

Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e >

## Capítulo 400e: Mecanismos de acción hormonal

### CLASES DE HORMONAS

Las hormonas pueden dividirse en cinco tipos principales: 1) *derivados de aminoácidos*, como **dopamina**, catecolamina y hormona tiroidea; 2) *neuropéptidos pequeños*, como hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), hormona liberadora de tirotropina (TRH), **somatostatina** y vasopresina; 3) *proteínas grandes*, como insulina, hormona luteinizante (LH) y **hormona paratiroidea** (PTH); 4) *hormonas esteroideas*, como cortisol y estrógenos sintetizados a partir de precursores con base de colesterol, y 5) *derivados de vitamina*, como retinoides (vitamina A) y vitamina D. Diversos *factores de crecimiento peptídicos*, la mayor parte de los cuales tiene efecto local, comparten acciones con las hormonas. Como regla, los derivados de aminoácidos y las hormonas peptídicas interactúan con receptores en la membrana superficial celular. Los esteroides, hormonas tiroideas, vitamina D y retinoides son liposolubles e interactúan con receptores intracelulares nucleares, aunque muchos también lo hacen con receptores de membrana o proteínas de señalización intracelular.

### FAMILIAS DE HORMONAS Y RECEPTORES

Las hormonas y receptores pueden agruparse en familias basadas en similitudes estructurales y orígenes evolutivos (**cuadro 400e-1**). La evolución de estas familias genera vías diversas, pero muy selectivas, de acción hormonal. La identificación de relaciones ha sido útil para extrapolar la información recopilada de una hormona o receptor a otros miembros de la familia.

CUADRO 400e-1

**Ejemplos de familias de receptores de membrana y vías de señalización**

Receptores	Efectores	Vías de señalización
<b>Receptor transmembrana-siete acoplado con proteína G (GPCR)</b>		
Adrenérgico $\beta$ , LH, FSH, TSH	G <sub>s</sub> $\alpha$ adenilato ciclasa	Estimulación de la síntesis de AMP cíclico, proteína cinasa A
Glucagon, PTH, PTHrP, ACTH, MSH, GHRH, CRH	Conductos del Ca <sup>2+</sup>	Calmodulina, cinasas dependientes de Ca <sup>2+</sup>
Adrenérgico $\alpha$ , somatostatina	G <sub>i</sub> $\alpha$	Inhibición de la síntesis de AMP cíclico
		Activación de conductos del K <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup>
TTRH, GnRH	G <sub>q</sub> , G <sub>11</sub>	Fosfolipasa C, diacilglicerol, IP <sub>3</sub> , proteína cinasa C, conductos del Ca <sup>+</sup> dependientes del voltaje
<b>Receptor con actividad de tirosina cinasa</b>		
Insulina, IGF-I	Tirosina cinasas, IRS	MAP cinasas, PI 3 cinasa; AKT
EGF, NGF	Tirosina cinasas, ras	Raf, MAP cinasas, RSK
<b>Cinasa vinculada con el receptor para citocina</b>		
GH, PRL	JAK, tirosina cinasas	STAT, MAP cinasa, PI 3 cinasa, IRS-1
<b>Serina cinasa</b>		
Activina, TGF- $\beta$ , MIS	Serina cinasa	Smads

**Abreviaturas:** IP<sub>3</sub>, trifosfato de inositol; IRS, sustratos del receptor de insulina; MAP, proteína activada por mitógeno; MSH, hormona estimulante del melanocito; NGF, factor de crecimiento nervioso; PI, fosfatidilinositol; RSK, cinasa ribosómica S6; TGF- $\beta$ , factor  $\beta$  de crecimiento transformador. Para todas las demás abreviaturas, véase el texto. Nótese que la mayor parte de los receptores interactúan con múltiples efectores y activan redes de vías de señalización.

La familia de hormonas glucoproteínicas, formada por la hormona estimulante de la tiroides (TSH), hormona estimulante del folículo (FSH), LH y gonadotropina coriónica humana (hCG), ilustra muchas características de las hormonas relacionadas. Las hormonas glucoproteínicas son heterodímeros que comparten la subunidad  $\alpha$ ; las subunidades  $\beta$  son distintas y confieren las acciones biológicas específicas. La morfología tridimensional general de las subunidades  $\beta$  es similar, lo cual refleja las localizaciones de los enlaces disulfuro conservados que limitan la conformación de la proteína. La clonación de los genes de la subunidad  $\beta$  de múltiples especies sugiere que esta familia surgió de un gen ancestral común, quizá por duplicación génica y divergencia subsiguiente para desarrollar nuevas funciones biológicas.

A medida que las familias hormonales crecen y divergen, sus receptores deben desarrollar nuevas funciones biológicas. Por ejemplo, los receptores

acoplados con proteína G (GPCR, *G protein-coupled receptors*) relacionados evolucionaron para cada una de las hormonas glucoproteínicas. Estos receptores tienen estructura similar y cada uno se acopla de manera predominante con la vía de señalización  $G_s\alpha$ . Sin embargo, existe una mínima superposición de unión hormonal. Por ejemplo, la TSH se une de modo muy específico con el receptor para TSH, pero tiene interacción mínima con los receptores para LH o FSH. No obstante, puede haber consecuencias fisiológicas sutiles de reactividad cruzada hormonal con otros receptores. Las concentraciones muy altas de hCG durante el embarazo estimulan al receptor TSH y aumentan la concentración de hormonas tiroideas, lo que produce un descenso compensatorio de la TSH.

La insulina, el factor de crecimiento I semejante a la insulina (IGF-I) y el IGF-II tienen similitudes estructurales que resultan más evidentes cuando se comparan las formas precursoras de las proteínas. En contraste con el alto grado de especificidad de las hormonas glucoproteínicas, existe una actividad cruzada moderada entre los miembros de la familia insulina/IGF. Las concentraciones elevadas de un precursor de IGF-II producido por ciertos tumores (p. ej., sarcomas) puede causar hipoglucemia, en parte porque se une con los receptores para insulina y para IGF-I (**cap. 424**). Las concentraciones altas de insulina también se unen con el receptor para IGF-I, lo que quizá explique algunas de las manifestaciones clínicas de trastornos que incluyen hiperinsulinemia crónica.

Otro ejemplo relevante de la acción cruzada de los receptores es el de la PTH y el péptido relacionado con la **hormona paratiroidea** (PTHrP) (**cap. 424**). La PTH se produce en las glándulas paratiroides, mientras que el PTHrP se expresa en concentraciones elevadas durante el desarrollo y en presencia de varios tumores (**cap. 121**). Estas hormonas tienen una secuencia de aminoácidos semejante, sobre todo en las regiones finales amino. Ambas hormonas se unen con un solo receptor para PTH que se expresa en el hueso y los riñones. Por tanto, la producción excesiva de cualquiera de esas hormonas puede ocasionar hipercalcemia e hipofosfatemia, lo que dificulta distinguir el hiperparatiroidismo de la hipercalcemia de la neoplasia maligna sólo con base en la química sanguínea. Sin embargo, ahora las pruebas sensibles y específicas para PTH y PTHrP permiten diferenciar estos trastornos con mayor facilidad.

Con base en su especificidad por sitios para unión con DNA, la familia de receptores nucleares puede subdividirse en receptores tipo 1 (receptor glucocorticoide, receptor mineralocorticoide, receptor androgénico, receptor estrogénico, receptor progestágeno) que se unen con esteroides, y receptores tipo 2 (receptor para hormona tiroidea, receptor para vitamina D, receptor para ácido retinoico, receptor activado para proliferador de peroxisoma) que se unen con la hormona tiroidea, vitamina D, ácido retinoico o derivados lipídicos. Ciertos dominios funcionales de los receptores nucleares, como los dominios de unión con DNA de los dedos de cinc, son elementos muy conservados. Sin embargo, las diferencias selectivas en aminoácidos dentro de este dominio confieren especificidad a la secuencia de DNA. Los dominios para unión con hormonas son más variables y generan una gran diversidad en el conjunto de moléculas pequeñas que se unen con distintos receptores nucleares. Con pocas excepciones, la unión hormonal es muy específica para un solo tipo de receptor nuclear. Los receptores para glucocorticoides y mineralocorticoides son una excepción. Como el receptor mineralocorticoide también tiene una gran afinidad de unión con glucocorticoides, una enzima (11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa) de las células tubulares renales desactiva a los glucocorticoides, lo que genera respuestas selectivas a los mineralocorticoides como la aldosterona. Sin embargo, cuando hay concentraciones muy altas de glucocorticoides, como en el síndrome de Cushing, la vía de degradación glucocorticoide se satura, lo cual posibilita que el cortisol abundante tenga efectos mineralocorticoides (retención de sodio, pérdida de potasio). Este fenómeno es muy marcado en los síndromes con hormona adrenocorticotrópica (ACTH) ectópica (**cap. 406**). Otro ejemplo de baja especificidad del receptor nuclear es el receptor estrogénico, que puede unirse con diversos compuestos, algunos de los cuales poseen escasa similitud estructural aparente con el **estradiol**, el ligando de alta afinidad. Esta característica del receptor estrogénico lo hace susceptible a la activación por “estrógenos ambientales”, como resveratrol, octilfenol y muchos otros hidrocarburos aromáticos. Sin embargo, esta falta de especificidad proporciona la oportunidad de sintetizar una serie notable de antagonistas con utilidad clínica (p. ej., **tamoxifeno**) y moduladores selectivos de la respuesta estrogénica (SERM, *selective estrogen response modulators*), como **raloxifeno**. Estos compuestos crean conformaciones distintivas que alteran las interacciones del receptor con componentes de los mecanismos de transcripción (véase más adelante), lo que explica sus acciones singulares.

## SÍNTESIS Y PROCESAMIENTO DE HORMONAS

La síntesis de hormonas peptídicas y sus receptores se produce a través de una vía típica de expresión génica: transcripción  $\rightarrow$  mRNA  $\rightarrow$  proteína  $\rightarrow$  procesamiento proteínico posterior a la traducción  $\rightarrow$  clasificación intracelular, seguida de su integración a la membrana o su secreción (**cap. 82**).

Muchas hormonas están incluidas en polipéptidos precursores más grandes que se someten a proteólisis para generar la hormona con actividad biológica. Los ejemplos incluyen la proopiomelanocortina (POMC)  $\rightarrow$  ACTH; proglucagon  $\rightarrow$  **glucagon**; proinsulina  $\rightarrow$  insulina, y pro-PTH  $\rightarrow$  PTH, entre otros. En muchos casos, como la POMC y el proglucagon, estos precursores generan múltiples péptidos con actividad biológica. Es interesante que los

precursores casi nunca tengan actividad, lo que quizá aumente un nivel más en la regulación. La conversión a partir de prohormonas no sólo ocurre para las hormonas peptídicas, sino también para ciertos esteroides (**testosterona** → dihidrotestosterona) y hormona tiroidea ( $T_4 \rightarrow T_3$ ).

El procesamiento del precursor peptídico tiene una relación estrecha con las vías de clasificación intracelulares que transportan las proteínas a las vesículas y enzimas apropiadas, lo que activa pasos de división específicos, seguidos de plegamiento y traslocación de las proteínas a las vesículas secretoras. Las hormonas destinadas a la secreción se desplazan a través del retículo endoplásmico bajo la guía de la secuencia señalizadora del extremo amino, que luego se separa. Los receptores de la superficie celular se insertan en la membrana mediante segmentos cortos de aminoácidos hidrófobos que permanecen incrustados dentro de la bicapa lipídica. Durante la traslocación a través del aparato de Golgi y el retículo endoplásmico, las hormonas y receptores se someten a diversas modificaciones posteriores a la traducción, como glucosilación y fosforilación, que modifican la conformación de la proteína, cambian su semivida circulante y alteran su actividad biológica.

La síntesis de la mayor parte de las hormonas esteroideas se basa en modificaciones del precursor, el colesterol. Se requieren múltiples pasos enzimáticos para la síntesis de **testosterona** (**cap. 411**), **estradiol** (**cap. 412**), **cortisol** (**cap. 406**) y **vitamina D** (**cap. 423**). Esta gran cantidad de pasos sintéticos predispone a múltiples trastornos genéticos y adquiridos en la esteroidogénesis.

Los genes endocrinos contienen elementos de DNA reguladores similares a los que se encuentran en muchos otros genes, pero su control tan preciso por las hormonas refleja la presencia de elementos de respuesta hormonal específicos. Por ejemplo, los genes de la TSH se reprimen de manera directa por las hormonas tiroideas que actúan a través del receptor de hormona tiroidea (TR), un miembro de la familia de receptores nucleares. La expresión génica para las enzimas de la esteroidogénesis requiere factores de transcripción específicos, como el factor esteroidogénico 1 (SF-1), que actúa junto con las señales transmitidas por hormonas tróficas (p. ej., ACTH o LH). Para algunas hormonas, parte sustancial de la regulación ocurre en la eficiencia de la traducción. Aunque la biosíntesis de insulina requiere transcripción génica continua, está regulada sobre todo al nivel de la traducción y la secreción como respuesta a las concentraciones elevadas de glucosa o aminoácidos.

## SECRECIÓN, TRANSPORTE Y DEGRADACIÓN DE HORMONAS

La concentración de una hormona depende del ritmo de su secreción y su semivida circulante. Después del procesamiento proteínico, las hormonas peptídicas (p. ej., GnRH, insulina, hormona del crecimiento [GH]) se almacenan en gránulos secretorios. A medida que estos gránulos maduran, se sitúan debajo de la membrana plasmática para su liberación inminente a la circulación. En casi todos los casos, el estímulo para la secreción hormonal es un factor liberador o una señal neural que induce cambios rápidos en las concentraciones intracelulares de calcio, lo que conduce a la fusión del gránulo secretorio con la membrana plasmática y liberación de su contenido al ambiente extracelular y la corriente sanguínea. En contraste, las hormonas esteroideas se difunden a la circulación conforme se sintetizan. Por tanto, su ritmo de secreción concuerda con su ritmo de síntesis. Por ejemplo, la ACTH y la LH inducen esteroidogénesis al estimular la actividad de la proteína reguladora aguda esteroidogénica (StAR, *steroidogenic acute regulatory*) (transporta colesterol a la mitocondria), además de otros pasos limitantes del ritmo (p. ej., enzima separadora de la cadena colateral del colesterol, CYP11A1) en la vía de la esteroidogénesis.

El transporte y degradación hormonal dictan la rapidez con la que una señal hormonal decae. Algunas señales hormonales son evanescentes (p. ej., **somatostatina**), mientras que otras son prolongadas (p. ej., TSH). Como la **somatostatina** tiene efectos en todos los tejidos, su semivida corta posibilita el control local de su concentración y actividad. Las modificaciones estructurales que afectan la degradación de la **somatostatina** sirven para generar análogos terapéuticos de acción prolongada, como el octreótido (**cap. 403**). En contraste, las acciones de la TSH son muy específicas para la glándula tiroidea. Su semivida prolongada explica la concentración sérica relativamente constante, aunque la TSH se secreta en pulsos distintivos.

Es importante comprender la semivida de la hormona circulante para lograr el remplazo hormonal fisiológico, dado que la frecuencia de administración y el tiempo necesario para alcanzar el estado estable están muy vinculados con el ritmo de degradación hormonal. Por ejemplo, la semivida circulante de la  $T_4$  es de siete días. Por consiguiente, se necesita >1 mes para alcanzar un nuevo estado estable y una sola dosis al día es suficiente para conseguir concentraciones hormonales constantes. En contraste, la semivida de la  $T_3$  es de un día. Su administración produce concentraciones séricas más dinámicas y debe suministrarse dos o tres veces al día. De igual manera, los glucocorticoides sintéticos tienen semividas muy variables; aquéllos con semivida prolongada (p. ej., **dexametasona**) producen una mayor supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA). La mayoría de las hormonas peptídicas (p. ej., ACTH, GH, prolactina [PRL], PTH, LH) tiene semivida corta (<20 min), lo que genera elevaciones marcadas de la secreción y declive. La única manera exacta de obtener el perfil de la frecuencia y amplitud de los pulsos de estas hormonas consiste en cuantificar su concentración en muestras sanguíneas obtenidas con frecuencia (cada 10 min o menos) durante un largo periodo (8 a 24 h). Como esto

no es práctico en la práctica clínica, una alternativa es acumular tres o cuatro muestras obtenidas a intervalos de 30 min, o interpretar los resultados en el contexto de un intervalo normal relativamente amplio. La degradación hormonal rápida es útil en ciertas situaciones clínicas. Por ejemplo, la semivida corta de PTH permite usar las mediciones transoperatorias de esta hormona para confirmar la extirpación exitosa de un adenoma. Esto tiene un valor diagnóstico particular cuando existe la posibilidad de enfermedad multicéntrica o hiperplasia paratiroidea, como ocurre en la neoplasia endocrina múltiple (MEN, *multiple endocrine neoplasia*) o en la insuficiencia renal.

Muchas hormonas circulan vinculadas con proteínas séricas de unión. Los ejemplos incluyen 1) la unión de  $T_4$  y  $T_3$  con la globulina transportadora de tiroxina (TBG), **albúmina** y prealbúmina transportadora de tiroxina (TBPA, *thyroxine-binding prealbumin*); 2) la unión de cortisol con la globulina transportadora de cortisol (CBG, *cortisol-binding globulin*); 3) la unión de andrógenos y estrógeno con la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG, *sex hormone-binding globulin*); 4) la unión de IGF-I e IGF-II con múltiples proteínas transportadoras de IGF (IGFBP, *IGF-binding proteins*); 5) interacciones de la GH con la proteína transportadora de GH (GHBP, *growth hormone-binding protein*), un fragmento circulante del dominio extracelular del receptor para GH, y 6) la unión de la activina con la folistatina. Estas interacciones representan un reservorio hormonal, impiden la degradación rápida de las hormonas libres, limitan el acceso de la hormona a ciertos sitios (p. ej., las IGFBP) y modulan la concentración de hormona libre. Aunque se han identificado diversas anomalías en las proteínas de unión, la mayor parte tiene pocas consecuencias clínicas, además de generar problemas diagnósticos. Por ejemplo, la deficiencia de TBG reduce en gran medida la concentración de hormona tiroidea total, pero las concentraciones libres de  $T_4$  y  $T_3$  permanecen normales. La enfermedad hepática y ciertos fármacos también influyen en la cantidad de proteínas de unión (p. ej., el estrógeno aumenta la TBG) o desplazan a las hormonas de sus proteínas de unión (p. ej., el salsalato desplaza la  $T_4$  de la TBG). En general, sólo la hormona libre está disponible para interactuar con los receptores y por tanto induce una respuesta biológica. Las alteraciones transitorias en las proteínas de unión cambian la concentración de hormona libre, lo que a su vez genera adaptaciones compensatorias mediante ciclos de retroalimentación. Los cambios en la SHBG en mujeres son una excepción a este mecanismo correctivo. Cuando la SHBG decrece debido a resistencia a la insulina o exceso de andrógeno, la concentración de **testosterona** libre se eleva, lo que puede causar hirsutismo (**cap. 68**). El aumento de la **testosterona** libre no induce una compensación adecuada mediante retroalimentación porque el estrógeno, no la **testosterona**, es el principal regulador del eje reproductivo.

Una excepción más a la hipótesis de la hormona libre se refiere a la megalina, un miembro de la familia de receptores para la lipoproteína de baja densidad (LDL, *low-density lipoprotein*) que sirve como receptor endocítico para las **vitaminas** A y D unidas con transportador, y los andrógenos y estrógenos unidos con SHBG. Después de la interiorización, las proteínas portadoras se degradan en los lisosomas y liberan sus ligandos unidos dentro de las células. También se han identificado ya transportadores de membrana para las hormonas tiroideas.

La degradación hormonal puede ser un mecanismo importante para regular las concentraciones locales. Como se indicó antes, la  $11\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa desactiva a los glucocorticoides en las células tubulares renales, lo que impide las acciones mediadas por el receptor mineralocorticoide. Las desyodinasas con acción en la hormona tiroidea convierten  $T_4$  en  $T_3$  y pueden desactivar a esta última. Durante el desarrollo, la degradación de ácido retinoico por acción de Cyp26b1 impide que las células germinales primordiales en el varón inicien la meiosis, como ocurre en el ovario femenino.

## ACCIÓN HORMONAL MEDIANTE RECEPTORES

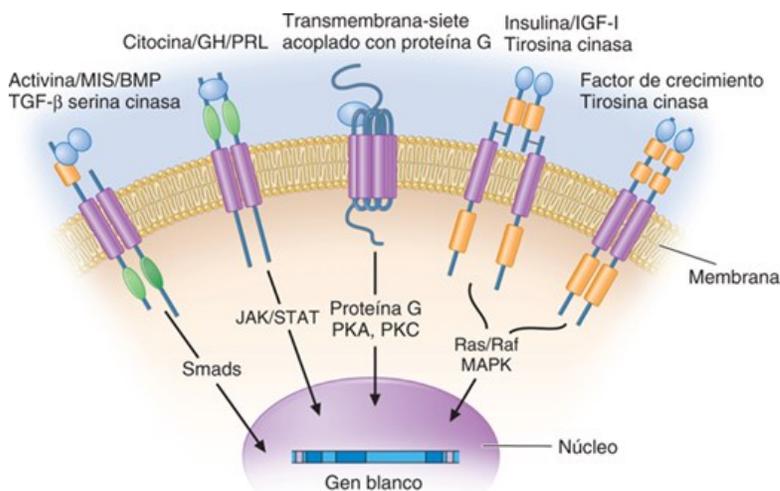
Los receptores para hormonas se dividen en dos clases principales: de membrana y nucleares. Los *receptores de membrana* se unen sobre todo con hormonas peptídicas y catecolaminas. Los *receptores nucleares* se unen con moléculas pequeñas que se difunden a través de la membrana celular, como los esteroides y la vitamina D. Ciertos principios generales se aplican a las interacciones entre hormona-receptor, cualquiera que sea la clase de este último. Las hormonas se unen con sus receptores de manera específica y con una afinidad que coincide las más de las veces con el intervalo dinámico de las concentraciones sanguíneas de la hormona. Las concentraciones bajas de hormona libre (casi siempre  $10^{-12}$  a  $10^{-9}$  M) se unen y separan con rapidez de sus receptores en una reacción bimolecular, por lo que la ocupación del receptor en cualquier momento determinado guarda relación con la concentración hormonal y la afinidad del receptor por la hormona. El número de receptores varía en gran medida de acuerdo con los tejidos blanco y es uno de los principales determinantes de las respuestas tisulares específicas a las hormonas circulantes. Por ejemplo, los receptores para ACTH son casi exclusivos de la **corteza suprarrenal**, y los receptores para FSH se hallan sobre todo en las gónadas. En cambio, los receptores para insulina y los TR tienen una distribución amplia, reflejo de la necesidad de respuestas metabólicas en todos los tejidos.

## RECEPTORES DE MEMBRANA

Los receptores de membrana para hormonas pueden dividirse en varios grupos principales: 1) siete GPCR transmembrana, 2) receptores con tirosina cinasa, 3) receptores para citocina y 4) receptores con serina cinasa (fig. 400e-1). La familia de siete GPCR transmembrana se une con una variedad notable de hormonas, incluidas proteínas grandes (como LH, PTH), péptidos pequeños (p. ej., TRH, somatostatina), catecolaminas (adrenalina, dopamina) e incluso minerales (p. ej., calcio). Los dominios extracelulares de los GPCR varían de forma notoria en tamaño y son el principal sitio de unión para las hormonas grandes. Las regiones que cruzan la membrana están formadas por dominios hidrófobos helicoidales  $\alpha$  que cruzan la bicapa de lípidos. Como algunos conductos, se cree que estos dominios adquieren una conformación circular y forman un saco hidrófobo con el cual se acoplan ciertos ligandos pequeños. La unión hormonal induce cambios en la conformación de estos dominios, lo que produce cambios estructurales en el dominio intracelular, que es el sitio de unión para las proteínas G.

FIGURA 400e-1.

**Señalización del receptor de membrana.** MAPK, proteína cinasa activada por mitógeno; PKA, C, proteína cinasa A, C; TGF, factor de crecimiento transformador. Para otras abreviaturas, véase el texto.



Fuente: Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo: Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e: www.accessmedicina.com  
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

La extensa familia de *proteínas G*, llamadas así porque se unen con nucleótidos de guanina (trifosfato de guanosina [GTP], difosfato de guanosina [GDP]), proporcionan una gran diversidad para el acoplamiento de receptores con distintas vías de señalización. Las proteínas G forman un complejo heterotrimérico compuesto por varias subunidades  $\alpha$  y  $\beta\gamma$ . La subunidad  $\alpha$  contiene el sitio para unión con el nucleótido de guanina e hidroliza el GTP  $\rightarrow$  GDP. Las subunidades  $\beta\gamma$  tienen una relación muy estrecha y modulan la actividad de la subunidad  $\alpha$ , además de mediar sus propias vías de señalización del efector. La actividad de la proteína G está regulada por un ciclo que incluye hidrólisis de GTP e interacciones dinámicas entre las subunidades  $\alpha$  y  $\alpha\beta$ . La unión de la hormona con el receptor induce la disociación de GDP, lo que hace posible que  $G\alpha$  se una con GTP y se separe del complejo  $\alpha\beta$ . En estas condiciones se activa la subunidad  $G\alpha$  y media la transducción de la señal a través de varias enzimas, como la adenilato ciclasa y la fosfolipasa C. La hidrólisis del GTP a GDP permite la reunión con las subunidades  $\beta\gamma$  y restaura el estado inactivo. Como se describe más adelante, las mutaciones de las proteínas G y las mutaciones en los receptores que modifican su interacción con las proteínas G causan diversas endocrinopatías. Las proteínas G interactúan con otras proteínas celulares que incluyen cinasas, conductos, cinasas receptoras acopladas con proteína G (GRK) y arrestinas, que median la señalización, así como la desensibilización y reciclaje del receptor.

Los *receptores con actividad de tirosina cinasa* traducen señales para la insulina y diversos factores de crecimiento, como IGF-I, el factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*), el factor de crecimiento nervioso, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el factor de crecimiento de fibroblastos. Los dominios para unión con el ligando extracelular ricos en *cisteína* contienen sitios para unión con factores de crecimiento. Después de la unión del ligando, esta clase de receptores experimenta autofosforilación, lo que induce interacciones con las proteínas adaptadoras intracelulares, como Shc y los sustratos receptores de insulina (IRS, *insulin receptor substrates*). En el caso del receptor para insulina, se activan múltiples cinasas, incluidas las vías de Raf-Ras-MAPK y la de Akt/proteína cinasa B. Los receptores con actividad de tirosina cinasa tienen una función sustancial en el crecimiento y diferenciación celulares, así como en el metabolismo intermediario.

Los receptores para GH y prolactina pertenecen a la familia de *receptores para citocina*. Como sucede con los receptores de tirosina cinasa, la unión

del ligando induce la interacción del receptor con las cinasas intracelulares: las cinasas Janus (JAK), que fosforilan a miembros de la familia de transducción de señal y activadores de la transcripción (STAT), y otras vías de señalización (Ras, PI3-K, MAPK). Las proteínas STAT activadas se trasladan al núcleo y estimulan la expresión de los genes específicos.

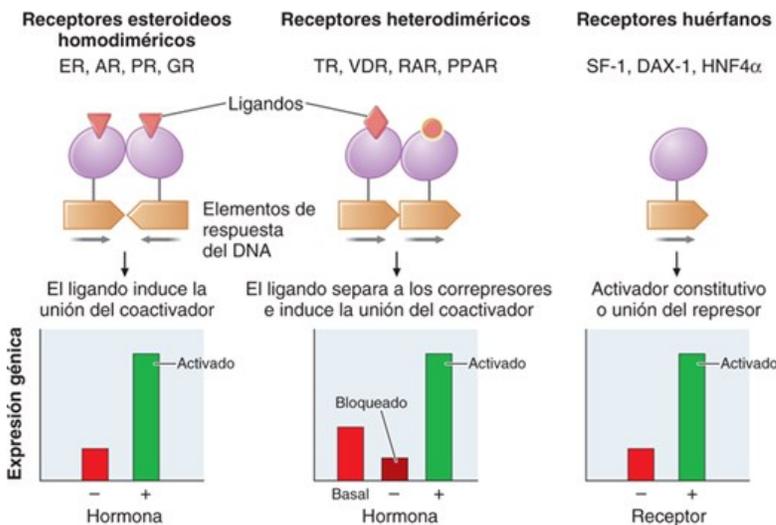
Los *receptores con actividad de serina cinasa* median las acciones de las activinas, el factor  $\beta$  de crecimiento transformador, la sustancia inhibidora mülleriana (MIS, también llamada hormona antimülleriana, AMH) y proteínas morfogénicas óseas (BMP, *bone morphogenic proteins*). Esta familia de receptores (compuesta por subunidades tipos I y II) emite señales mediante proteínas llamadas *smads* (fusión de los términos *sma* de *Caenorhabditis elegans* + *mad* de mamíferos). Como las proteínas STAT, las *smads* tienen una acción doble, ya que transmiten la señal del receptor y actúan como factores de transcripción. Las acciones pleomórficas de estos factores de crecimiento determinan que su acción principal sea local (efecto paracrino o autocrino). Las proteínas de unión como la folistatina (que se une con la activina y otros miembros de esta familia) desactivan los factores de crecimiento y limitan su distribución.

## RECEPTORES NUCLEARES

La familia de receptores nucleares ha aumentado a casi 100 miembros, muchos de los cuales todavía se clasifican como receptores huérfanos porque sus ligandos, si existen, no se han identificado (fig. 400e-2). Por lo demás, la mayor parte de los receptores nucleares se clasifica con base en sus ligandos. Aunque al final los receptores nucleares actúan por incremento o decremento de la transcripción génica, algunos (como el receptor glucocorticoide) se encuentran sobre todo en el citoplasma, mientras que otros (p. ej., TR) se localizan en el núcleo. Después de la unión del ligando, los receptores situados en el citoplasma se trasladan al núcleo. Cada vez hay más evidencia de que ciertos receptores nucleares (p. ej., para glucocorticoide y estrógeno) también pueden actuar en la membrana o el citoplasma para activar o reprimir las vías de transducción de señal, lo que proporciona un mecanismo para la comunicación entre los receptores de membrana y los nucleares.

FIGURA 400e-2.

**Señalización del receptor nuclear.** AR, receptor androgénico; DAX, reversión sexual sensible a la dosis, hipoplasia suprarrenal (adrenal) congénita, cromosoma X; ER, receptor estrogénico; GR, receptor glucocorticoide; HNF4 $\alpha$ , factor nuclear hepático 4 $\alpha$ ; PPAR, receptor activado por el proliferador de peroxisoma; PR, receptor para progesterona; RAR, receptor para ácido retinoico; SF-1, factor esteroideogénico 1; TR, receptor para hormona tiroidea; VDR, receptor para vitamina D.



Fuente: Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo: Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e: www.accessmedicina.com  
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Las estructuras de los receptores nucleares se han estudiado en forma extensa, incluso con cristalografía por rayos X. El dominio de unión con DNA, consistente en dos dedos de cinc, entra en contacto con secuencias específicas de identificación del DNA en los genes específicos. La mayoría de los receptores nucleares se une con el DNA como dímeros. Por consiguiente, cada monómero reconoce una fracción individual de DNA, referida como "medio sitio". Los receptores para esteroides, incluidos los de glucocorticoide, estrógeno, progesterona y andrógeno, se unen con el DNA como homodímeros. Consistente con esta doble simetría, sus medios sitios de identificación DNA son palíndromos. Los receptores tiroideo, retinoide, los activados por el proliferador del peroxisoma y los receptores para vitamina D se unen con el DNA de manera preferente como heterodímeros en

combinación con receptores para retinoide X (RXR). Sus medios sitios para DNA casi siempre están dispuestos como repeticiones directas.

El dominio para unión con hormonas por el extremo carboxi media el control de la transcripción. Para los receptores tipo II, como TR y el receptor para ácido retinoico (RAR), las proteínas correpresoras se unen con el receptor en ausencia de ligando e impiden la transcripción génica. La unión de la hormona induce cambios en la conformación, lo que inicia la liberación de correpresores e induce la atracción de coactivadores que estimulan la transcripción. En consecuencia, estos receptores son capaces de mediar cambios drásticos en la intensidad de la actividad génica. Ciertas enfermedades se relacionan con defectos en la regulación de estos fenómenos. Por ejemplo, las mutaciones en el TR impiden la disociación del correpresor, lo que produce una forma autosómica dominante de resistencia a la hormona (**cap. 405**). En la leucemia promielocítica, la fusión de RAR $\alpha$  con otras proteínas nucleares causa un bloqueo génico anormal que impide la diferenciación celular normal. El tratamiento con ácido retinoico revierte esta represión y posibilita la diferenciación celular y la apoptosis. La mayoría de los receptores esteroideos tipo 1 interactúa débilmente con los correpresores, pero la unión con el ligando aún induce interacciones con diversos coactivadores. La cristalografía por rayos X muestra que varios SERM inducen conformaciones distintivas en el receptor estrogénico. Las respuestas tisulares específicas causadas por estos genes en la mama, hueso y útero parecen reflejo de distintas interacciones con los coactivadores. El complejo receptor-coactivador estimula la transcripción génica a través de varias vías, incluidas 1) atracción de enzimas (acetil transferasas de histonas) que modifican la estructura de la cromatina, 2) interacciones con más factores de transcripción en el gen específico y 3) interacciones directas con componentes del mecanismo de transcripción general para aumentar el ritmo de la transcripción mediada por RNA polimerasa II. Los estudios de transcripción mediada por receptores nucleares muestran que éstos son fenómenos dinámicos que implican ciclos rápidos (p. ej., de 30 a 60 min) de complejos de transcripción en cualquier gen blanco específico.

## FUNCIONES DE LAS HORMONAS

Las funciones de las hormonas individuales se describen con detalle en los capítulos siguientes. No obstante, es conveniente ilustrar el modo en que la mayor parte de las respuestas biológicas requiere integración de varias vías hormonales diferentes. Las actividades fisiológicas de las hormonas pueden dividirse en tres áreas generales: 1) crecimiento y diferenciación; 2) mantenimiento de la homeostasis, y 3) reproducción.

### CRECIMIENTO

Muchas hormonas y factores nutricionales median el complejo fenómeno del crecimiento (**cap. 401e**). La talla baja puede ser resultado de deficiencia de GH, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, pubertad precoz, desnutrición, enfermedad crónica o anomalías genéticas que afectan las placas de crecimiento epifisario (p. ej., mutaciones en *FGFR3* y *SHOX*). Muchos factores (GH, IGF-I, hormonas tiroideas) estimulan el crecimiento, mientras que otras (esteroides sexuales) conducen al cierre epifisario. Es importante comprender estas interacciones hormonales para el diagnóstico y tratamiento de los trastornos del crecimiento. Por ejemplo, el retraso en la exposición a concentraciones altas de esteroides sexuales puede intensificar la eficacia del tratamiento con GH.

### MANTENIMIENTO DE LA HOMEOSTASIS

Aunque todas las hormonas influyen en la homeostasis, las más importantes son las siguientes:

1. Hormona tiroidea: controla casi 25% del metabolismo basal en la mayoría de los tejidos.
2. Cortisol: ejerce una acción permisiva para muchas hormonas, además de sus propios efectos directos.
3. PTH: regula las concentraciones de calcio y **fósforo**.
4. Vasopresina: regula la osmolalidad sérica mediante el control de la depuración renal de agua libre.
5. Mineralocorticoides: controlan el volumen vascular y las concentraciones séricas de electrolitos (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>).
6. Insulina: mantiene la normoglucemia en estados de alimentación y en ayuno.

La defensa contra la hipoglucemia es un ejemplo impresionante de acción hormonal integrada (**cap. 420**). Como respuesta al estado de ayuno y descenso de la glucosa sanguínea, se suprime la secreción de insulina, lo que reduce la captación de glucosa e intensifica la glucogenólisis, lipólisis, proteólisis y gluconeogénesis para movilizar fuentes de energía. Si se produce la hipoglucemia (casi siempre por administración de insulina o

sulfonilureas), se produce una respuesta contrarreguladora organizada: el **glucagon** y la adrenalina estimulan con rapidez la glucogenólisis y la gluconeogénesis, mientras que la GH y el cortisol actúan durante varias horas para elevar la concentración de glucosa y contrarrestar el efecto de la insulina.

Aunque la eliminación de agua libre está controlada sobre todo por la vasopresina, el cortisol y la hormona tiroidea también son importantes para facilitar las respuestas tubulares renales a la vasopresina (**cap. 404**). La PTH y la vitamina D funcionan de manera interdependiente para controlar el metabolismo del calcio (**cap. 423**). La PTH estimula la síntesis renal de 1,25-dihidroxitamina D, lo que aumenta la absorción de calcio en el tubo digestivo e intensifica la actividad de la PTH en el hueso. El aumento del calcio, junto con la vitamina D, retroalimentan la vía y suprimen la PTH, lo que mantiene el equilibrio del calcio.

Según sea la gravedad de un estímulo específico y de que sea agudo o crónico, se activan múltiples vías endocrinas y de citocinas para establecer una respuesta fisiológica apropiada. En el estrés agudo, como un traumatismo o choque, el sistema nervioso simpático se activa y se liberan catecolaminas, lo que eleva el gasto cardíaco y prepara al sistema musculoesquelético. Las catecolaminas también elevan la presión sanguínea media y estimulan la producción de glucosa. Múltiples vías activadas por el estrés convergen en el hipotálamo, estimulan varias hormonas, incluida la vasopresina y la hormona liberadora de corticotropina (CRH). Estas hormonas, además de las citocinas (factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , interleucina [IL] 2, IL-6) incrementan la producción de ACTH y GH. La ACTH estimula la glándula suprarrenal, lo que aumenta el cortisol, que a su vez mantiene la presión sanguínea y amortigua la reacción inflamatoria. El incremento de la vasopresina conserva el agua libre.

## REPRODUCCIÓN

Las etapas de la reproducción incluyen 1) determinación del sexo durante el desarrollo fetal (**cap. 410**); 2) maduración sexual durante la pubertad (**caps. 411 y 412**); 3) concepción, embarazo, lactancia y crianza de los hijos (**caps. 412**), y 4) cesación de la capacidad reproductiva con la menopausia (**caps. 413**). Cada una de estas etapas implica una interrelación organizada de múltiples hormonas, un fenómeno bien ilustrado por los cambios hormonales dinámicos que ocurren durante cada ciclo menstrual de 28 días. En la fase folicular temprana, la secreción pulsátil de LH y FSH estimula la maduración progresiva del folículo ovárico. Esto induce un aumento gradual de las concentraciones de estrógeno y **progesterona**, lo que acentúa la sensibilidad hipofisaria a la GnRH, que al combinarse con la secreción intensificada de GnRH, y desencadena un aumento de LH con rotura del folículo maduro. La inhibina, una proteína producida por las células de la granulosa, intensifica el crecimiento folicular y retroalimenta a la hipófisis para suprimir de manera selectiva la FSH sin afectar la LH. Los factores de crecimiento como el EGF y el IGF-I modulan la capacidad de respuesta folicular a las gonadotropinas. El factor de crecimiento endotelial vascular y las prostaglandinas participan en la vascularización y rotura del folículo.

Durante el embarazo, la síntesis aumentada de prolactina, combinada con los esteroides provenientes de la placenta (p. ej., estrógeno y **progesterona**), preparan a la mama para la lactancia. Los estrógenos inducen la producción de receptores para **progesterona**, lo que incrementa la capacidad de respuesta a la **progesterona**. Además de éstas y otras hormonas participantes en la lactancia, el sistema nervioso y la **oxitocina** median la respuesta a la succión y la liberación de leche.

## SISTEMAS REGULADORES POR RETROALIMENTACIÓN HORMONAL

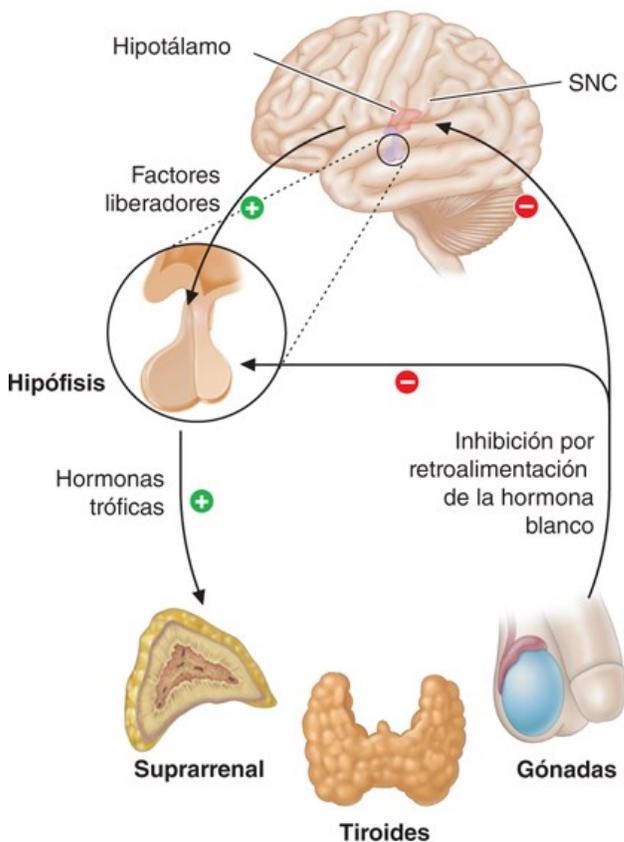
El *control por retroalimentación*, negativa y positiva, es un rasgo fundamental de los sistemas endocrinos. Cada uno de los ejes hipotálamo-hipofisario-hormona principales está regulado por retroalimentación negativa, un proceso que mantiene la concentración hormonal en un intervalo relativamente estrecho (**cap. 401e**). Los ejemplos de retroalimentación negativa hipotálamo-hipófisis incluyen 1) hormonas tiroideas en el eje TRH-TSH, 2) cortisol en el eje CRH-ACTH, 3) esteroides gonadales en el eje GnRH-LH/FSH y 4) IGF-I en el eje hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH)-GH (**fig. 400e-3**). Estos ciclos reguladores incluyen componentes positivos (p. ej., TRH, TSH) y negativos ( $T_4$ ,  $T_3$ ), lo que permite un control muy preciso de las concentraciones hormonales. Por ejemplo, un pequeño descenso de la hormona tiroidea activa un aumento rápido de la secreción de TRH y TSH, lo que estimula a la glándula tiroidea y aumenta la producción de hormona tiroidea. Cuando la hormona tiroidea alcanza un nivel normal, retroalimenta el ciclo para suprimir la liberación de TRH y TSH, y se alcanza un nuevo estado estable. La regulación por retroalimentación también existe en sistemas endocrinos que no incluyen a la glándula hipófisis, como la retroalimentación del calcio sobre la PTH, la inhibición que ejerce la glucosa en la secreción de insulina y la retroalimentación de la leptina sobre el hipotálamo. El conocimiento de la regulación por retroalimentación proporciona información importante sobre los paradigmas de pruebas endocrinas (véase más adelante).

También existe control por retroalimentación positiva, pero no se conoce bien. El principal ejemplo es la estimulación del aumento máximo de LH a

mitad del ciclo inducida por el estrógeno. Aunque las concentraciones bajas crónicas de estrógeno son inhibitorias, el aumento gradual de éste estimula la secreción de LH. Este efecto, que ilustra un ritmo endocrino (véase más adelante), implica la activación del generador de pulsos de GnRH hipotalámico. Además, los gonadotropos estimulados por estrógeno son en extremo sensibles a la GnRH, lo que amplifica la liberación de LH.

FIGURA 400e-3.

Regulación por retroalimentación de ejes endocrinos. SNC, sistema nervioso central.



Fuente: Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo: *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 19e: [www.accessmedicina.com](http://www.accessmedicina.com)  
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

## CONTROL PARACRINO Y AUTOCRINO

Los ejemplos mencionados antes del control por retroalimentación se refieren a vías endocrinas típicas en las que una glándula libera las hormonas y éstas actúan en una glándula blanco distante. Sin embargo, cada vez se reconocen más sistemas reguladores locales, que a menudo incluyen factores de crecimiento. La *regulación paracrina* se refiere a factores liberados por una célula que actúan en una célula adyacente en el mismo tejido. Por ejemplo, la secreción de *somatostatina* de las células  $\delta$  del islote pancreático inhibe la secreción de insulina de las células  $\beta$  cercanas. La *regulación autocrina* describe la acción de un factor en la misma célula que lo produce. El IGF-I actúa en muchas células que lo producen, incluidos los condrocitos, epitelio mamario y células gonadales. A diferencia de las acciones endocrinas, el control paracrina y autocrino es difícil de documentar porque las concentraciones locales de factor de crecimiento no son fáciles de cuantificar.

Las relaciones anatómicas de los sistemas glandulares también influyen de manera notoria en la exposición hormonal: la organización física de las células del islote intensifica su comunicación intercelular; la vasculatura portal del sistema hipotálamo-hipófisis expone a la hipófisis a concentraciones elevadas de factores liberadores hipotalámicos; los túbulos seminíferos testiculares se exponen a grandes cantidades de *testosterona* producida por las células de Leydig intercaladas; el páncreas recibe información sobre nutrientes y exposición local a hormonas peptídicas (incretinas) del tubo digestivo, y el hígado es el blanco proximal del efecto de la insulina por el drenaje portal proveniente del páncreas.

## RITMOS HORMONALES

Los sistemas reguladores por retroalimentación descritos antes se superponen con los ritmos hormonales que se usan para la adaptación al ambiente. Los cambios estacionales, la presencia diaria del ciclo de luz-oscuridad, el sueño, comidas y estrés son ejemplos de los múltiples fenómenos ambientales que afectan los ritmos hormonales. El *ciclo menstrual* se repite cada 28 días, en promedio, reflejo del tiempo necesario para la maduración folicular y la ovulación (**cap. 412**). Todos los ritmos hormonales hipofisarios están sincronizados con el sueño y el *ciclo circadiano*, con lo que se generan patrones reproducibles que se repiten aproximadamente cada 24 h. Por ejemplo, el eje HPA produce elevaciones características de ACTH y cortisol en las primeras horas de la mañana, con un nadir durante la noche. Es importante identificar estos ritmos para las pruebas y tratamientos endocrinos. Los pacientes con síndrome de Cushing tienen concentraciones de cortisol a medianoche más altas que las personas sanas (**cap. 406**). En contraste, las concentraciones matutinas de cortisol son similares en estos grupos, ya que la cifra normal de cortisol es alta a esa hora del día en individuos sanos. El eje HPA es más susceptible a la supresión por los glucocorticoides administrados por la noche, ya que amortiguan la elevación matutina temprana de ACTH. El conocimiento de estos ritmos permite un remplazo glucocorticoide que simula la producción diaria mediante la administración de dosis más altas en la mañana que en la tarde. El ritmo alterado del sueño puede trastornar la regulación hormonal. Por ejemplo, la privación de sueño causa resistencia ligera a la insulina, deseos intensos de alimento e hipertensión, que son reversibles, al menos en el corto plazo. Hay evidencia emergente indicativa de que las vías del reloj circadiano no sólo regulan los ciclos de sueño y vigilia, sino que también tienen funciones importantes en todos los tipos celulares. Por ejemplo, la eliminación de los genes vinculados con el reloj específicos de los tejidos altera los ritmos y grados de expresión génica, así como las respuestas metabólicas en el hígado, tejido adiposo y otros.

Otros ritmos endocrinos ocurren con una escala temporal más rápida. Muchas hormonas peptídicas se secretan en brotes discontinuos cada pocas horas. La secreción de LH y FSH tiene una sensibilidad extrema a la frecuencia de los pulsos de GnRH. Los pulsos intermitentes de GnRH son necesarios para mantener la sensibilidad hipofisaria, mientras que la exposición continua a GnRH desensibiliza a los gonadotropos hipofisarios. Esta característica del eje hipotálamo-hipófisis-gonadotropo es la base para usar agonistas de GnRH de acción prolongada en el tratamiento del cáncer prostático. Es importante reconocer la naturaleza pulsátil de la secreción hormonal y los patrones rítmicos de la producción hormonal para relacionar las mediciones séricas hormonales con los valores normales. Para algunas hormonas se han desarrollado marcadores integrados para evitar las fluctuaciones hormonales. Los ejemplos incluyen las recolecciones de orina de 24 h para medir el cortisol, el IGF-I como marcador biológico de la acción de la GH y la medición de HbA1c como índice del control de la glucemia en el largo plazo (semanas o meses).

Muchas veces, los datos endocrinos deben interpretarse sólo en el contexto de otras hormonas. Por ejemplo, la concentración de PTH casi siempre se valora junto con las concentraciones séricas de calcio. Una cifra elevada de calcio sérico en presencia de PTH alta sugiere hiperparatiroidismo, mientras que es más probable que un valor suprimido de PTH en esta situación se deba a hipercalcemia por un tumor maligno u otras causas. De igual manera, la TSH debe elevarse cuando las concentraciones de  $T_4$  y  $T_3$  son bajas, reflejo de la inhibición de la retroalimentación. Cuando esto no ocurre, es importante considerar el hipotiroidismo secundario, causado por un defecto en la hipófisis.