

# Capítulo 65

## Introducción al sistema endocrino: concepto de hormona

Jesús A. F. Tresguerres

- ▶ NATURALEZA DE LAS HORMONAS
- ▶ SÍNTESIS Y SECRECIÓN HORMONAL
- ▶ TRANSPORTE DE HORMONAS
- ▶ METABOLISMO HORMONAL
- ▶ REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN HORMONAL
- ▶ BIORRITMOS
- ▶ FUNCIÓN DE LAS HORMONAS
- ▶ MEDIDAS HORMONALES
- ▶ BIBLIOGRAFÍA

## NATURALEZA DE LAS HORMONAS

Todos los tejidos especializados del organismo necesitan funcionar de forma integrada. Dicha integración es posible por la acción de dos grandes sistemas de control: el sistema nervioso, que establece una red de información electroquímica entre el cerebro y los tejidos, y el sistema endocrino, que utiliza mensajeros químicos, denominados hormonas. Así como las señales electroquímicas del sistema nervioso circulan por vías especiales, los nervios, que forman circuitos de conexión, las hormonas se vierten a la circulación sanguínea o al líquido intersticial a través de los cuales alcanzan sus órganos diana correspondientes, donde ejercerán sus acciones. De hecho, en función de la vía seguida por las hormonas para ejercer sus acciones podemos hablar de la existencia de sistemas autocrinos, paracrinos y endocrinos, según actúen sobre la propia célula que las produce, sobre células contiguas o en tejidos distantes.

Las hormonas ejercen sus funciones biológicas a concentraciones pequeñísimas ( $10^{-6}$  –  $10^{-12}$  M), actuando como catalizadores de reacciones preexistentes. Algunas hormonas actúan sobre un tipo celular exclusivamente (tejido diana específico), mientras que otras lo hacen sobre distintos tipos celulares siempre que éstos dispongan de receptores específicos para dicha hormona (véase Capítulo 66). La respuesta celular dependerá, en cualquier caso, de su programación genética previa, por lo que la misma hormona podrá generar distintas respuestas en distintos tejidos.

El control de la secreción hormonal se realiza a través de sistemas cerrados mediante circuitos de retroalimentación (*feedback*). Cada circuito funciona encadenado a otro u otros, de manera que los cambios en uno de ellos determinan modificaciones en él o en los demás. Se trata de un sistema cibernético en el que cada hormona, en vez de funcionar independientemente, lo hace en relación de interdependencia con las demás. Además, cada vez es más patente la estrecha relación con el sistema nervioso, hasta el punto que las diferencias existentes entre los neurotransmisores nerviosos y las hormonas han dejado prácticamente de existir, si tenemos en cuenta las modernas definiciones de hormona. Según Guillemin, hormona sería «cualquier sustancia que liberada por una célula actúe sobre otra célula, tanto cercana como lejana, e independientemente de la singularidad o ubicuidad de su origen y sin tener en cuenta la vía empleada para su transporte, sea esta circulación sanguínea, flujo axoplásmico o espacio intersticial». Con todo esto y con el conocimiento de la existencia en las neuronas de un número elevado de péptidos con acción hormonal, van desapareciendo poco a poco las diferencias entre ambos sistemas de control, y se puede hablar cada vez con mayor propiedad de un gran sistema de control neuroendocrino (Fig. 65.1), con componentes autocrinos y paracrinos.

En función de sus características químicas, podemos distinguir tres tipos fundamentales de moléculas con acción hormonal. Las primeras en descubrirse, las aminas,

son derivadas de aminoácidos, al igual que las hormonas tiroideas.

El segundo grupo está compuesto por proteínas y péptidos. En unos casos, una proteína progenitora única origina varias hormonas de tamaños y acciones diversas, y en otros, secuencias de aminoácidos comunes dan lugar a hormonas con acciones distintas, sugiriendo orígenes filogenéticos comunes. En cuanto a los péptidos con función hormonal, cada vez se van conociendo más, de distintos orígenes y tamaños. Desde tripéptidos hipotalámicos como TRH, hasta otros con 70 aminoácidos (aa) como el IGF de origen tisular.

El tercer grupo lo constituyen las hormonas esteroideas, que incluyen a las hormonas suprarrenales y sexuales y a los metabolitos activos de la vitamina «D». El precursor común de todas ellas es la molécula de colesterol, en la que modificaciones en la cadena lateral, la hidroxilación en distintos puntos y la aromatización de los anillos, les confieren actividades biológicas individuales.

Esta relación no pretende ser completa, ya que cada día se descubren moléculas nuevas con actividad hormonal, como por ejemplo las prostaglandinas, que están constituidas por ácidos grasos, o incluso el óxido nítrico (NO), que es un gas.

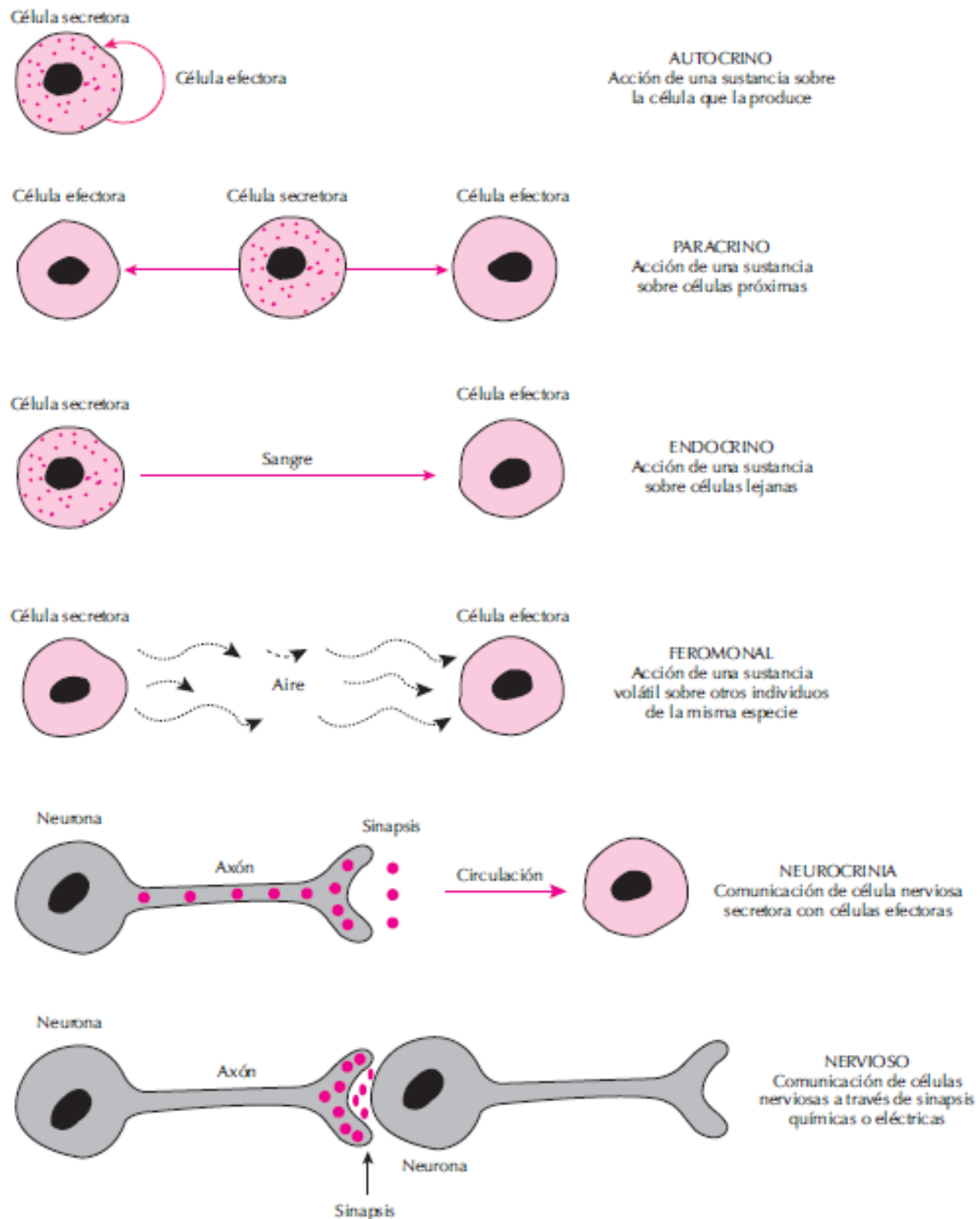
## SÍNTESIS Y SECRECIÓN HORMONAL

Aunque, como hemos mencionado anteriormente, el concepto de órgano endocrino como lugar único de formación de hormonas no es exacto, ya que existen numerosos tejidos capaces de sintetizarlas, las glándulas endocrinas disponen en mayor medida de la maquinaria para su biosíntesis, transformación y liberación. Como regla general, las hormonas procedentes de glándulas determinadas o de sistemas de células más o menos dispersos por el organismo se sintetizan y renuevan de manera continua, aunque existen excepciones, como las hormonas tiroideas y la vitamina D, que se almacenan. Además podemos distinguir dos tipos principales de biosíntesis.

### Hormonas polipeptídicas y aminas

Las células responsables de la secreción de hormonas polipeptídicas tienen un retículo endoplásmico rugoso bien desarrollado, a cuyas cisternas pasan estas hormonas una vez que han sido sintetizadas en los ribosomas unidos a su membrana.

Inicialmente, el ARN mensajero específico de la hormona polipeptídica se une a un ribosoma libre, y esta unión determina el comienzo de la traducción en un codón inicial adenina-uracilo-guanina (AUG). La secuencia aminoacídica inicial de la proteína naciente, denominada péptido señal, se une a una ribonucleo-proteína citosólica, denominada partícula de reconocimiento de la señal (PRS), que se une a su vez a una proteína en la membrana



**Figura 65.1.** Esquemas de las relaciones entre las células secretoras de hormonas y las células efectoras en los distintos sistemas de regulación.

del retículo endoplásmico. La proteína naciente pasa por extrusión a través de la membrana reticular a la luz, con el péptido señal por delante, constituyendo la prehormona. Su semivida es muy corta, ya que éste se separa por la acción de una enzima de tipo tripsina, presente en el propio retículo endoplásmico.

En muchos casos, y antes de producirse la secreción, puede haber modificaciones de la hormona, como es la adición de azúcares en el caso de las glucoproteínas. Cuando, una vez separado el péptido señal, quedan todavía aminoácidos en exceso, la molécula se denomina prehormona, y necesita liberarse de la cadena peptídica

adicional para dar lugar a la hormona madura. En el caso de la insulina, la molécula de proinsulina es un péptido lineal, que permite el establecimiento de puentes disulfuro antes de liberar el péptido C de conexión y dar lugar a la molécula hormonal activa definitiva. En otros casos, la prehormona puede ser precursora de toda una serie de péptidos hormonales, en cuyo caso se denomina poliproteína, como en el caso de la proopiomelanocortina (POMC), que da lugar a  $\beta$ -endorfina, ACTH y MSH, entre otros.

Tras su síntesis y paso al interior de la luz del retículo endoplásmico, la hormona pasa al aparato de Golgi por medio de transporte vesicular y allí se empaqueta en gránulos o vesículas, a la vez que se producen las glucosilaciones finales y la transformación en hormonas maduras. De esta manera se produce su almacenamiento en la célula hasta su secreción.

En el caso de las células productoras de catecolaminas, su estructura es parecida a la de las que secretan hormonas peptídicas y tienen también gránulos secretores. Sin embargo, el proceso de síntesis y empaquetamiento de los gránulos es distinto. Las catecolaminas, dopamina, adrenalina y noradrenalina, se sintetizan a partir del aminoácido tirosina gracias a una serie de pasos enzimáticos en el citoplasma celular hasta que la dopamina formada se almacena y concentra en los gránulos secretores gracias a la existencia de un transporte especial en la membrana de los mismos.

Los gránulos secretores de hormonas peptídicas y catecolaminas contienen cantidades suficientes de hormonas como para cubrir las necesidades habituales de varias horas o días. Para ser vertidos a la sangre, la membrana que rodea al gránulo se fusiona con la membrana celular, y el contenido del gránulo pasa al espacio extracelular tras la correspondiente rotura de las membranas, en un proceso controlado por los niveles de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular que, a su vez, determinan variaciones en el potencial de membrana. El movimiento de los gránulos en el interior de las células endocrinas depende, a su vez, de la existencia de proteínas contráctiles, como actina y miosina.

## Hormonas esteroideas

La síntesis depende de un precursor común, el colesterol, procedente del plasma o de la propia biosíntesis intracelular, que a través de pasos sucesivos en el citoplasma, el retículo endoplásmico liso y la mitocondria, va sufriendo modificaciones estructurales que incluyen hidroxilaciones, pérdidas de cadenas laterales y aromatización del anillo «A».

A diferencia de las hormonas polipeptídicas y catecolaminas, los esteroides no se almacenan en cantidades apreciables en el interior celular, salvo la vitamina «D», por lo que la secreción está muy directamente ligada a la síntesis, que a su vez depende de la existencia de enzimas capaces de regular la velocidad de la misma de forma altamente específica. El  $\text{Ca}^{2+}$  parece desempeñar también un papel importante en este proceso.

Teniendo en cuenta que los esteroides son capaces de atravesar libremente las membranas celulares, su secreción

se produce por difusión a favor de un gradiente de concentración, determinado a su vez por el proceso de síntesis.

## TRANSPORTE DE HORMONAS

Una vez que las hormonas son secretadas a la sangre, circulan por el plasma, bien como moléculas libres o unidas a proteínas transportadoras específicas. Generalmente, las hormonas peptídicas y proteicas, y las catecolaminas fácilmente solubles en agua circulan libres, aunque existen excepciones. Por el contrario, los esteroides y las hormonas tiroideas circulan unidas principalmente a globulinas específicas que se sintetizan en el hígado o a la albúmina. Estas sustancias transportadoras cumplen dos misiones fundamentales. Por un lado, permiten la solubilización en el plasma de sustancias lipoides, y por el otro, permiten la creación de una especie de reserva circulante de las correspondientes hormonas, ya que las hormonas unidas a una proteína transportadora no son biológicamente activas, pero tampoco son metabolizadas. Hay que tener en cuenta que solamente las hormonas que circulan de forma libre son capaces de ejercer sus acciones.

Además, hay que señalar que las hormonas circulantes son las resultantes del proceso secretor glandular o tisular, por un lado, y de sus posibles transformaciones metabólicas o de su eliminación, por el otro, por lo que no debe considerarse, sin más, que los niveles plasmáticos sean solamente el resultado de la secreción y distribución en el organismo.

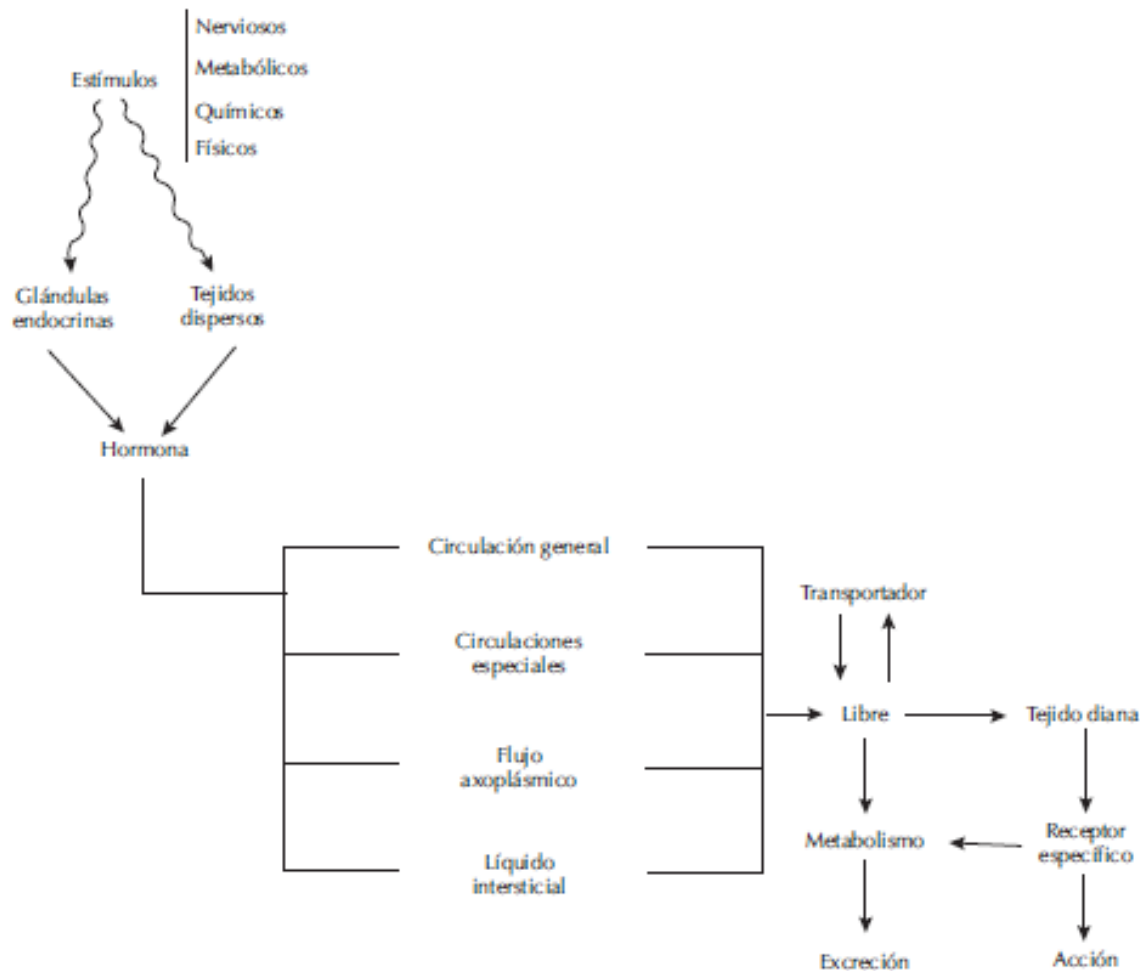
## METABOLISMO HORMONAL

La desaparición irreversible de una hormona del torrente circulatorio ocurre tras su captación por la célula diana o su degradación metabólica a nivel sanguíneo, hepático o renal, así como su eliminación por heces u orina. La degradación metabólica ocurre por medio de enzimas que determinan proteólisis, procesos de oxidación-reducción y/o introducción de grupos funcionales adicionales. El hígado es el lugar donde se va a llevar a cabo el metabolismo de prácticamente todas las hormonas. Allí se conjugan con el ácido glucurónico y el sulfúrico y los productos resultantes se eliminan por la bilis o la orina. Muchas hormonas peptídicas y parte de las hormonas esteroideas libres se filtran a nivel del glomérulo y se eliminan directamente por la orina, después de reabsorberse en parte por los túbulos y sufrir una degradación local.

Podemos pues establecer un esquema general del funcionamiento del sistema endocrino en la Figura 65.2.

## REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN HORMONAL

La secreción de las distintas hormonas se encuentra regulada por varios mecanismos que aseguran en su conjunto un elevado nivel de control.



**Figura 65.2.** Mecanismo general de funcionamiento del sistema endocrino.

Existe, por un lado, un control nervioso, ya que ambos sistemas están en íntima relación, de forma que en respuesta a estímulos externos o propios del organismo se puede incrementar o disminuir la producción y liberación de hormonas. Tanto los estímulos sensoriales como los vegetativos son capaces de modular la secreción de hormonas por mecanismos nerviosos.

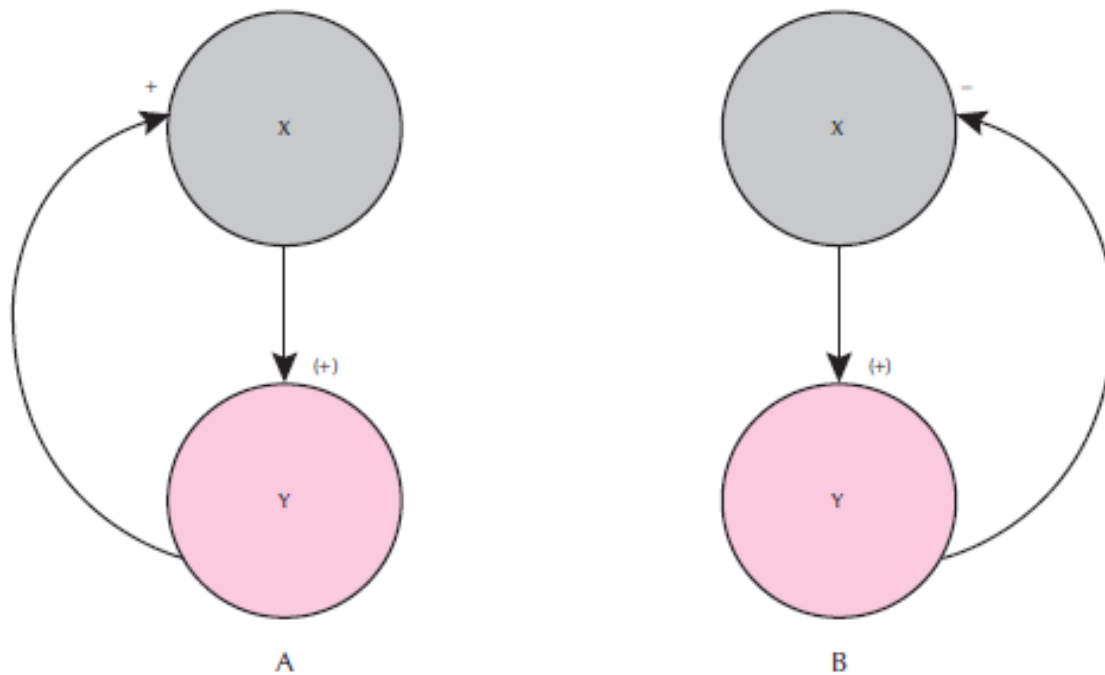
Sin embargo, los sistemas más comunes en el control de la secreción hormonal son los mecanismos de retroalimentación, o *feedback*, que son mecanismos cibernéticos universales, mediante los cuales la variable controlada influye sobre su propio control. Es decir, si una sustancia hormonal «X», estimula a la hormona «Y», ésta a su vez será capaz de regular la producción de «X». La retroalimentación puede ser positiva o negativa. En el primer caso (A), el exceso de «Y» estimulará la secreción de «X» (*feedback* positivo), con lo cual se obtiene un efecto de amplificación. En el segundo caso (B), que es el más común en la naturaleza, los niveles elevados de «Y» frenarán la producción de «X» y a la inversa, la disminución de los valores de «Y» estimulará a «X», para que ésta fuerce la producción de más «Y» (*feedback* negativo) (Fig. 65.3).

En estos sistemas de retroalimentación puede ocurrir que ambas variables «X» y «Y» sean hormonas o que una

de ellas sea un metabolito o mineral, por ejemplo, el calcio. En este caso, los niveles elevados de calcio en sangre determinarán la secreción de calcitonina por el tiroides (retroalimentación positiva), que conseguirá disminuir los niveles calcémicos. En el momento en que el calcio alcanza por acción de la calcitonina unos niveles suficientemente bajos, se interrumpe la secreción de calcitonina, e incluso se ponen en acción sistemas reguladores con acciones opuestas, como la PTH, o la vitamina D (véanse Capítulos 76 y 77).

Este sistema de retroalimentación puede ser más complicado si en vez de intervenir sólo dos variables intervienen más, como es el caso de los ejes que se establecen entre el hipotálamo, la hipófisis y el testículo. En este eje, la hormona hipotalámica LHRH controla a las hormonas hipofisarias (LH y FSH) que, a su vez, estimulan y son moduladas por la testosterona y la inhibina testiculares, estableciéndose circuitos de regulación en cascada en los que se pueden diferenciar distintos tipos de sistemas de retroalimentación (Fig. 65.4).

Podemos distinguir, entonces, un circuito de «*feed-back*» largo entre el testículo y la hipófisis (A), o entre el testículo y el hipotálamo, ambos a través de la testosterona (A'), un circuito de «*feed-back*» corto entre la hipófisis



**Figura 65.3.** Regulación hormonal por mecanismos de retroalimentación (*feedback*). A = *feedback* positivo. B = *feedback* negativo.

y el hipotálamo a través de la LH (B) y un circuito ultracorto, entre la LHRH secretada por el hipotálamo y la propia producción de ésta (C), probablemente mediada por la modificación de los neuro-transmisores que, a su vez, regulan dicha hormona hipotalámica.

Además de estos sistemas de regulación, las hormonas se encuentran sometidas a unos patrones secretores rítmicos, relacionados en muchas ocasiones con los dos ciclos de luz-oscuridad, sueño-vigilia, o con las distintas estaciones del año.

## BIORRITMOS

La liberación rítmica de hormonas es un rasgo común a casi todos los sistemas endocrinos. Estos ritmos pueden variar de minutos a horas (secreción pulsátil de GH y prolactina), días (variabilidad circadiana en la secreción de cortisol), semanas (ciclo menstrual con variaciones en los niveles de estradiol y progesterona) y hasta períodos más prolongados (variación estacional en la producción de tiroxina). Los patrones de secreción pueden ser incluso distintos en etapas diferentes de la vida.

La ritmicidad hormonal está causada por un gran número de factores. Algunos obedecen a estímulos neurógenos, como los cambios que se observan en la prolactina o la GH, relacionadas con el sueño, o por el reflejo de succión, pero otros, como la variabilidad circadiana de la producción de glucocorticoides, son controlados por factores ambientales que actúan a través de mecanismos poco claros. El ciclo menstrual es consecuencia de una compleja interacción entre sistemas de retroalimentación positivos y negativos.

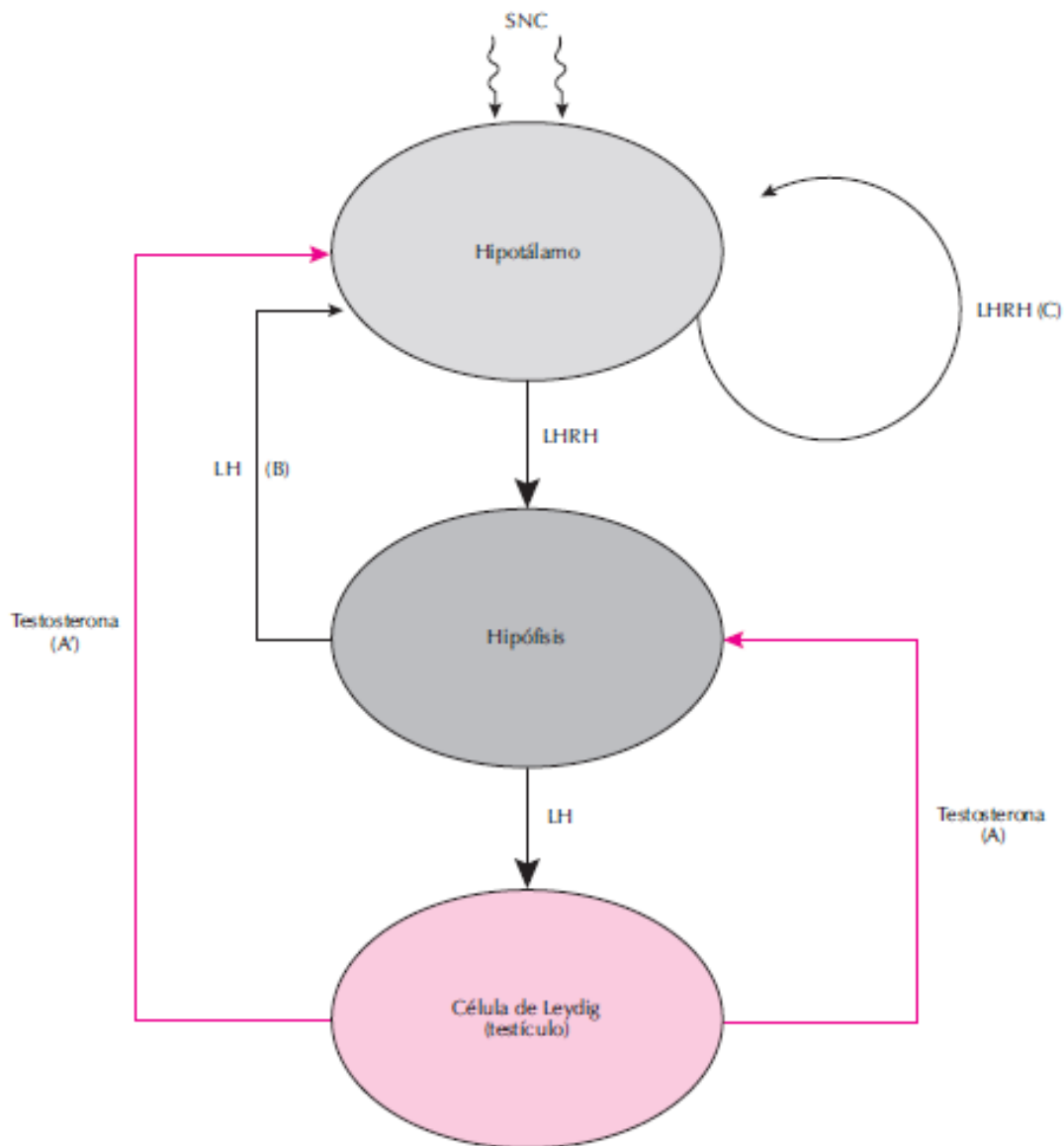
Los ritmos endocrinos más sorprendentes son los que intervienen en la secreción pulsátil de hormonas hipofisarias, que da lugar a la consiguiente liberación pulsátil de hormonas por las glándulas endocrinas periféricas, sobre todo si tenemos en cuenta que tales oscilaciones son fundamentales para que los sistemas de retroalimentación funcionen. En efecto, la administración de hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), mediante infusión continua en vez de pulsátil, hace que la secreción de LH se inhiba en lugar de potenciarse. Además, la frecuencia de los estímulos pulsátiles pueden alterar las proporciones de las gonadotropinas liberadas por la hipófisis. Todavía no se conocen bien los mecanismos de control de estos ritmos, ni su significado fisiológico.

## FUNCIÓN DE LAS HORMONAS

La función hormonal se desarrolla en cuatro ámbitos generales: reproducción; crecimiento y desarrollo; mantenimiento del medio interno; y producción, utilización y almacenamiento de energía.

### Crecimiento y desarrollo

El control endocrino es fundamental para el crecimiento y desarrollo del individuo y entraña la interacción de hormonas de todas clases, como las hormonas peptídicas, esteroideas y tiroideas. Las interacciones hormonales que intervienen en la regulación y control del crecimiento son múltiples. Es probable que muchas hormonas influyan



**Figura 65.4.** Circuitos de *feedback* en el eje endocrino hipotálamo-hipófiso-testicular.

sobre el crecimiento por regulación de su mediador común final, las somatomedinas (IGF) (véase Capítulo 69).

## Reproducción

Las hormonas no sólo regulan la gametogénesis, sino que también controlan el desarrollo dimórfico anatómico, funcional y de la conducta en ambos sexos, lo que resulta esencial para la reproducción.

Es interesante constatar que el dimorfismo sexual es consecuencia más bien de diferencias en las cantidades de hormonas individuales y en sus patrones de secreción que de su presencia o ausencia, ya que en algunos casos se trata de los mismos compuestos. El control endocrino de la reproducción abarca todas las fases del proceso, incluyendo muchos aspectos relacionados con la conducta.

## Producción, utilización y almacenamiento de energía

Las hormonas son los mediadores primordiales del movimiento de sustrato y de la conversión de los metabolitos procedentes de la digestión en energía o en productos energéticos almacenados. En el estado anabólico posprandial, el exceso de calorías se almacena como glucógeno y grasa por influencia de la insulina, mientras que en el estado catabólico ulterior, o tras un ayuno más prolongado, el glucagón y otras hormonas inducen la degradación del glucógeno, la gluconeogénesis y la movilización de aminoácidos y ácidos grasos para mantener los niveles plasmáticos de la glucosa dentro de límites óptimos para la función del sistema nervioso central y proporcionar, al mismo tiempo, sustrato adicional para otros tejidos.

## Mantenimiento del medio interno

Las hormonas revisten una importancia primordial en el mantenimiento del medio interno necesario para sostener estructuras y funciones. En consecuencia, intervienen en la regulación y estabilización de los líquidos corporales y su contenido electrolítico; de la presión sanguínea y frecuencia cardíaca; del equilibrio ácido base; de la temperatura corporal, y de la masa de hueso, músculo y grasa.

## MEDIDAS HORMONALES

### Medidas en los líquidos biológicos

Teniendo en cuenta que las hormonas se encuentran a concentraciones muy bajas en los líquidos biológicos, su medida planteó desde el comienzo graves problemas. Inicialmente se utilizaron análisis de tipo biológico en los que se estudiaba el efecto producido en animales enteros u órganos aislados. La sensibilidad era baja y la precisión escasa, por lo que sólo se podían medir las hormonas en muestras grandes y, fundamentalmente, en orina. Además, eran análisis muy laboriosos, que necesitaban realizarse de manera repetida para compensar la escasa precisión, con lo que la información obtenida era muy limitada.

Después se introdujeron los métodos fisicoquímicos, como la espectrofotometría o fluorimetría, basados en las reacciones colorimétricas de algunos grupos químicos funcionales, que supusieron un gran avance en cuanto al número de muestras capaces de ser procesadas, pero que mantenían limitaciones en cuanto a la sensibilidad y especificidad, ya que un grupo funcional puede ser común a varias hormonas. Esto obligaba a grandes complejidades preparativas, como la introducción de laboriosas etapas de cromatografía.

### El radioinmunoanálisis (RIA)

A finales de los años 60 se produjo un importante avance con la introducción de un método de medida que permite la determinación de cantidades muy bajas de muestra, con un alto grado de precisión y especificidad. El método se basa en la competencia entre una hormona marcada con un isótopo radioactivo ( $^{125}\text{I}$  ó  $^3\text{H}$ ) y la misma hormona natural presente en la muestra, por un anticuerpo altamente específico, obtenido por inmunización en el conejo u otro animal, contra la hormona correspondiente, unida a un estimulante inmunitario inespecífico.

Como las cantidades de anticuerpo y de hormona marcada utilizados en el análisis son siempre las mismas y lo que varía es la cantidad de hormona no marcada, después de un proceso en el que separamos la hormona libre de la unida al anticuerpo, encontraremos que en éste habrá tanto menor cantidad de radiactividad cuanto mayor sea la cantidad de hormona no marcada.

Estableciendo una curva patrón con cantidades conocidas de hormona natural, podemos deducir la cantidad de hormona fría existente en una muestra en función de la radiactividad unida al anticuerpo.

La gran sensibilidad del RIA se basa en las elevadas constantes de asociación de las reacciones antígeno-anticuerpo, lo que unido al hecho de poder medir cantidades de radiactividad muy pequeñas, permite la detección de hormonas a niveles inferiores al picogramo ( $10^{-12}$  g). Además, tiene una gran precisión, es muy sencillo de manejar y puede someterse a procesos de automatización.

Recientemente el marcador radiactivo ha sido sustituido por enzimas o sustancias fotoluminiscentes, que permiten obviar los inconvenientes de la manipulación de sustancias radiactivas, dando lugar a los denominados ELISA (análisis de inmunoabsorción ligados a enzimas) o análisis luminométricos.

### Medidas de la secreción hormonal

Cuando pretendemos medir la secreción de una hormona por parte de su glándula productora, solamente en contadas ocasiones podremos determinar su concentración directamente en el efluente venoso de ésta. De esta manera, si conocemos también los niveles en la sangre arterial que le llega, podremos establecer la diferencia, de la que obtendremos la hormona secretada si conocemos también el flujo sanguíneo en dicha glándula.

Cuando se pueden realizar medidas directas, se puede determinar la denominada velocidad de producción sanguínea, que supone la cantidad total de hormona que entra en el torrente circulatorio en la unidad de tiempo y que depende del volumen sanguíneo total, de la concentración plasmática y de la velocidad de depuración metabólica. En general, se determinan solamente los niveles plasmáticos, pero eso puede inducir a error, pues la secreción hormonal suele ser episódica, con lo que podemos encontrarnos con valores justamente en el máximo de un pico secretor o, por el contrario, en un valle prolongado. Por ello, a veces es necesario realizar medidas repetidas a lo largo del día para tener una idea más real de los valores hormonales, o de sus ritmos de secreción.

Una forma de obviar las limitaciones de las medidas plasmáticas es volver de nuevo a las medidas urinarias, en muestras de 24 h, que supone de hecho la integración de la producción hormonal durante dicho período. Aunque la obtención de las muestras completas es a veces difícil, y lo que podemos medir son metabolitos hormonales y no las hormonas directamente, la información que podemos obtener es muy importante. Además, en general, las cantidades de estos metabolitos suelen ser muy superiores a los niveles plasmáticos, por lo que su determinación es muy fácil. A partir de las medidas urinarias se puede determinar también la producción hormonal, aunque en este caso nos enfrentamos al problema de que, en algunos casos, el metabolito urinario no procede exclusivamente de una hormona sino de varias, con lo que se complica toda la situación.

