

401e Hipófisis anterior: fisiología de las hormonas hipofisarias

Shlomo Melmed, J. Larry Jameson

La adenohipófisis se conoce con frecuencia como “glándula maestra” pues es, con el hipotálamo, la que organiza la compleja función reguladora de muchas otras glándulas endocrinas. La adenohipófisis produce seis hormonas importantes: 1) prolactina (PRL, *prolactin*), 2) hormona del crecimiento (GH, *growth hormone*), 3) hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), 4) hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*), 5) hormona foliculoestimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*) y 6) hormona estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) (cuadro 401e-1). La secreción de las hormonas hipofisarias es pulsátil y refleja el estímulo ejercido por un conjunto de factores liberadores hipotalámicos específicos. Cada una de estas hormonas hipofisarias provoca respuestas específicas en otros tejidos glandulares periféricos. A su vez, las hormonas producidas por estas glándulas periféricas regulan la función de la hipófisis por retroalimentación al nivel del hipotálamo y de la misma hipófisis (fig. 401e-1). Los tumores hipofisarios se manifiestan a través de síndromes característicos por el exceso de hormonas. La deficiencia hormonal puede ser hereditaria o adquirida. Por fortuna existen tratamientos eficaces para los distintos síndromes de exceso o deficiencia de las hormonas hipofisarias. Sin embargo, el diagnóstico suele ser difícil, lo que subraya la importancia de reconocer las manifestaciones clínicas sutiles y llevar a cabo los estudios de laboratorio correspondientes. En el capítulo 404 se describen los trastornos de la hipófisis posterior o neurohipófisis.

ANATOMÍA Y DESARROLLO

ANATOMÍA

La glándula hipófisis pesa unos 600 mg y se ubica en la silla turca, en situación ventral al diafragma sellar; consta de dos lóbulos que difieren desde el punto de vista anatómico y funcional: anterior y posterior. En continuidad con la silla existen diversas estructuras vasculares y nerviosas como los senos cavernosos, los pares craneales y el quiasma óptico. Por tanto, los tumores expansivos de la silla turca provocan, además de su impacto endocrinológico específico, un efecto importante de masa.

Las células nerviosas del hipotálamo sintetizan hormonas específicas que estimulan o inhiben la secreción de las hormonas hipofisarias y que se secretan directamente hacia los vasos portales del tallo hipofisario. La irrigación de la hipófisis procede de las arterias hipofisarias superior e inferior (fig. 401e-2). El plexo portal hipotalámico-hipofisario es la fuente princi-

pal de aporte sanguíneo a la hipófisis anterior (adenohipófisis), lo que permite una transmisión segura de las pulsaciones de péptidos hipotalámicos sin que éstos sufran una dilución significativa; así pues, las células hipofisarias se ven expuestas a factores liberadores o inhibidores y en consecuencia liberan sus hormonas como pulsos aislados hacia la circulación sistémica (fig. 401e-3).

La neurohipófisis es irrigada por las arterias hipofisarias inferiores. A diferencia del lóbulo anterior, el posterior recibe innervación directa de neuronas hipotalámicas (haces nerviosos supraopticohipofisario y tuberohipofisario) a través del tallo hipofisario (cap. 404). De esta forma, la producción de vasopresina (ADH, *hormona antidiurética* [*antidiuretic hormone*]) y oxitocina en la neurohipófisis es en especial sensible a las lesiones del tallo hipofisario o del hipotálamo.

DESARROLLO HIPOFISARIO

Tanto la diferenciación embrionaria como la maduración de las células de la adenohipófisis se conocen con bastante detalle. El desarrollo hipofisario a partir de la bolsa de Rathke implica una compleja interrelación de factores de transcripción específicos de estirpe que se expresan en células precursoras pluripotenciales y gradientes de factores de crecimiento producidos en el ámbito local (cuadro 401e-1). El factor de transcripción Prop-1 induce el desarrollo hipofisario de estirpes específicas Pit-1 y de células gonadotrofas. El factor de transcripción Pit-1 causa la expresión celular específica de GH, PRL y TSH en las células somatotrofas, lactotrofas y tirotrofas. La expresión abundante de receptores estrogénicos en las células que contienen Pit-1 favorece la expresión de PRL, mientras que el factor embrionario tirotrofo (TEF, *thyrotrope embryonic factor*) induce la expresión de TSH. El Pit-1 se une a elementos reguladores de los genes de GH, PRL y TSH y a los sitios de reconocimiento situados en su propio promotor, lo cual constituye un mecanismo para la perpetuación de la estabilidad fenotípica hipofisaria selectiva. El desarrollo de las células gonadotrofas es definido, además, por la expresión celular específica de receptores nucleares, factor esteroideogénico (SF-1, *steroidogenic factor*) y DAX-1 [reversión sexual sensible a dosis, región crítica de hipoplasia suprarrenal, sobre el cromosoma X, gen 1 (*dosagesensitive sex reversal, adrenal hypoplasia critical region, on chromosome X, gene 1*)]. El desarrollo de células corticotrofas, que expresan el gen de la proopiomelanocortina (POMC), precisa del factor de transcripción T-Pit. Las alteraciones del desarrollo hipofisario por mutaciones de Pit-1, Prop-1, SF-1, DAX-1 y T-Pit provocan diversas deficiencias hormonales hipofisarias, selectivas o combinadas, que son poco frecuentes.

HORMONAS DE LA HIPÓFISIS ANTERIOR

Cada hormona de la hipófisis anterior está bajo un control único y cada una tiene características muy específicas de la secreción normal y alterada.

CUADRO 401e-1 Expresión y regulación de las hormonas de la adenohipófisis

Célula	Corticotrofa	Somatotrofa	Lactotrofa	Tirotrofa	Gonadotrofa
Factor de transcripción específico del tejido	T-Pit	Prop-1, Pit-1	Prop-1, Pit-1	Prop-1, Pit-1, TEF	SF-1, DAX-1
Aparición en el feto	6 semanas	8 semanas	12 semanas	12 semanas	12 semanas
Hormona	POMC	GH	PRL	TSH	FSH, LH
Proteína	Polipéptido	Polipéptido	Polipéptido	Glucoproteína α , subunidades β	Glucoproteína α , subunidades β
Aminoácidos	266 (ACTH 1-39)	191	199	211	210, 204
Estimuladores	CRH, AVP, gp-130 citocinas	GHRH, grelina	Estrógenos, TRH, VIP	TRH	GnRH, activinas, estrógenos
Inhibidores	Glucocorticoides	Somatostatina, IGF-I	Dopamina	T ₃ , T ₄ , dopamina, somatostatina, glucocorticoides	Esteroides sexuales, inhibin
Glándula blanco	Suprarrenal	Hígado, otros tejidos	Mama, otros tejidos	Tiroides	Ovarios, testículos
Efecto trófico	Producción de esteroides	Producción de IGF-I, inducción del crecimiento, antagonismo de la insulina	Producción de leche	Síntesis y secreción de T ₄	Producción de esteroides sexuales, crecimiento del folículo, maduración de las células germinales
Límites normales	ACTH, 4-22 pg/L	<0.5 μ g/L ^a	M <15 μ g/L; F <20 μ g/L	0.1-5 mU/L	M, 5-20 UI/L, F (basal), 5-20 UI/L

^a Secreción hormonal integrada durante 24 horas.

Abreviaturas: M, varón; F, mujer; para las demás abreviaturas, véase el texto.

Fuente: Adaptado de I Shimon, S Melmed, en S Melmed, P Conn (eds): *Endocrinology: Basic and Clinical Principles*. Totowa, NJ, Humana, 2005.

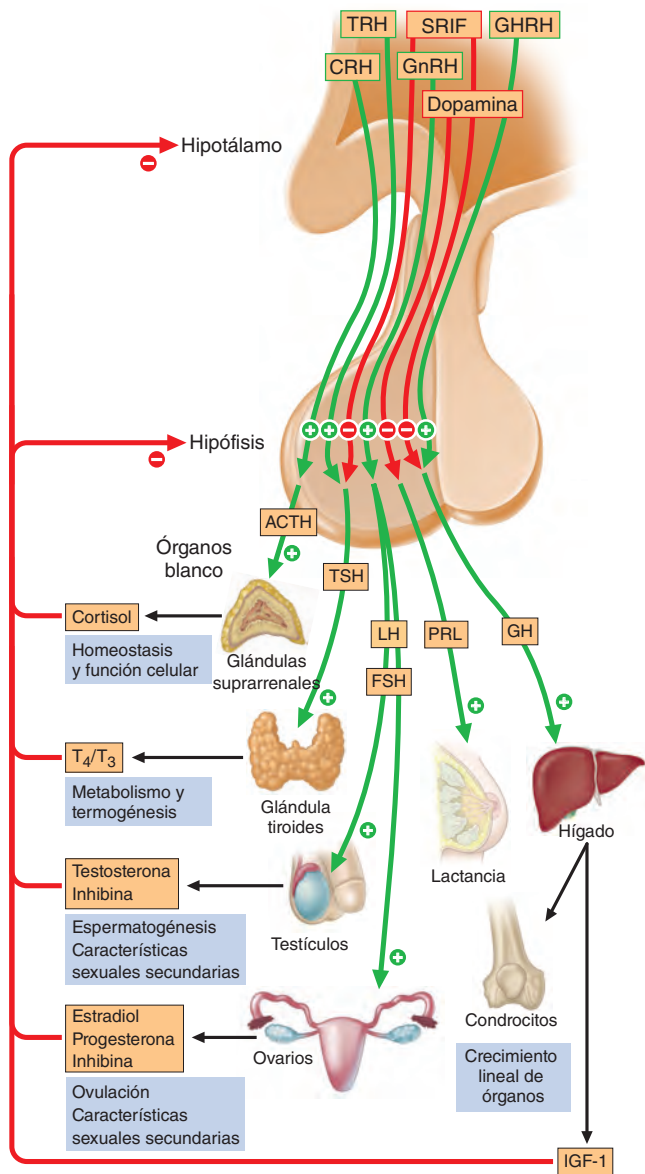


FIGURA 401e-1. Diagrama de los ejes hipofisarios. Las hormonas hipotalámicas regulan las hormonas tróficas de la adenohipofisis que, a su vez, inducen la secreción de las glándulas blanco. A su vez, las hormonas periféricas regulan un mecanismo de retroalimentación a las hormonas hipotalámicas e hipofisarias. Para las abreviaturas, véase el texto.

PROLACTINA (PRL)

Síntesis La PRL consta de 198 aminoácidos y su peso molecular es de 21 500 kDa; tiene débiles homologías con la GH y el lactógeno placentario humano (hPL, *human placental lactogen*), reflejo de la duplicación y divergencia de un gen precursor común GH-PRL-hPL. La PRL se sintetiza en las células lactotrofas, que constituyen 20% de las que forman la adenohipofisis. Las células lactotrofas y somatotrofas derivan de un precursor común del que puede originarse un tumor secretor de GH y PRL. Durante el embarazo y los primeros meses de la lactancia, las células lactotrofas experimentan hiperplasia importante. Estos cambios adaptadores transitorios de la población lactotrofa son inducidos por los estrógenos.

Secreción La concentración sérica normal de PRL del adulto es de 10 a 25 µg/L en la mujer y de 10 a 20 µg/L en el varón. Su secreción es pulsátil, con concentraciones máximas durante el sueño de movimientos oculares rápidos. La concentración sérica máxima de PRL (hasta 30 µg/L) se alcanza entre las 4:00 y las 6:00 horas. La semivida circulante de esta hormona es de unos 50 minutos.

La PRL es la única hormona hipofisaria en la que el mecanismo de regulación central predominante es inhibitorio, reflejo de la supresión de la liberación de PRL mediada por la dopamina. Esta vía de regulación se pone de manifiesto por la hipersecreción espontánea de PRL que se produce tras la sección del tallo hipofisario, a menudo como consecuencia de masas tumo-

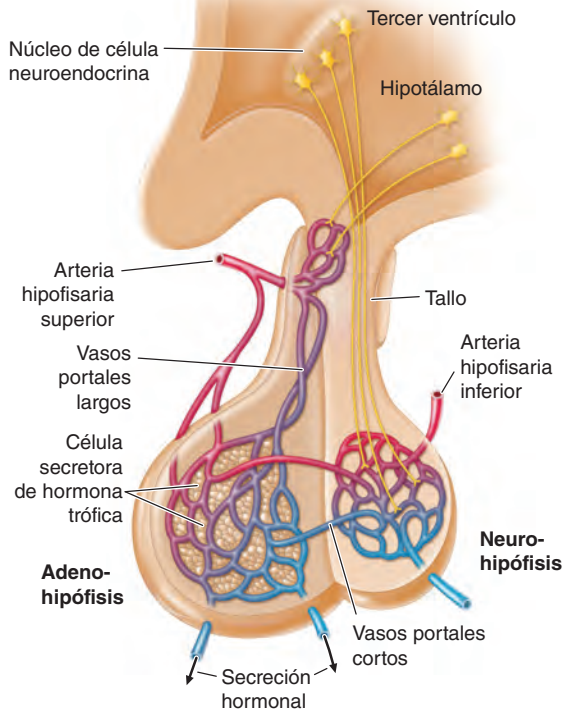


FIGURA 401e-2. Diagrama de la vasculatura hipotalámica-hipofisaria. Los núcleos hipotalámicos producen hormonas que atraviesan el sistema portal y llegan a las células de la adenohipofisis para regular la secreción de las hormonas hipofisarias. Las hormonas de la neurohipofisis proceden de extensiones nerviosas directas.

rales en la base del cráneo. Los receptores hipofisarios de dopamina del tipo 2 (D₂) median la inhibición de la síntesis y secreción de la PRL. La destrucción dirigida (gen desactivado) del receptor D₂ de ratón da por resultado hiperprolactinemia y proliferación de los lactotrofos. Como se describe más adelante, los agonistas de la dopamina desempeñan una función central en el tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos.

La hormona liberadora de tirotrina (TRH, *thyrotropin-releasing hormone*) (pilo Glu-His-Pro-NH₂) es un tripéptido hipotalámico que libera prolactina 15 a 30 min después de inyectarlo por vía intravenosa. No se conoce cuál es la importancia fisiológica de la TRH en la regulación de PRL, ya que, al parecer, su función principal está relacionada con la TSH (cap. 405). El péptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal peptide*) también induce la liberación de prolactina, mientras que los glucocorticoides y la hormona tiroidea inhiben discretamente su secreción.

La concentración sérica de PRL aumenta transitoriamente después del ejercicio, comidas, relaciones sexuales, cirugías menores, anestesia general, daño a la pared torácica, infarto agudo del miocardio y otras formas de estrés agudo. También se elevan de manera significativa (unas 10 veces) durante el embarazo y disminuyen con rapidez en las dos semanas siguientes al parto. Sin embargo, si se inicia la lactancia, la concentración basal de PRL permanece elevada; la succión genera un estímulo reflejo de la concentración de PRL que se mantiene durante 30 a 45 min. La succión

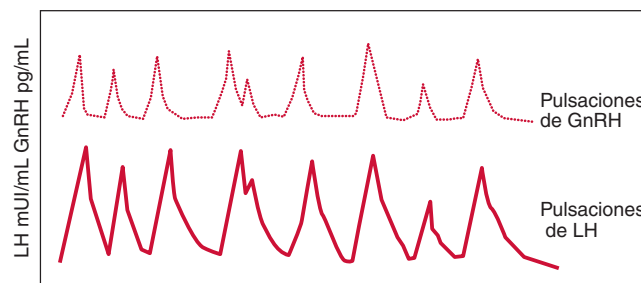


FIGURA 401e-3. La secreción pulsátil de hormona hipotalámica liberadora de gonadotropina (GnRH) induce las pulsaciones de secreción de hormona luteinizante (LH).

mamaria activa las vías nerviosas aferentes en el hipotálamo que inducen la liberación de PRL. Con el tiempo, las respuestas inducidas por la succión disminuyen y la concentración de PRL entre las tomas se normaliza.

Acción El receptor de PRL es un miembro de la familia de receptores citocina de tipo I de la que forman parte los receptores de GH y de interleucina 6 (IL-6). La unión con el ligando produce la dimerización del receptor seguida de una señalización intracelular mediada por la vía de la cinasa Janus (JAK, *Janus kinase*), que estimula la translocación de componentes de la familia de transducción de la señal y activadores de la transcripción (STAT, *signal transduction and activators of transcription*) para activar genes blanco. En la mama, el epitelio lóbulos alveolar prolifera en respuesta a la PRL, lactógenos placentarios, estrógenos, progesterona y factores de crecimiento paracrinos locales, incluido el IGF-I.

La PRL actúa induciendo y manteniendo la producción de leche al mismo tiempo que reduce la función reproductiva e inhibe el deseo sexual. Estas funciones van dirigidas a asegurar el mantenimiento de la lactancia materna y a hacer que no se vea interrumpida por un embarazo. La PRL inhibe la función reproductora al suprimir la secreción de GnRH hipotálamica y de gonadotropinas hipofisarias, así como la alteración de la esteroidogénesis gonadal, tanto en las mujeres como en los varones. En el ovario, la PRL bloquea la foliculogénesis e inhibe la actividad de aromatasa en las células de la granulosa, lo que determina hipoestrogenismo y anovulación. También tiene un efecto luteolítico, acortando o haciendo inadecuada la fase lútea del ciclo menstrual. En los varones, la atenuación de la secreción de LH provoca un descenso en la concentración de testosterona y de la espermatogénesis. Estos cambios hormonales disminuyen la libido y reducen la fertilidad de los pacientes con hiperprolactinemia.

HORMONA DEL CRECIMIENTO

Síntesis La GH es la hormona más abundante de la adenohipófisis y las células somatotrofas secretoras de GH constituyen 50% de la población celular total de la adenohipófisis. Las células mamosomatotrofas, que expresan simultáneamente PRL y GH, se identifican con técnicas inmunohistoquímicas dobles. El desarrollo somatotrofo y la transcripción de GH dependen de la expresión del factor de transcripción nuclear Pit-1 específico de la célula. Cinco genes distintos codifican a la GH y otras proteínas relacionadas. El gen GH hipofisario (*hGH-N*) produce dos cortes distintos que generan una GH de 22 kDa (191 aminoácidos) y otra menos abundante, de 20 kDa, con actividad biológica similar. Las células del sincitiotrofoblasto placentario expresan un gen GH variante (*hGH-V*); distintos miembros del grupo de genes expresan una hormona relacionada, la somatotropina coriónica humana (HCS, *human chorionic somatotropin*).

Secreción La secreción de GH es regulada por factores hipotalámicos y periféricos complejos. La *hormona liberadora de GH* (GHRH, *growth hormone releasing hormone*) es un péptido hipotalámico de 44 aminoácidos que estimula la síntesis y la liberación de GH. La grelina, un péptido octo-noilado derivado de la mucosa gástrica, al igual que los agonistas sintéticos del *GHS-R* induce a la GHRH y también estimula directamente la liberación de GH. La *somatostatina* [factor inhibidor de liberación de somatotropina (SRIF, *somatotropin-release inhibiting factor*)] se sintetiza en el área preóptica medial del hipotálamo e inhibe la secreción de GH. La secreción de GHRH se hace en picos separados que provocan la liberación pulsátil de GH, mientras que el SRIF establece el tono basal de GH. El SRIF también se expresa en muchos tejidos extrahipotalámicos como el SNC, aparato digestivo y páncreas, donde actúa asimismo inhibiendo la secreción hormonal de los islotes. El *IGF-I*, la hormona periférica blanco de la GH, provoca inhibición por retroalimentación; los estrógenos inducen la secreción de GH, mientras que el exceso de glucocorticoides inhibe su liberación.

Los receptores de superficie situados sobre las células somatotrofas regulan la síntesis y la secreción de GH. El receptor de GHRH es un receptor acoplado a la proteína G (GPCR, *G protein-coupled receptor*) que efectúa su función de señalización a través del AMP cíclico. La activación de este receptor estimula la proliferación de las células somatotróficas así como también la producción de la hormona. Las mutaciones inactivadoras del receptor de GHRH producen enanismo evidente. En el hipotálamo y la hipófisis se expresa un receptor definido para la grelina, un secretagogo de la GH derivado de la mucosa gástrica. La somatostatina se une a cinco subtipos distintos de receptor (SSTR1 a SSTR5); los subtipos SSTR2 a SSTR5 suprimen de manera preferencial la secreción de la GH (y de TSH).

La secreción de GH es pulsátil y las concentraciones máximas se alcanzan por la noche, por lo general al comienzo del sueño. La secreción de GH disminuye con la edad, de manera que su producción durante la madurez equivale aproximadamente a 15% de la que existe en la pubertad.

Estos cambios son paralelos a la disminución de la masa muscular magra relacionada con la edad. La secreción de GH es también menor en las personas obesas, aunque la concentración de IGF-I se conserva, lo que indica un cambio del punto de ajuste para el control por retroalimentación. En la hora siguiente al comienzo del sueño profundo y también después del ejercicio, el estrés físico, los traumatismos y durante la septicemia, la concentración de GH asciende. La secreción integrada de GH en 24 h es más alta en las mujeres y también se incrementa con el remplazo estrogénico, lo que podría ser un reflejo del aumento en la resistencia periférica a la GH.

Con los análisis utilizados en la práctica clínica habitual, las mediciones aleatorias de GH no consiguen detectarla en casi 50% de las muestras tomadas durante el día en personas sanas y es indetectable en la mayor parte de individuos obesos y de edad avanzada. Por tanto, las mediciones únicas al azar de GH no permiten distinguir entre los pacientes con deficiencia de GH y las personas sanas.

La secreción de GH depende en gran medida de factores relacionados con la nutrición. Con los nuevos análisis ultrasensibles de quimioluminiscencia, cuya sensibilidad es de 0.002 $\mu\text{g/L}$, puede demostrarse que una carga excesiva de glucosa inhibe la secreción de GH a $<0.7 \mu\text{g/L}$ en la mujer y a $<0.07 \mu\text{g/L}$ en el varón. En la desnutrición crónica y el ayuno prolongado, aumentan la frecuencia de las pulsaciones y la amplitud de los valores máximos. La L-arginina, dopamina, apomorfina (un agonista del receptor de dopamina) y las vías adrenérgicas α , estimulan la secreción de GH. El bloqueo adrenérgico β induce la liberación basal de GH y potencia su liberación por acción de la GHRH y la insulina.

Acción El patrón de secreción de GH puede afectar las reacciones de los tejidos. La mayor pulsatilidad de la hormona observada en los varones en comparación con la secreción relativamente continua de las mujeres podría ser un determinante biológico importante del crecimiento lineal y de la inducción de enzimas hepáticas.

El receptor periférico de GH, una proteína de 70 kDa, tiene homología estructural con la superfamilia citocina/hematopoyética. Un fragmento del dominio extracelular del receptor genera una proteína de unión a la GH (GHBP, *GH binding protein*) soluble, que establece interacciones con la GH en la circulación. El hígado y el cartílago son los órganos con mayor número de receptores de GH. La unión de GH a dímeros preformados de receptores es seguida de la rotación interna y de señales por la vía de JAK/STAT. Las proteínas STAT activadas translocan al núcleo, donde modulan la expresión de los genes blanco regulados por la GH. Los análogos de GH que se unen al receptor pero que no pueden mediar el envío de señales desde el mismo, son antagonistas potentes de la acción de GH. Para el tratamiento de la acromegalia se ha aprobado un antagonista del receptor de GH (pegvisomant).

La GH induce la síntesis proteínica y la retención de nitrógeno y altera la tolerancia a la glucosa, antagonizando la acción de la insulina. También estimula la lipólisis a través del incremento de la concentración de ácidos grasos circulantes, reduciendo la grasa epiloica y favoreciendo la producción de masa corporal magra. La hormona estimula la retención de sodio, potasio y agua, y eleva la concentración sérica de fosfato inorgánico. El crecimiento lineal del hueso se debe a complejas acciones hormonales de los factores de crecimiento, como IGF-I. La GH estimula la diferenciación precondrocítica epifisaria. Estas células precursoras producen IGF-I de forma local, al mismo tiempo que responden a él.

Factores de crecimiento similares a la insulina Aunque la GH ejerce efectos directos en los tejidos efectores, muchas de sus acciones fisiológicas se llevan a cabo de forma indirecta a través de IGF-I, un potente factor de crecimiento y diferenciación. El hígado es el principal productor de IGF-I circulante. En los tejidos periféricos, IGF-I posee acciones paracrinas locales que al parecer dependen y no dependen de GH. Por esta razón, la administración de GH induce la aparición de IGF-I circulante y también estimula la producción local de IGF-I en diversos tejidos.

Tanto el IGF-I como IGF-II se unen con gran afinidad a las proteínas transportadoras de IGF (IGFBP, *IGF-binding proteins*) que regulan la actividad biológica de IGF. La concentración de IGFBP3 depende de la GH y esta proteína actúa como transportador principal del IGF-I circulante. La deficiencia de GH y la desnutrición se acompañan de bajas concentraciones de IGFBP3. La IGFBP1 y la IGFBP2 regulan la acción local de los IGF en los tejidos, pero no se unen en cantidad apreciable al IGF-I circulante.

Las concentraciones séricas de IGF-I dependen en gran medida de distintos factores fisiológicos. Sus niveles aumentan durante la pubertad hasta alcanzar valores máximos a los 16 años, para después declinar en más de 80% durante el proceso de envejecimiento. Las concentraciones de IGF-I son más altas en las mujeres que en los varones. Como la GH es el determinante principal de la síntesis hepática de IGF-I, las alteraciones de su síntesis o de su acción (p. ej., insuficiencia hipofisaria, defecto del receptor

401e-4 de GHRH o defecto del receptor de GH o por bloqueo farmacológico del receptor para GH) provocan el descenso de la concentración de IGF-I. Los estados hipocalcémicos se relacionan con resistencia a la GH y sus concentraciones son bajas en la caquexia, desnutrición y septicemia. En la acromegalia, la concentración de IGF-I es siempre alta y refleja una relación logarítmica lineal con las concentraciones de GH.

FISIOLOGÍA DE IGF-I El IGF-I inyectado (100 µg/kg) induce hipoglucemia y las dosis más bajas mejoran la sensibilidad a la insulina en pacientes con resistencia grave a esta hormona y diabetes. En sujetos caquéticos, la administración de una solución IV de IGF-I (12 µg/kg/h) incrementa la retención de nitrógeno y disminuye la concentración de colesterol. Las inyecciones subcutáneas de IGF-I a largo plazo ejercen un efecto anabólico notable con incremento de la síntesis de proteínas. Aunque se inducen los marcadores de formación ósea, el recambio óseo también puede estimularse con IGF-I. El IGF-I sólo está aprobado para pacientes con síndromes de resistencia a la GH.

Los efectos adversos del IGF-I dependen de la dosis; la sobredosis causa hipoglucemia, hipotensión, retención de líquidos, dolor en la articulación temporomaxilar y aumento de la presión intracraneal, efectos todos reversibles. Se ha informado la ocurrencia de necrosis avascular de la cabeza femoral. El exceso crónico de IGF-I podría dar por resultado manifestaciones de acromegalia.

HORMONA ADRENOCORTICOTRÓFICA (ACTH)

(Véase también el cap. 406)

Síntesis Las células corticotrofas secretoras de ACTH constituyen alrededor de 20% de la población celular hipofisaria. La ACTH (39 aminoácidos) deriva de la proteína precursora POMC (266 aminoácidos), que también genera otros péptidos como la lipotropina β, endorfina β, metencefalina, hormona estimulante de los melanocitos α (MSH, *α-melanocyte-stimulating hormone*) y la proteína del lóbulo medio similar a la corticotropina (CLIP, *corticotropin-like intermediate lobe protein*). Los glucocorticoides ejercen un poderoso efecto supresor sobre el gen POMC, en tanto que hay inducción por acción de CRH, arginina-vasopresina (AVP) y citocinas proinflamatorias, entre ellas IL-6, y el factor inhibidor de la leucemia.

La CRH, péptido hipotalámico de 41 aminoácidos sintetizado en el núcleo paraventricular y en los centros cerebrales superiores, es el principal estimulador de la síntesis y liberación de ACTH. El receptor de CRH es un GPCR que se expresa en las células corticotrofas e induce la transcripción de la proopiomelanocortina.

Secreción La secreción de ACTH es pulsátil y sigue un ritmo circadiano característico, en el que alcanza su punto máximo a las 6:00 horas y un mínimo a media noche. La secreción de glucocorticoides suprarrenales, mediada por la ACTH, sigue un patrón diurno paralelo. El ritmo circadiano de la ACTH depende más de las variaciones de la amplitud de la pulsación secretora que de los cambios de la frecuencia pulsátil. Superpuestos a este ritmo endógeno, el estrés físico y psicológico, el ejercicio, las enfermedades agudas y la hipoglucemia inducida por la insulina incrementan la concentración de ACTH.

La regulación negativa del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA, *hypothalamo-pituitary-adrenal*) mediada por los glucocorticoides es resultado tanto de la supresión de la CRH hipotalámica como de la atenuación directa de la expresión del gen POMC en la hipófisis y de la liberación de ACTH. En contraste, cuando se pierde la inhibición por retroalimentación que realiza el cortisol, como sucede en la insuficiencia suprarrenal primaria, la concentración de ACTH es excesiva.

La inflamación aguda o la septicemia activan el eje HPA a través de las acciones integradas de las citocinas proinflamatorias, toxinas bacterianas y señales nerviosas. La superposición de efectos de las citocinas [factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*), IL-1, 2 y 6 y factor inhibidor de la leucemia] inductoras de la ACTH activan la secreción de CRH y AVP en el hipotálamo, la expresión del gen POMC en la hipófisis y las redes de citocinas hipofisarias paracrinas locales. La consiguiente elevación del cortisol limita la respuesta inflamatoria y confiere protección al hospedero. Al mismo tiempo, la resistencia, mediada por las citocinas, del receptor central de glucocorticoides dificulta la supresión de estas hormonas a través del eje HPA. Así pues, la respuesta neuroendocrina al estrés refleja el resultado neto de la estrecha integración de las acciones de hormonas hipotalámicas, intrahipofisarias y periféricas, así como de señales supeditadas a las citocinas que regulan la secreción del cortisol.

Acción La función principal del eje HPA es conservar la homeostasis de metabolismo y mediar la reacción neuroendocrina al estrés. La ACTH induce esteroidogénesis al conservar la proliferación y la función de las células suprarrenales. El receptor para la ACTH, llamado *receptor 2* de

melanocortina, es un GPCR que induce esteroidogénesis al estimular una cascada de enzimas esteroidogénicas (cap. 406).

GONADOTROPINAS: FSH Y LH

Síntesis y secreción Las células gonadotrofas constituyen alrededor de 10% de las células de la adenohipófisis y producen dos hormonas gonadotropinas, LH y FSH. Al igual que la TSH y la hCG, la LH y la FSH son hormonas glucoproteínicas compuestas por subunidades alfa y beta. La subunidad α es común a todas estas hormonas, mientras las distintas subunidades β, productos de genes distintos, les confieren especificidad.

La síntesis y liberación de gonadotropinas están sometidas a una regulación dinámica, fenómeno especialmente cierto en la mujer que, a lo largo del ciclo menstrual, experimenta una rápida fluctuación de la concentración de los esteroides gonadales. La GnRH hipotalámica es un péptido de 10 aminoácidos que regula la síntesis y secreción tanto de LH como de FSH. La kisspeptina cerebral, un producto del gen *KISS1*, regula la liberación hipotalámica de GnRH. La GnRH se secreta en forma de pulsaciones cada 60 a 120 min que, a su vez, inducen la secreción pulsátil de LH y FSH (fig. 401e-3). El modo pulsátil de liberación de GnRH es esencial para su acción; las pulsaciones preparan la respuesta de las células gonadotrofas, mientras que la exposición continua a la GnRH las desensibiliza. Gracias a ese fenómeno, se utilizan agonistas de GnRH de acción prolongada para inhibir la producción de gonadotropinas en los niños con pubertad precoz y en los pacientes con cáncer de próstata (cap. 115); además se usa en algunos protocolos de inducción de la ovulación para reducir las gonadotropinas endógenas (cap. 412). Los estrógenos controlan la secreción de las gonadotropinas actuando al nivel hipotalámico e hipofisario. La exposición crónica a los estrógenos produce inhibición, mientras que la elevación de sus niveles, como la que tiene lugar durante la oleada preovulatoria, ejerce una retroalimentación positiva que incrementa la frecuencia y la amplitud de las pulsaciones de las gonadotropinas. La progesterona reduce la frecuencia pulsátil de GnRH, pero aumenta las respuestas de las gonadotropinas a esta hormona. En los varones, la testosterona también ejerce una retroalimentación sobre el hipotálamo y la hipófisis que, en parte, refleja su conversión en estrógenos.

Aunque el principal regulador de la secreción de LH y FSH es la GnRH, también los péptidos gonadales inhibina y activina, miembros de la familia del factor transformador del crecimiento (TGF, *transforming growth factor*) beta, regulan la síntesis de FSH en forma independiente. La inhibina suprime selectivamente la síntesis de FSH, mientras que la activina la estimula (cap. 412).

Acción Las hormonas gonadotróficas actúan sobre sus respectivos GPCR expresados en el ovario y el testículo, estimulando el desarrollo y la maduración de las células germinales y la biosíntesis de hormonas esteroideas. En la mujer, la FSH regula el desarrollo del folículo ovárico y estimula la producción de estrógenos por el ovario. La LH interviene en la ovulación y en el mantenimiento del cuerpo lúteo. En el varón, la LH induce la síntesis y secreción de testosterona en las células de Leydig y la FSH estimula el desarrollo de los túbulos seminíferos y regula la espermatogénesis.

HORMONA ESTIMULANTE DE LA TIROIDES (TSH)

Síntesis y secreción Las células tirotrofas secretoras de TSH representan 5% de la población celular de la adenohipófisis. La estructura de la TSH es parecida a la de la LH y FSH, con las que comparte una subunidad α común, aunque contiene una subunidad β específica. La TRH es un tripéptido hipotalámico (piroglutamil histidilprolinamida) que actúa a través de un GPCR, estimulando la secreción y síntesis de TSH y también la secreción de PRL por las células lactotrofas. La TRH estimula la secreción de TSH, mientras que las hormonas tiroideas, dopamina, somatostatina y glucocorticoides la inhiben, contrarrestando la inducción provocada por aquella.

Cuando se elimina la inhibición por retroalimentación negativa de las hormonas tiroideas se induce el crecimiento de las células tirotrofas y la secreción de TSH. De esta manera, las lesiones de la tiroides (incluso la tiroidectomía quirúrgica), el hipotiroidismo provocado por la radiación, la tiroiditis crónica y la exposición prolongada a elementos bociógenos, se acompañan de elevación de los niveles de la TSH. El hipotiroidismo prolongado sin tratamiento induce hiperplasia de las células tirotrofas, con un aumento de tamaño de la hipófisis identificable en la resonancia magnética.

Acción La secreción de TSH es pulsátil, aunque sus variaciones son moderadas en comparación con las de las demás hormonas hipofisarias por la amplitud relativamente baja de las pulsaciones y a la semivida relativamente larga de la TSH. Por tanto, basta una sola medición de la hormona para valorar sus niveles circulantes. La TSH se une a un GPCR existente en las células foliculares de la tiroides, en las que estimula la síntesis y liberación de hormona tiroidea (cap. 405).