SODICO**. Ciertos esteroides sintéticos, por ejemplo, los derivados de la 17 $\alpha$ -Progesterona y los compuestos 17 $\alpha$ -alquilo substituidos de la 19-Nortestosterona, tienen actividad de P4 y evitan el metabolismo hepático. Por lo tanto, se utilizan de manera extensa como anticonceptivos orales.

**7.2.4) TRASTORNOS CLINICOS DE LAS HORMONAS OVARICAS.**

El **HIPOGONADISMO PRIMARIO** se debe a procesos que implican directamente a los ovarios, por lo que causan deficiencia ovárica (ovulación disminuida, producción hormonal escasa o ambas), en tanto que el **HIPOGONADISMO SECUNDARIO** se debe a la pérdida de la función gonadotrópica de la hipófisis. La **DISGENESIA GONADAL (SINDROME DE TURNER)** es un trastorno genético relativamente frecuente en el cual los individuos tienen un cariotipo XO, genitales femeninos internos y externos, varias anomalías del desarrollo y pubertad retardada.

Varios síndromes se relacionan con la presencia de cantidades anormales de hormonas. El más frecuente es el **SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO (SINDROME DE STEIN-LEVENTHAL)**, en el cual la sobreproducción de andrógenos produce hirsutismo, obesidad, menstruación irregular y trastornos de la fertilidad. Los poco frecuentes **TUMORES DE CELULAS DE LEYDIG** y el **ARRENOBLASTOMA** producen testosterona; los **TUMORES DE CELULAS GRANULOSAS Y TECALES** producen estrógenos y los **RES-TOS SUPRARRENALES INTRAOVARICOS** producen Cortisol. El tejido trofoblástico persistente conduce a la **MOLA HIDATIDIFORME** benigna o a una transformación maligna de ésta, el **CORIOCARCINOMA**; ambos producen cantidades enormes de hCG. La descripción de muchos otros trastornos que afectan el aparato reproductor femenino, sobrepasan el alcance de este documento.

**8) ENDOCRINOPATIAS Y RESPUESTA INMUNITARIA.**

Una de las enfermedades en las que se estableció una relación causa-efecto entre la formación de autoanticuerpos y un padecimiento, fue la **TIROIDITIS DE HASHIMOTO** (enfermedad de la tiroides con alta prevalencia en mujeres de edad mediana, que conduce al desarrollo de bocio e hipotiroidismo). Además de la Tiroiditis de Hashimoto, otras condiciones (p. ej., diabetes Mellitus insulino-dependiente juvenil, mixedema primario, Enfermedad de Addison, menopausia prematura y algunos tipos de infertilidad masculina) deben su origen a toda una serie de agresiones causadas por el aparato inmunitario contra estas glándulas específicas.

La **DIABETES MELLITUS TIPO 1** se ha considerado como una enfermedad autoinmunitaria, en gran parte genéticamente determinada, de tipo familiar y que no se hereda siguiendo un patrón de herencia mendeliana. La enfermedad se ocasiona por destrucción de las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans, debida a una insulinitis desencadenada por células T citotóxicas. El componente genético importante está dado por una asociación de susceptibilidad con los haplotipos HLAB8 y B15, y con antígenos MHC-II (HLA-DR8, DR1, DR3 y DR4) y con HLA-DQw8 y DQw3. La presencia de los HLA-A3, B7, DR2, DR5 y DQw1.2 se vincula con menor riesgo de desarrollar la enfermedad.

Por igual, factores ambientales como el **ALOXANO** y algunos virus (como el de la rubéola, sarampión y Coxsackievirus B) se relacionan con la aparición de la enfermedad: 30% de los niños con rubéola congénita la desarrollan. Ciertos epidemiólogos sugieren que la leche de vaca favorece la aparición de este tipo de diabetes; al respecto, los ácidos grasos  $\omega$  resultan protectores. Las enfermedades autoinmunes se presentan con más frecuencia en mujeres que en hombres.

**ADAPTADO CON FINES DOCENTES DE:**

- 1) Dorantes Cuéllar, Alicia. Cristina Martínez Sibaja. Agustín Guzmán Blanno. **ENDOCRINOLOGIA CLINICA**. 4ª. Edición. El Manual Moderno, México, 2012.
- 2) Murray, Robert K. Peter A. Mayes. Daryl K. Granner. **BIOQUIMICA DE HARPER**. 14ª. Edición. El Manual Moderno, México, 1997.
- 3) Baynes, John W. Marek H. Dominiczak. **BIOQUIMICA MEDICA**. 3ª. Edición. Elsevier, España, 2011.
- 4) Male, David. Jonathan Brostoff. David R. Roth. Ivan Roitt. **INMUNOLOGIA**. 7ª. Edición. Elsevier, España, 2009.
- 5) Consultas a través del vínculo: [www.manualmoderno.com](http://www.manualmoderno.com)

**AGRADECIMIENTO.** Manifestamos un agradecimiento especial a la Dra. Marta López de Sanchinelli, quien colaboró en la realización de los esquemas y figuras presentados en este documento.