

CURSO DE ENDOCRINOLOGIA GENERAL

Héctor Rodríguez Araño y Hernando Gutiérrez de la Roche

PROGRAMA NACIONAL DE FISILOGIA ANIMAL

INSTITUTO COLOMBIANO AGROPECUARIO ICA

DEFINICION

La endocrinología es el estudio de las glándulas de secreción interna, de la composición química y de la naturaleza farmacológica de sus secreciones.

La neuroendocrinología estudia los dos sistemas, el endocrino y el nervioso cuyo funcionamiento asegura una mejor adaptación a los procesos de la vida (crecimiento, metabolismo, reproducción, lactancia, etc.)

HORMONAS.

De acuerdo con la definición dada por Bayliss y Starling, una hormona es una sustancia formada internamente, secretada a la sangre y que afecta órganos o tejidos específicos. Ellos encontraron una sustancia que llamaron secretina procedente de la mucosa del duodeno y secretada en respuesta a la presencia de ácido en dicha parte del intestino. La secretina actúa como mensajero químico y estimula al páncreas para que elabore enzimas pancreáticas.

Los mensajeros químicos se pueden clasificar en la siguiente forma:

1. Hormonas. Compuestos químicos secretados por glándulas endocrinas.

Bogotá, 1975

*Cultivos y reacciones*

2. Neurohormonas. Compuestos químicos secretados por células neurosecretoras. (Oxicitócina-vasopresina).
3. Neurohumores. Compuestos químicos secretados por los terminales de los axones. (acetilcolina).
4. Parahormonas. Compuestos químicos secretados por diferentes células del cuerpo pero que actúan como mensajeros ( $CO_2$ ).
5. Fitohormonas o mensajeros químicos del reino vegetal.
6. Ferhormonas o secreciones externas que sirven para coordinar un grupo de animales o una colonia.

#### MODOS DE ACCION DE LAS HORMONAS.

1. Actúan en diferentes fases de los procesos enzimáticos
2. Alteran la permeabilidad a ciertos metabolitos
3. Pueden actuar directamente sobre los genes para controlar la síntesis de enzimas.

#### TIPICA GLANDULA ENDOCRINA.

Es un pequeño órgano sin conductos al exterior y con una gran vascularidad. Embriológicamente las glándulas endocrinas se derivan de invaginaciones del epitelio, aislándose de este más tarde y por consiguiente secretando en la corriente sanguínea.

Las glándulas endocrinas se derivan de cualquiera de los tres tejidos embrionarios. Ej: Las gónadas y la corteza adrenal, del Mesodermo; la médula adrenal y la pituitaria posterior del Ectodermo y la tiroides, la paratiroides, el páncreas y la pituitaria anterior del Endodermo. El origen embrionario parece determinar la estructura química de la secreción:

Del Mesodermo: Esteroides

Del Endodermo: Proteínas y polipéptidos

Del Ectodermo: Aminas y catecolomínas

El ovario parece ser una excepción puesto que también produce relaxina que es una proteína .

#### MÉTODOS PARA IDENTIFICAR CELULAS ENDOCRINAS.

1. Exámen histológico después de una condición patológica. Ej: Las células acidófilas de la pituitaria anterior aumentan en número y tamaño en casos de acromegalia y disminuyen en caso de enanismo congénito.

2. Causando alguna alteración al suprimir algún compuesto en la dieta  
Ej: Dietas sin  $Ca^{++}$  aumentan la actividad de la paratiroides (comparando histológicamente).

3. Examen histológico durante diferentes estados sexuales: Ej: La castración produce células típicas en la pituitaria. La preñez y la tiroidectomía causan alteraciones en la pituitaria (mayor actividad de las células correspondientes).

4. Uso de tinturas histoquímicas. Ej: PAS tiñe CHO's selectivamente; las glicoproteínas después que los CHO's han sido digeridos con enzimas. Gonadotropos y tirotropos secretan glicoproteínas.

5. Técnicas inmunológicas. Después de obtener el anticuerpo específico, se une químicamente a un compuesto fluorescente y se inyecta en animales de laboratorio. El anticuerpo se une luego a la hormona específica y el examen histológico mostrará fluorescencia en las células que producen la hormona (Unida al complejo anticuerpo-fluorecín).

6. Cultivo de tejidos. Se mantienen tejidos de un órgano en un medio fisiológico y usando los substratos apropiados se analiza el producto después de algún tiempo.

## REGULACION DE LA ACTIVIDAD ENDOCRINA

### 1. REGULACION HUMORAL.

Ciertos metabolitos activan o disminuyen la producción de hormonas. Ej: El  $Ca^{++}$  controla la secreción de calcitonina; la glucosa regula la insulina; la sal regula la hormona antidiurética (ADH); los esteroides de la corteza adrenal y las gónadas regulan la actividad de la pituitaria, con el hipotálamo como intermediario, regulando la secreción de hormonas trópicas.

### 2. REGULACION NERVIOSA.

Regula la secreción de epinefrina y nor-epinefrina de la médula adrenal

### 3. ARCO REFLEJO NEUROENDOCRINO.

Ej: La influencia de la luz en los animales que muestran celos estacionales (en las zonas templadas). La luz estimula el SNC que a su vez estimula el hipotálamo el cual secreta polipéptidos (factores de liberación) a través de axones modificados. Estos van a los capilares que conducen a la pituitaria anterior, produciendo secreción de las hormonas gonodotrópicas que inician el ciclo del estro. Otros ejemplos son: ovulación de conejas (ovulación inducida) y la bajada de la leche.

### ALMACENAMIENTO, SECRECIÓN Y TRANSPORTE

La síntesis de las hormonas ocurre intracelularmente. Solamente la tiroides y la pituitaria posterior almacenan "grandes" cantidades por períodos de tiempo considerables.

Las hormonas son transportados por la corriente sanguínea excepto en pequeños trayectos como por ejemplo del hipotálamo a la pituitaria posterior. Las hormonas se unen a proteínas de la sangre para ser protegidas del hígado y los riñones que las destruyen rápidamente antes de que hayan alcanzado sus objetivos, donde se separan nuevamente para activarse.

### MÉTODOS DE ESTUDIO

1. Removiendo el órgano en estudio y determinando los cambios subsiguientes en el animal. Deficiencias endocrinas se producen por:
  - a) Cirugía: total extirpación de la glándula. Cuando parte del ór-

c) Perfusion de órganos completos. Aislamiento in situ ó remoción de un órgano y mantenimiento del mismo bajo condiciones que semejan el estado natural.

7. Técnicas parabióticas. Unión de dos animales por su sistema vascular.

Las proteínas pasan fácilmente de un animal a otro, a pesar de su diferencia en tamaño. Esta es una técnica mas bien antigua (1860).

Turner (4a. edición) capítulo 1, 2 y 4

W. Ganong. Capítulo 22

Samson. Sección XI. pp. 584 y 585

La hipófisis. pp. 600 - 609

## NEUROSECRECION

### NATURALEZA DE LA CELULA NEUROSECRETORA.

Es un neurón especializado y modificado para llevar a cabo la función secretora pero con la mayoría de las características de un neurón "típico" con dendritas, axones, pericarion, cuerpos de Nissil, etc. y que como cualquier otro neurón, conduce impulsos nerviosos. Evidencia de esto viene principalmente de neuronas gigantes en invertebrados. Estos neuronas, a diferencia de los no secretores, muestran una rata alta de síntesis de proteínas.

#### EL PROCESO DE NEUROSECRECION.

La neurosecreción es un material proteínico sintetizado en el retículo endoplásmico de donde pasa al aparato de Golgi y es liberado a lo largo del axón. Poco se sabe a cerca del transporte de las hormonas así producidas. Solo se sabe que son movidas por el flujo axoplásmico.

Los terminales de estos axones tienen la forma de bulbos que sirven como área de depósito y puntos de liberación.

#### MECANISMOS DE LIBERACION.

Esto puede depender del cambio químico de los fluidos que bañan los terminales de los axones o la liberación puede ser causada por impulsos nerviosos de centros más especializados. Las dos hipótesis tienen algún soporte experimental...

El control de la secreción de las hormonas de la pituitaria anterior es un buen ejemplo de la integración neuroendocrina. Vía el hipotálamo, el cerebro puede controlar y regular la tiroides, la corteza adrenal y las gónadas a través de las hormonas trópicas. Estas glándulas a su vez pueden ejercer influencia en el sistema nervioso, particularmente en el hipotálamo (control sobre un paso anterior de su propia síntesis o autorregulación "Feedback"). La hormona de la tiroides fuera de tener autorregulación sobre el hipotálamo, la tiene también sobre la pituitaria anterior.

Fuera de la autoregulación retroactiva, otras actividades cerebrales son influenciadas por ciertas hormonas. Ej: las hormonas de los ovarios sobre el comportamiento sexual y la prolactina sobre el comportamiento maternal.

Los esteroides de las gónadas ejercen su influencia en la diferenciación sexual del hipotálamo.

Fisher sugirió por primera vez en 1938 la posibilidad de un control neuroendocrino. Su evidencia fue mas que todo histológica y él mostró que los núcleos para-ventricular y supraóptico terminaban principalmente en la pituitaria posterior; él mismo sugirió la posibilidad de que impulsos nerviosos a través de estos mismos neurones controlan la liberación de oxitocina y vasopresina.

Hoy en día se sabe con certeza que estas dos hormonas son sintetizadas en el hipotálamo y almacenadas en la neurohipófisis.

Algunos ejemplos del arco reflejo neuroendocrino son, la ovulación inducida en la coneja y la gata, la fotoperiodicidad en yeguas, ovejas y aves y la liberación de leche de los alvéolos por acción de la oxitocina.

El hipotálamo también regula la secreción de la pituitaria anterior, y probablemente la de la parte intermedia.

No se han demostrado conexiones nerviosas entre el hipotálamo y la pituitaria anterior fuera de algunos nervios vaso-reguladores; así

es que debe haber algún factor químico transportado por la corriente sanguínea. El control nervioso sobre las funciones de las gónadas ha sido sugerido por más de 50 años y en efecto se ha demostrado la existencia de factores de liberación que secretados por el hipotálamo regulan la secreción de gonadotropinas de la pituitaria anterior.

Otras glándulas controladas por el hipotálamo a través de la adenohipófisis son la tiroides y la corteza adrenal.

Hace varios años los doctores Popa y Fielding establecieron la existencia de una conexión vascular entre la eminencia media del hipotálamo y la pituitaria anterior, conocida hoy en día con el nombre de sistema portal hipofisiario, pero ellos la describían como un movimiento de sangre hacia arriba (de la glándula al hipotálamo) hasta que el Dr. Wislocki estableció claramente que la corriente era en dirección a la pituitaria.

Mas tarde el Dr. Harris comprobó la importancia de esta conexión cuando después de haberla cortado, se suspendieron las funciones normales de las glándulas tiroides, corteza adrenal y gónadas. Después de algún tiempo se efectuó una reconexión espontánea y las glándulas antes mencionadas volvieron a su función normal.

Esta reconexión fue posible prevenirla colocando un disco en el sitio de la disección. Al trasplantar la pituitaria se nota degeneración de las glándulas subordinadas pero su reimplante en la silla turca restablece la función normal de dichas glándulas.

Se sabe que existen por lo menos 5 factores de liberación y un factor de inhibición. El primero establecido claramente fue el factor corticotrópico de liberación (FCL) y luego se describieron los siguientes en su orden: factor luteotrópico de liberación (FLL), Factor foli-  
culizante de liberación (FFL), Factor tirotópico de liberación (FTL),  
Factor Somatotrópico de liberación (FSL), y finalmente factor lacto-  
génico inhibitorio (FLI).

Estos factores son secretados en la eminencia media del hipotálamo por axones que no necesariamente tienen el pericarion en dicha región sino en otras regiones del cerebro. Esta secreción se efectúa en el sistema portal hipotalámico - hipofisiario.

## LA GLANDULA PITUITARIA

## ANATOMIA

## I. Adenohipófisis (Pituitaria anterior)

1. Pars Distalis (Lóbulo anterior)
2. Pars Tuberalis (Porción tuberal)
3. Pars Intermedia (Lóbulo medio)

## II. Neurohipófisis (Pituitaria Posterior)

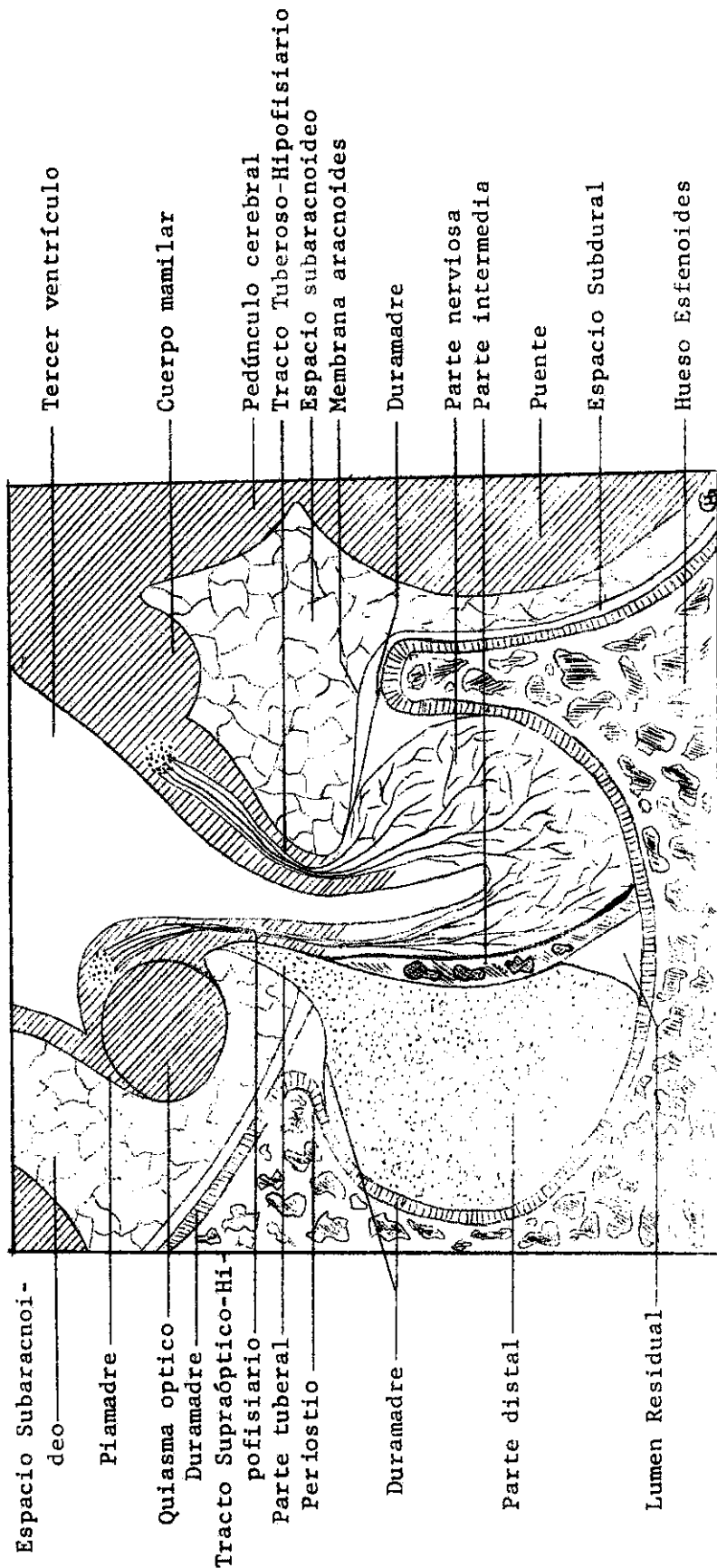
1. Proceso Infundibular
2. Tallo Infundibular
3. Eminencia media del Tuber cinerum

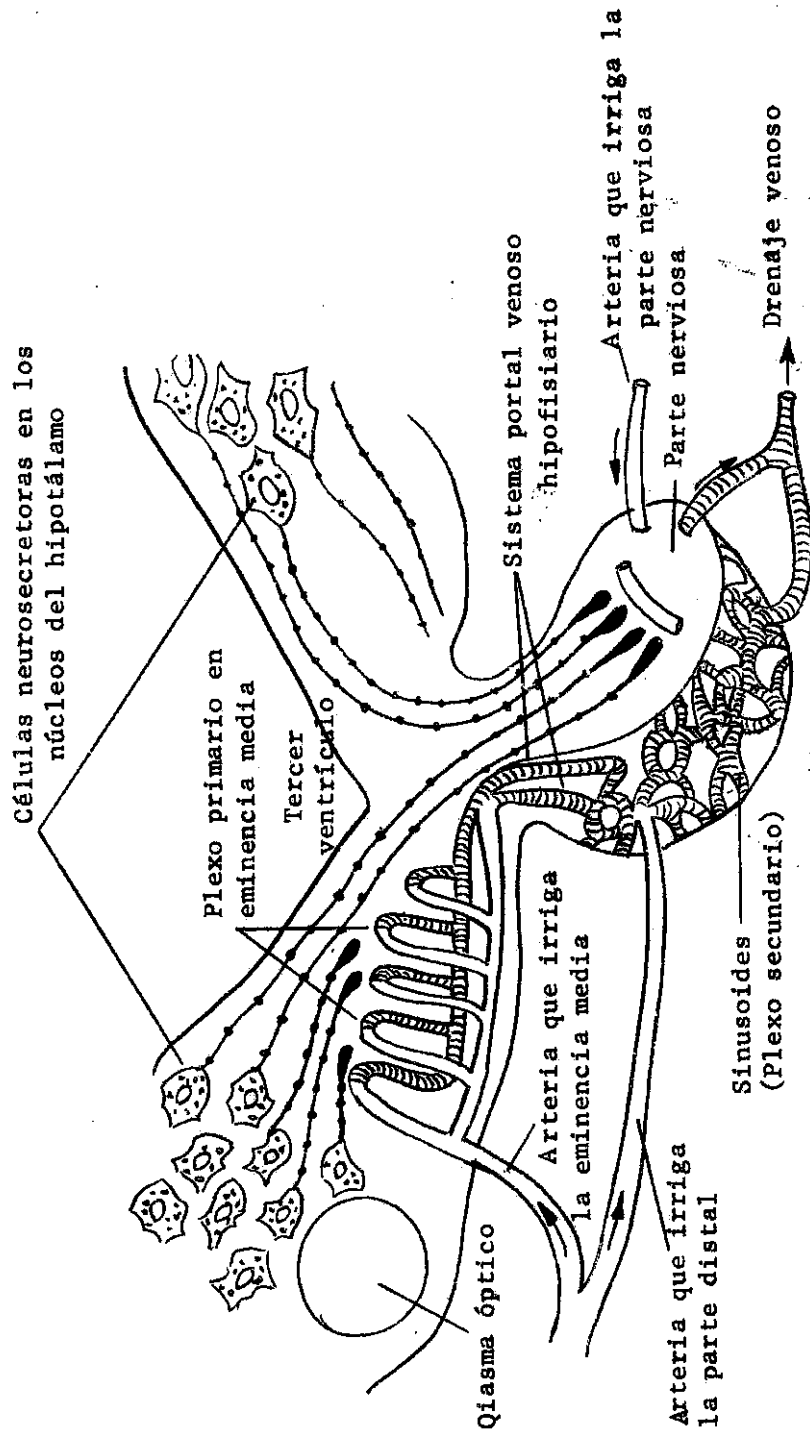
Su tamaño y composición varía y depende de la edad, sexo y función endocrina. La pituitaria femenina es más grande que la masculina. El estado fisiológico tiene una gran influencia sobre la composición de la pituitaria; como por ejemplo, durante la preñez y la lactancia, la glándula posee más de una clase de células que de otras. La castración también produce cambios característicos en las células que secretan gonadotropinas y un agrandamiento general de la pituitaria anterior.

## IRRIGACION SANGUINEA.

La pituitaria recibe sangre de dos fuentes diferentes. Sangre arterial de la arteria superior hipofisiaria, de una rama de la carótida

# HIPOFISIS





anterior y algunas veces de la red admirable. La otra fuente es el sistema portal-hipofisario de la eminencia media del hipotálamo que es recogida en una serie de venas paralelas que pasan a través del tallo en dirección al lóbulo anterior de la hipófisis.

La sangre que alimenta el lóbulo posterior viene de la arteria inferior hipofisaria y por lo tanto es independiente del lóbulo anterior. No existe conexión sanguínea ni nerviosa entre la pituitaria anterior y la pituitaria posterior.

La glándula drena en los senos cavernosos y en algunas venas del hueso esfenoides.

#### INERVACION.

Está limitada principalmente a nervios del sistema autonómico del plexo carótico que terminan dentro del lóbulo anterior, sin función en la liberación de hormonas sino como vasomotor únicamente.

#### HISTOLOGIA.

##### A. Pars Distalis

Inicialmente las células del lóbulo anterior fueron clasificadas en acidófilos, basófilos y cromóforos. Estos tipos fueron identificados en base a su afinidad por tinturas ácidas como la eosina o por tinturas básicas como la hematoxilina, tiñendo rojo o rosado y azul púrpura respectivamente; los cromóforos no toman ningún color.

Con el uso de PAS (tintura de ácido Periódico de Shift) contrate-  
nido con tintura Naranja G., Hierro -PAS y Aldehido y Tionina-PAS, ha  
sido posible distinguir 6 clases diferentes de células.

1. Acidófilos: cuyo granulado tiñe de rojo y que se han identifi-  
cado como secretores de la hormona somatotrófica y de la pro-  
lactina (células alfa).
2. Basófilos: tiñen de azul oscuro, con eosina-azul de metileno  
ó con eosina-hematoxilina (células beta) pero usando tintura  
de Aldehido y Tionina-PAS se pueden subdividir en:
  - a. Beta<sup>1</sup>, células de forma irregular y cuyo granulado tiñe de  
rojo. Estas células secretan ACTH y MSH.
  - b. Beta<sup>2</sup>, células de forma irregular y cuyo granulado tiñe de  
púrpura. Estas células secretan TSH.
  - c. Delta<sup>1</sup>, células de forma redonda y regular y cuyo granulado  
tiñe igual a las beta 2. Estas células secretan LH.
  - d. Delta<sup>2</sup>, estas células tiñen de rojo como las Beta<sup>1</sup>, pero su  
forma es redonda y regular y secretan FSH.
  - e. Beta<sup>3</sup>, de muy escasa granulación que tiñe de púrpura o nó  
tiñe y por esto se les ha dado el nombre de cromóforos. Estas  
parecen ser células primordiales o en estado de descanso.

### B. Pars Tuberalis.

La Pars Tuberalis (o porción tuberal) se compone de pequeñas células cromofóbicas. Esta parte tiene una gran cantidad de actividad gonodotrófica que en la oveja alcanza hasta el 70% del total de la glándula.

### C. Pars Intermedia.

Esta parte varía considerablemente entre las diferentes especies, por ej: en humanos su espesor es de una célula y en otras especies está totalmente ausente. Las células de esta parte son ligeramente basofílicas y poco granuladas.

### D. Pars Nervosa.

Compuesta de células y fibras nerviosas características del SNC.

El tipo de célula más común es el angular llamado 'Pituicito' que es una célula neuroglia sin función secretora. Fuera de esto, el órgano está lleno de fibras nerviosas, con los terminales de los axones en formas diferentes, que transportan oxitocina y vasopresina desde los núcleos hipotalámicos para ser almacenados en la pituitaria posterior.

### EFFECTOS DE LA HIPOFISECTOMIA.

Los efectos de esta operación son muy variados, cosa poco sorprendente si tenemos en cuenta la gran variedad de funciones y de órganos que desde allí se controlan. La hipofisectomía causa una hipofunción

general pero en especial de aquellos órganos directamente influenciados por las hormonas trópicas de la adenohipófisis. Los efectos dependen de la edad a que se practique la operación. En animales jóvenes se retarda el crecimiento y persisten las características de la infancia. El retardo en el crecimiento no es tan marcado en la primera etapa de la vida post-partum, pero se acentúa produciendo enanismo y muchas veces la muerte, debido al poco crecimiento del cráneo con relación al cerebro.

Fuera del retardo en el crecimiento, se nota una atrofia de los órganos subordinados. Por ejemplo, las gónadas regresan paulatinamente por atrofia del epitelio germinal, del tejido intersticial y de los tejidos sexuales accesorios (vesículas germinales, próstata, glándula bulbo-uterina etc.). En la hembra adulta se nota una persistencia anormal del cuerpo lúteo y el ciclo estral es interrumpido.

#### A. Efectos de la hipofisectomía en la preñez y el parto.

El parto en la rata, puede ocurrir normalmente, en ausencia de la pituitaria. Una hipofisectomía 4 o 5 días después de la fertilización, previene la implantación; al 10<sup>o</sup> día causa reabsorción; al 12<sup>o</sup> día prolonga el período de gestación 5 ó 6 días. La razón para ello es que las hormonas de la placenta asumen las funciones de mantenimiento de la preñez.

B. Efecto de la hipofisectomía sobre la tiroides.

La hipofisectomía produce regresión de la tiroides, reducción en su vascularidad y en su actividad, disminución del metabolismo basal, hipoglicemia, reducción en la síntesis del glicógeno y anemia a causa de la deficiencia en la elaboración de células sanguíneas.

C. Efecto de la hipofisectomía sobre la corteza adrenal.

La hipofisectomía causa atrofia de la corteza pero no de la médula adrenal. Las zonas más afectadas son la fasciculada y la reticular que producen glucocorticoides. La zona glomerular que produce aldosterona (un mineralocorticoide) permanece normal.

La hipofisectomía ha sido practicada en humanos para controlar el desarrollo de tumores malignos, particularmente de las glándulas mamarias. La operación produce cambios radicales que se pueden aminorar o prevenir con la administración de extractos pituitarios y de antibióticos. Aún después de la operación, se nota una secreción basal de los órganos subordinados, esenciales para la vida.

## HORMONA DEL CRECIMIENTO (Somatotrofina) STH

Esta fue una de las hormonas primero identificadas con claridad. En 1921, Lang & Evan demostraron que la administración de extractos de pituitaria aumentó el crecimiento en ratas.

Hoy en día se tienen preparaciones bastante puras de esta hormona, provenientes de varias especies. (Ballena, mono, vacuno, cerdos, peces, ovejas y humanos). Su peso molecular varía con la especie y además su actividad es especie-específica.

Vacunos	Ovinos	Ballena	Mono	Hombre
45,000	47,000	39,000	25,400	27,100

Parece que el cobayo no la necesita. La hormona del pez no afecta a la rata, pero los monos responden a la hormona humana y los humanos a extractos de primates solamente. Varios cambios estructurales han ocurrido durante el proceso de la evolución; hormonas de animales altos en el árbol de la evolución, actúan en animales más bajos pero lo contrario no sucede.

### MÉTODOS DE ENSAYO.

Ensayo biológico: Medida del ancho del cartilago epifisial de la tibia. La hormona o material en cuestión se inyecta en ratas de 21 días que más tarde se sacrifican para medir el ancho del cartilago y compararlo con el de animales testigo.

Ensayo inmunológico: Muy usado en ensayos hormonales.

1. Se obtiene una hormona pura
2. Se inyecta en un conejo
3. Mas tarde el conejo desarrolla una gran cantidad de anticuerpos contra la hormona.
4. Una vez se han obtenido los anticuerpos, el suero se puede usar para detectar la cantidad de hormona en cualquier preparación, por el sistema de aglutinación.

Otros métodos:

Aglutinación de glóbulos rojos de la sangre. Cuando estas células son tratadas con ácido tánico, adsorben proteínas. Al exponerlas a la presencia de hormonas (proteínas) estas últimas son adsorbidas. Al agregar anti-cuerpos a la preparación, se obtiene la aglutinación característica.

Un método en uso hoy en día y que fue desarrollado por Yallow Berson, de la U. de St. Louis, consiste en preparar STH con  $I^{131}$  (yodo radioactivo) y agregárselo al respectivo antisuero. Luego se agrega el material que se va a ensayar para STH. La hormona que no es titulada (que no tiene  $I^{131}$ ) compite por el anticuerpo con la hormona radioactiva liberando alguna cantidad de ésta última. Se separa luego el complejo hormona-anticuerpo del resto y se compara con un "standard" previamente existente para establecer la cantidad de hormona presente en el compuesto en cuestión.

## EFECTOS BIOLÓGICOS DE LA STH.

Esta hormona, necesaria para el crecimiento, aumenta la síntesis de proteínas de carbohidratos y de ácidos nucleicos y disminuye los depósitos de grasas. Aumenta también la deposición de cartilago y la secreción de insulina pero antagoniza esta última a nivel periférico.

El aumento en la síntesis de proteína produce una mayor retención de nitrógeno que se debe a un aumento en la masa muscular principalmente.

### A. Síntesis de Proteína.

El efecto de la hormona puede ser una aceleración en la entrada de aminoácidos a la célula (A.Korner.Recent Progress in Hormone Research 21:205, 1965).

La STH actúa probablemente sobre los cromosomas, induciendo un mensaje genético en la forma de m-RNA de vida corta el cual está asociado con la síntesis de proteínas sirviendo como template en los ribosomas.

### B. Deposición de Cartilago:

Usando sulfato radioactivo, se puede incorporar en el condroitin sulfato (precursor del cartilago). La hipofisectomía reduce la incorporación de este compuesto en el cartilago, la que puede ser restablecida administrando STH; sin embargo, este efecto no puede ser demostrado in vitro. La hormona no actúa directamente en el cartilago sino que forma un complejo con un componente del suero sanguíneo llamado "Factor de sulfatación", que produce regeneración del cartilago.

C. Metabolismo de las Grasas:

La hormona del crecimiento o somatotrófica causa movilización de los depósitos de grasas de la periferia del hígado. Esto se asocia a un aumento en el catabolismo de las grasas, una disminución en el cociente de respiración (CR) y un aumento en ketogénesis. Parte de la grasa movilizada es transportada como ácidos grasos no esterificados (AGNE) y el resto en la forma de triglicéridos. La administración de STH a los humanos produce una duplicación del contenido de grasas en el fluido linfático y en la sangre.

D. Metabolismo de los Carbohidratos.

A consecuencia de la hipofisectomía, los niveles de azúcar en la sangre bajan, lo mismo que los de glicógeno en el músculo y en el hígado y aumenta la sensibilidad a la insulina (acción hipoglicémica). La administración de STH a gatos y perros produce hiperglicemia y glicosuria. Si el tratamiento es suficientemente prolongado, en animales parcialmente pancreatectomizados se produce una diabetes permanente debido a la degeneración de los Islotes de Langerhans. La STH tiene una acción mioglicostática (mayor deposición de glicógeno en los músculos que en el hígado).

E. Efecto en el Páncreas.

La STH estimula la liberación de insulina del Páncreas, pero antagoniza su acción en el uso periferal de la glucosa. Es posible que la insulina y/o el nivel de glucosa en la sangre tengan alguna función en

la sangre, tengan alguna función en la liberación de STH.

F. Metabolismo de los minerales.

La hormona somatotrófica tiene alguna función en el control del balance de minerales tales como fósforo, calcio o potasio. La administración de STH a animales experimentales produce un aumento en el contenido de Ca. en la orina.

G. Metabolismo de los Acidos Nucléicos.

Esta hormona produce un aumento en la síntesis de ácidos nucleicos. In vitro, el aumento de un cultivo de tejido de hígado es proporcional a la concentración de la STH agregada.

H. Efecto en la glándula mamaria y en la lactancia.

La STH es esencial en el desarrollo lobular y alveolar junto con prolactina y los esteroides del ovario y de la adrenal. La STH es la única hormona hasta ahora experimentada que aumenta la producción de leche y el porcentaje de grasa.

REGULACION DE LA SECRECION DE STH.

Parece que existe una regulación retroactiva y los mismos niveles de la hormona inhiben su propia síntesis y/o su liberación de la pituitaria anterior, teniendo como intermediario al hipotálamo con su factor de liberación (FL-STH).

Otras hormonas puede que afecten la secreción de la STH. Ej: Los estrógenos en grandes cantidades inhiben su secreción, pero en pequeñas cantidades aumentan la rata de crecimiento, particularmente en rumiantes.

El ayuno largo aumenta la concentración de la hormona en la sangre y las dietas altas en carbohidratos la disminuyen. La insulina estimula su secreción debido a la hipoglicemia producida.

#### BIBLIOGRAFIA.

Ver Glick, Roth, Yallow y Berson en "Recent Progress in Hormone Research" 21:241, 1965. Regulation of Growth Hormone Secretion.

## HORMONA ADRENOCORTICOTROPICA (ACTH)

En 1930 el Dr. P. Smith demostró atrofia de la corteza adrenal a causa de una hipofisectomía. Hoy en día se sabe que esto se debe a la falta de la hormona adrenocorticotropica, ACTH, secretada por las células basófilas de la pituitaria anterior; compuesta por una cadena de 39 aminoácidos y un peso molecular de aproximadamente 4.500. Aun cuando hay alguna diferencia entre especies, parece que son equivalentes en su capacidad para estimular la corteza adrenal y esto no es sorprendente ya que solo se presenta alguna variación entre los aminoácidos de la posición 25 a la 31 y esta porción de la molécula puede ser removida sin afectar la función biológica normal de la hormona. El Dr. Li en Berkeley, California, sintetizó un polipéptido de 19 aminoácidos de una actividad biológica aproximada del 80%. El Dr. Hoffman sintetizó un polipéptido de 24 aminoácidos con actividad de 100%.

### ENSAYOS DE LA ACTH.

- 1) Medida de la pérdida de ácido ascórbico de la corteza adrenal en una rata hipofisectomizada y después de haber sido inyectada intravenosamente con la sustancia problema. Esta parece ser una prueba muy específica y sensible.
- 2) Medida del aumento en peso de la corteza adrenal en ratas hipofisectomizadas a consecuencia de la administración de la ACTH.

- 3) Estímulo de la síntesis de corticoides por el tejido de la corteza adrenal in vitro.
- 4) Ensayo inmunológico (similar al usado con la STH y que es clásico para el ensayo de proteínas).

#### PROPIEDADES BIOLÓGICAS.

La corteza adrenal es el órgano principal sobre el cual actúa la ACTH; repara el tejido cortical de la adrenal en animales hipofisectomizados (HX) y aumenta el tamaño de la corteza adrenal en animales normales. Promueve la producción de corticoesteroides y como consecuencia produce ciertos cambios metabólicos (aumenta el metabolismo basal en animales hipofisectomizados).

La ACTH actúa directamente sobre otros órganos diferentes a la corteza adrenal. Parece que activa una enzima lipolítica de los tejidos y estimula la síntesis de la melanina en algunos animales (pez dorado). Otra actividad relacionada es la dispersión de pigmentos granulares en los melanoforos, produciendo un oscurecimiento de la piel. Esta acción es similar a la de los péptidos producidos por la Pars Intermedia (Hormona Estimuladora de los Melanocitos). La ACTH estimula indirectamente todas aquellas actividades que están bajo el control de los glucocorticoides y de los mineralocorticoides. Este aspecto se verá en detalle más adelante.

#### MECANISMO DE ACCION.

La ACTH parece estimular la síntesis de monofosfato de adenosina (cíclica 3'5') o AMP que activa la fosforilasa, que a su vez activa la síntesis de esteroides.

#### REGULACION DE ACTH.

La hormona es liberada cuando el animal está bajo condiciones de "stress". El nivel de corticoesteroides actúa sobre el hipotálamo en un mecanismo de retróactividad ó "Feed Back", para controlar la producción del factor de liberación correspondiente, el que a su vez actúa sobre los basófilos de la adenohipófisis. Niveles altos de corticoesteroides inhiben la liberación de la ACTH, mientras que niveles bajos la estimulan.

A pesar de que se han preparado extractos bastante purificados, la TSH no ha sido aislada en forma pura. Se sabe sin embargo, que es una glicoproteína que contiene azufre, con un peso molecular calculado entre 10.000 y 30.000. La TSH de origen bovino es efectiva en todas las especies desde peces a primates.

La hipofisectomía produce atrofia de la glándula tiroides y su capacidad secretora se reduce al mínimo. Histológicamente el epitelio glandular se aplanan y el coloide es retenido en los folículos. La incorporación  $I^{131}$  es reducida a niveles muy bajos. La tiroides de animales hipofisectomizados puede volverse a su estado normal, con extractos de pituitaria o con inyección pura de TSH. Teniendo en cuenta que esta hormona actúa principalmente en la tiroides, su administración es regida por la variedad de cambios metabólicos que son producidos por la hormona de la tiroides, (TH).

#### ENSAYOS DE LA TSH.

Los métodos de ensayo más comunes son:

- 1) Procedimientos basados en el aumento en tamaño del epitelio secretor de la tiroides en animales hipofisectomizados.
- 2) Determinación del número de goticas del coloide en las células de la tiroides del cobayo después de haber sido tratado con el material bajo investigación.

- 3) Reducción en el contenido de yodo de la tiroides en pollitos de un día después de administrar la hormona o material problema.
- 4) También se usa la medida de la toma de yodo radioactivo por la tiroides de ratas hipofisectomizadas.

#### EFECTOS BIOLÓGICOS DE LA TSH.

La hormona estimuladora de la tiroides (tirotropina) causa hiperplasia e hipertrofia de las células foliculares de la tiroides y cambia la apariencia histológica del coloide contenido en los folículos. Inyecciones de la hormona causan liberación de tiroxina del folículo y promueven su síntesis, por influencia sobre el sistema enzimático correspondiente.

La tirotropina causa algunos efectos extra-tiroidales tales como aumentar la movilización de grasas y el cociente respiratorio en animales hipofisectomizados. Es posible que cause exoftalmia (protuberancia de los ojos) aumentando el fluido intraocular. Parece ser que este efecto es causado por un factor exoptalámico (FEP) y puede que este sea un precursor de la TSH.

Se ha postulado la existencia de una sustancia con efecto de larga duración que estimula la tiroides (LATS). Su estructura química es diferente a la de la TSH y del FEP. Esto se dedujo de experimentos ensayando la liberación de  $I^{131}$  en 3-5 hrs. Pero si se administra suero de animales hipertiroideos se notaba un retardo de 16-24 horas en la liberación de  $I^{131}$ .

usan para alimentar al recién nacido. Bajo la influencia de la prolactina ocurren ciertos cambios característicos hacia el final del período de incubación que promueven la formación de esta "leche" en la paloma.

Existe evidencia suficiente de que la prolactina inhibe la actividad de las gónadas en las aves, tanto en machos como en hembras. No se sabe si ésta es una acción directa sobre las gónadas o si es a consecuencia de una inhibición en la liberación de gonadotropinas de la pituitaria.

La prolactina promueve la secreción de progesterona del cuerpo lúteo en la rata y en el ratón (efecto luteotrópico). Es posible que la prolactina, en combinación con la gonadotropina coriónica humana, mantenga la secreción del cuerpo lúteo. La hormona lactogénica es necesaria para el mantenimiento de la lactancia pero en animales hipofisectomizados la hormona no tiene efectos lactogénicos, lo que quiere decir que otras hormonas de la pituitaria y en especial la hormona somatotrópica son esenciales para la producción de leche.

#### REGULACION DE LA SECRECION DE PROLACTINA.

Cuando la glándula pituitaria se transplanta a algún sitio diferente, es decir, cuando se interrumpe la conexión entre el hipotálamo y la pituitaria la secreción de prolactina, a diferencia de las otras

hormonas, parece continuar en una forma crónica, estimulando la lactancia y la secreción del cuerpo lúteo. Parece que la prolactina se encuentra bajo una inhibición crónica al nivel hipotalámico por medio de un factor inhibitorio y solo cuando este es suspendido, se produce la secreción de la prolactina.

ésta sea pura. En la ausencia de hormona luteinizadora (hormona que produce la ovulación) el tamaño alcanzado por los ovarios parece ser limitado por el número de folículos que responden y la apariencia de estos folículos pasados de maduración es la de quistes foliculares.

Durante el ciclo normal, el número de folículos que ovulan es constante en cada especie. El aumento de tamaño del folículo durante el ciclo es también constante. Aumentando las dosis exógenas de FSH, el crecimiento individual de los folículos no se acelera pero un mayor número de folículos se maduran. El número, sin embargo, no es proporcional a la dosis. El desarrollo simultáneo de varios folículos es precisamente la base para las superovulaciones inducidas. La administración de FSH a animales jóvenes, precipita la pubertad. Esto posiblemente ocurra con la colaboración de gonadotropinas endógenas tales como la hormona luteinizante (LH).

Los doctores Simpson, Van Wagenen y Carter (1956) demostraron un aumento en los niveles de FSH en la pituitaria durante la fase folicular del ciclo menstrual en monos, e insinuaron que la secreción de la hormona fluctuaba rítmicamente durante el ciclo reproductivo en hembras sexualmente maduras.

#### B. EN EL MACHO.

En machos, la FSH actúa sobre las células espermiogénicas con la misma selectividad notada sobre el tejido germinal del ovario de las hembras.

El crecimiento de los testículos es debido en gran parte a la acción de la FSH que se refleja en el aumento de los tubos seminíferos y en la actividad espermatogénica. Cuando se ha administrado la hormona a roedores jóvenes, se nota un considerable aumento en los testículos pero no una aparición prematura de espermatozoides maduros, de tal manera que una verdadera pubertad no se ha precipitado con el uso de la FSH. Hay cierta evidencia de que la hormona puede ser responsable por la proliferación de espermatogonia y de los espermatoцитos primarios y parece que hay influencia androgénica sobre las últimas etapas de la espermatogénesis, y que la FSH no tiene influencia sobre las células intersticiales o de Leydig y por lo tanto sobre la producción de andrógenos.

#### ENSAYO DE LA FSH.

La habilidad de la FSH para actuar sinérgicamente con la gonadotropina coriónica (HCG) se ha utilizado para desarrollar métodos de bioensayo para la FSH. Estos métodos se basan en el peso de los ovarios de ratas prepúberes que también han sido inyectadas con una cantidad constante y sustancial de la HCG. El restablecimiento de un crecimiento mínimo de los folículos en ratas hipofisectomizadas también ha sido usado.

La actividad de la FSH en un medio acuoso se sabe que es aumentada por una gran variedad de sustancias pero la explicación de este fenómeno es desconocida. Algunos de los factores que pueden colaborar en este fenómeno, como son las sales de zinc y de cobre, solamente demoran la absorción y proveen un nivel más sostenido de la hormona en la sangre.

Trabajando independientemente en 1940 varios investigadores lograron aislar la hormona luteinizante (LH) de pituitarias de ovejas y cerdos. Las dos preparaciones tienen propiedades fisiológicas similares. Pero tienen ciertas diferencias fisicoquímicas y se pueden distinguir por medio de métodos inmunológicos. Es llamada también "Hormona Estimulante de las Células Intersticiales" (ICSS). En 1959, usando sistemas de extracción modificados y separación cromatográfica el Dr. Li logró extraer una fracción con una gran actividad estimuladora de las células intersticiales. Con peso aproximado de 30.000, esta fracción tiene un alto grado de homogeneidad y no muestra evidencia de contaminación con otras hormonas de la pituitaria.

La hormona luteinizante, tal como la hormona estimuladora de los folículos es una glicoproteína. La actividad biológica de la LH es mucho más resistente a las enzimas glicolíticas que la hormona estimuladora de los folículos. Sin embargo su resistencia a enzimas proteolíticas es mucho menor.

Las preparaciones disponibles hoy en día de la hormona luteinizante son mucho más satisfactorias que aquellas de la FSH. Sin embargo, la LH puede tener su actividad biológica en una pequeña porción solamente del complejo protéico.

#### EFFECTOS BIOLÓGICOS DE LA LH.

##### A. EN LA HEMBRA.

Muchos de los estudios, basados en la acción de LH inyectada en hembras maduras, tienen poco valor informativo ya que la participación de las gonadotropinas endógenas fué ignorada completamente. La acción de la LH ha sido estudiada en animales hipofisectomizados en experimentos de larga duración, reparando los ovarios atróficos y sus células intersticiales.

La administración de la LH en animales impúberes intactos no tiene efectos notables en los ovarios. No hay aumento en el peso de las gónadas ni tampoco promueve la secreción de hormonas sexuales. Las células intersticiales aparecen un poco más agrandadas que en animales no tratados y en el ovario aparecen células llamadas pseudo-luteínicas. Por otro lado, el efecto de la hormona luteinizadora, en los ovarios de ratas adultas es evidente macroscópicamente. Ocurre un excesivo número de folículos, muchos de ellos hemorrágicos y una generalización en la luteinización de los folículos aún no abiertos. Hay un aumento general en el tamaño de los ovarios debido a la acción sinérgica con la hormona estimuladora de los folículos.

Ratas impúberes hipofisectomizadas tratadas con FSH responden notablemente a la administración de LH. Debido a la acción sinérgica se aumenta el tamaño de los ovarios y el tamaño del aparato reproductivo en general. Por su puesto, esto último se debe también a la acción de los estrógenos secretados por el ovario estimulado en esta forma.

Las células de la teca en animales tratados con FSH solamente, permanecen atróficas hasta tanto se administre la hormona luteinizante. En ese momento las células toman las características de células secretoras. Este hecho demuestra la importancia de la LH en la producción del 17.  $\beta$  estradiol del ovario. El hecho de que las células de la teca son mantenidas en una condición de estímulo, en que el crecimiento uterino es relativamente permanente, durante las fases foliculares en el ciclo reproductivo, sugieren que la LH es secretada durante esta época. Otros puntos de evidencia similares indican que la LH no solamente es secretada durante cada ciclo estral o menstrual sino que juega un papel predominante en la periodicidad sexual. Desde hace más de treinta años se postuló la idea de que el ciclo estral necesita de las fluctuaciones de la hormona luteinizadora produciendo ovulación y formación del cuerpo lúteo. Esta idea es reforzada por el hecho de que la LH aumenta en la orina durante el tiempo de una ovulación normal en cualquiera de los vertebrados hasta ahora estudiados.

Aun cuando los estudios sobre la capacidad inductora de la ovulación de la hormona son bastante incompletos, no se ignora que preparaciones puras de esta hormona producen la ruptura del folículo y por lo tanto la ovulación. En animales en los cuales la ovulación es inducida por el coito, como en la coneja por ejemplo, se ha establecido claramente que un reflejo neuroendocrino es el responsable de la liberación de la hormona luteinizadora de la pituitaria anterior y unas 10 horas mas tarde se

produce la ovulación. En seguida, 24 horas más o menos después de la ovulación, se inicia la formación del cuerpo lúteo por acción de la misma hormona sobre las células granulosas y probablemente sobre las de la teca también.

Este último punto, respecto al origen del cuerpo amarillo, no está claramente establecido y hay puntos de discrepancia bastante importantes para dudar de la intervención en la teca en la formación del cuerpo amarillo. Esto se verá más adelante al estudiar el ovario.

#### B. EN MACHOS.

El principal efecto de la hormona luteinizadora en el macho es el de promover la maduración, mantenimiento y reparación de las células intersticiales (Leydig) de los testículos, para la producción de las hormonas androgénicas, principalmente la testosterona. Esta acción es claramente demostrada con la inyección de la LH en machos impúberes hipofisectomizados. Después de que se ha obtenido una marcada atrofia testicular en estos animales, las células de Leydig que se han atrofiado completamente, recuperan las características histológicas de una célula activamente secretora. Aun más específica es la recuperación de las vesículas seminales, la próstata y demás órganos sexuales accesorios del macho. Los testículos también aumentan de tamaño debido al aumento del tamaño de los túbulos seminíferos y se nota un pequeño estímulo de la

espermatogénesis. Este último efecto sin embargo, parece ser debido al efecto estimulante de la testosterona, pero puede ser duplicado con la inyección de esta hormona solamente.

En otras palabras el estímulo y mantenimiento normal de los tejidos sexuales en machos hipofisectomizados, a consecuencia de inyecciones de LH, parece ser indirectos y debidos a la acción de los andrógenos ya que estos también se puede conseguir con inyección de testosterona solamente.

#### ACTIVIDAD EXTRAGONADAL.

La posibilidad de que las gonadotropinas tengan un efecto en la corteza adrenal siempre ha atraído la atención de los investigadores, Sin embargo, solamente en el ratón ha sido posible demostrarlo.

La LH tiene una influencia trópica en la llamada Zona X de las glándulas adrenales. Esta zona de células eosinófilicas está presente en la adrenal de ratones recién nacidos, pero desaparece durante la época de la pubertad en machos y durante la primera gestación en hembras. Dichas células se atrofian a causa de la hipofisectomía, así es que parecen depender de la acción trópica de algún factor pituitario. La inyección de extractos ricos en LH tiene un marcado efecto trópico sobre la llamada zona X. Ni la FSH ni la ACTH tienen ninguna acción en este respecto. Estas investigaciones muestran el hecho de que la zona X

reaparece después de la castración de machos post-púberes (en un tiempo cuando la secreción de LH se aumentaba considerablemente).

#### FSH Y LH EN RELACION CON LA SECRECION DE ESTROGENOS.

La relación de la FSH con la secreción de estrógeno por el ovario no ha sido aclarada suficientemente. El conocimiento de esta área es deficiente, principalmente por que ha habido poca oportunidad de estudiar la actividad de la FSH libre de contaminaciones de la LH con la cual existe un gran sinergismo. Actuando con pequenísimas cantidades de LH, las respuestas cuantitativas a la FSH son considerablemente aumentadas y esto puede determinarse por la respuesta en crecimiento en las gónadas de la hembra, pero cuantitativamente la naturaleza de la respuesta es imperceptible. De acuerdo con los conocimientos que se tienen hoy en día, preparaciones puras de FSH no aumentan la secreción de esteroides por el ovario en animales hipofisectomizados y parece que esto es cierto en el macho también. (Es decir, que la hormona estimuladora de los folículos no actúa sola sino que lo hace sinérgicamente con la hormona luteinizadora). Sin embargo, parece estar plenamente demostrado que la FSH juega un papel esencial y posiblemente primario en la producción de estrógenos del ovario, ya que esta hormona prepara el aparato folicular sobre el cual actúa la hormona luteinizadora para que se produzca estrógeno en las células de las tecas en el exterior de los folículos.

#### INTERACCION ENTRE LA FSH Y LA LH.

Se cree que la LH actúa sinérgicamente con la FSH al nivel del ovario para producir un mayor estímulo, que se consigue en base a la suma de dos acciones separadas de estas hormonas. Este efecto se le ha llamado SINERGISMO ó POTENCIACION. Esto es un fenómeno verdaderamente sorprendente puesto que no hay explicación satisfactoria disponible. El principio de potenciación ha sido usado extensivamente para intensificar la inducción artificial de superovulaciones en ovejas y en vacas.

Una interacción entre la FSH y la LH parece operar en el mecanismo de la ovulación. La respuesta ovulatoria a la LH es plenamente conocida y se intensifica cuando actúa en conjunto con la FSH. La hormona estimuladora de los folículos en animales hipofisectomizados promueve el crecimiento y maduración de los mismos pero no produce su ruptura. Por el contrario, el efecto de la LH sobre folículos maduros es la producción de una rápida ovulación o ruptura del folículo. Por otro lado es muy difícil asegurar la acción de la LH como hormona ovulatoria solamente en la ausencia completa de la FSH ya que la LH actúa sobre folículos maduros solamente y esto supone la presencia de alguna cantidad de FSH.

#### ENSAYOS DE LA LH.

Existen varios sistemas para detectar la actividad de la LH, pero ninguno ha sido suficientemente satisfactorio como método cuantitativo.

Los métodos más antiguos se basan en el aumento y luteinización de las células granulosas.

1) Este método consiste en la comparación entre la respuesta cuantitativa del ovario de hembras impúberes inyectadas con la hormona estimuladora de los folículos solamente, en comparación con aquellos animales que reciben hormona estimuladora de los folículos y LH simultáneamente. Un test positivo para LH se manifiesta por el aumento en el peso del ovario y una luteinización extensa de las capas granulosas.

2) Otro método usado para ensayar la existencia de LH en un material problema, es la recuperación de las glándulas accesorias de los machos hipofisectomizados o de machos pre-púberes. La respuesta más sensible conseguida en los tejidos sexuales accesorios se encuentra en la parte central de la próstata. Este ensayo es una medida cualitativa y solamente moderadamente sensitiva. Por otro lado es un efecto indirecto ya que ésta respuesta es mediada por la producción de andrógeno por las células de Leidig estimuladas por la LH.

3) Otro método bastante sensible para la identificación de la hormona luteinizante es la inyección del compuesto problema en unos pájaros africanos del género *esteganura*. La hormona causa regeneración de plumas blancas en la parte ventral de las hembras o en los machos un cambio en el plumaje en respuesta a una simple inyección de la hormona luteinizadora, formándose una barra negra como resultado de deposición de melanina. Este ensayo parece ser específico para la hormona luteini-

zadora de la pituitaria pero la evidencia para esto no es aún definitiva.

4) Uno de los ensayos recientes para la hormona consiste en inyectar LH y medir la disminución en el contenido de ácido ascórbico de los ovarios de ratas pseudo-preñadas. Por supuesto se ha trabajado intensamente en el ensayo inmunológico para la hormona pero aún no se ha conseguido una respuesta positiva y definitiva.

## LA ORINA DE HUMANOS

Gonadotropinas con actividades de la FSH y de la LH pueden ser detectadas en la orina de hombres normales y castrados y en la orina de mujeres en menopausia. Se cree que estos compuestos son producto de secreción de las gonadotropinas pituitarias. Las cantidades de estos compuestos aumentan en la sangre y en la orina de ambos sexos a consecuencia de una gonadectomía y después de la menopausia. Igual que las gonadotropinas pituitarias estos compuestos son glicoproteínas, pero subsiste el viejo problema de si las dos actividades, FSH y LH residen en la misma o en 2 moléculas diferentes.

La gonadotropina coriónica humana y la gonadotropina equina no son de origen pituitario y por lo tanto se verán más adelante.

## GONADOTROPINAS EN LA MENOPAUSIA.

Normalmente, el nivel de gonadotropinas en la sangre es muy bajo por lo cual es necesaria una técnica muy sensible para su determinación, tal como el método radio-inmunológico. Poco antes de la ovulación se nota un aumento en los niveles de FSH y de LH en el plasma. Solamente en humanos castrados o en menopausia, se notan niveles altos de estas dos hormonas. Los niveles de la FSH son más altos en humanos y ovinos castrados pero en la rata la LH es la más alta.

Ultimamente se ha aumentado considerablemente el interés por la gonadotropina humana encontrada en la orina durante la menopausia para

inducir la ovulación. Al compuesto se le llama "Pergonal" y tiene propiedades de FSH y de LH. Este compuesto puede ser el responsable por el aumento en nacimientos múltiples, pues en 20 ó 30% de los casos produce superovulación. La razón por la cual estas hormonas aumentan, es la disminución o receso de actividades de las gónadas, por lo tanto se produce menos (o ningún) estrógeno y progesterona o testosterona y se suprime la inhibición que estas hormonas ejercen normalmente sobre el hipotálamo y la pituitaria.

#### GONADOTROPINAS DEL EMBARAZO.

##### 1) Gonadotropinas de la placenta (HCG)

La primera información sobre estas hormonas se obtuvo cuando se indujo la ovulación en ratas prepúberes con inyecciones de orina o sangre de mujeres embarazadas (1925). Más tarde se le dió el nombre de Gonadotropina Coriónica Humana (HCG) al compuesto responsable del efecto ovulatorio. La hormona es sintetizada en el corión de la placenta y ha sido bastante purificada. Es una glicoproteína con un alto contenido de hexosa-amina y de glucosa-amina y un peso molecular de 100.000. Su concentración aumenta con la desaparición de las células de Larchans que son la fuente de la hormona. Un tumor llamado corioepitelioma, en mujeres, y una condición similar en los testículos de algunos hombres, coinciden con altos niveles de la hormona en la sangre.

El ensayo biológico de la hormona se basa en su capacidad de producir ovulación y espermatogénesis en animales prepúberes.

La HCG aparece en la sangre y en la orina al tiempo de la implantación y por lo tanto se puede detectar de 10 a 20 días después de la fertilización.

#### ENSAYO DE LA HCG.

En un principio se usaban ratas prepúberes en las cuales se inducía ovulación con extractos de orina post-embarazo. Hoy en día es más frecuente el uso de conejas. El otro ensayo comúnmente usado es con sapos en los cuales se induce la eyeción de espermatozoides con inyecciones de la hormona.

Después de su aparición, la HCG aumenta hasta el día 60 después de la última menstruación y se mantiene en su nivel más alto por 2 ó 3 semanas para luego bajar rápidamente. Una pequeñísima cantidad de la hormona se mantiene en la sangre hasta 3 ó 4 días después del parto.

#### PROPIEDADES BIOLÓGICAS.

En varios aspectos la hormona se puede considerar como la LH. En ratas hipofisectomizadas, produce recuperación de las células intersticiales, pero no produce desarrollo de folículos. La hormona sinergiza con la FSH para aumentar tamaño y peso de los ovarios y maduración de folículos. En machos hipofisectomizados produce reparación de las células intersticiales y de los órganos sexuales accesorios y

mantiene los tubos seminíferos; este último efecto parece depender de los andrógenos producidos por las células de Leydig.

## 2) Gonadotropina Equina.

Esta es otra gonadotropina del embarazo conocida comúnmente con el nombre de Suero de Yegua Preñada (PMS) tal como la llamaron sus descubridores, los Drs. Cole y Hart de la Universidad de California en Davis, en 1930 (al tiempo con los Drs, Archeim y Zordek).

La hormona es una glicoproteína aún no purificada, de un peso molecular aproximado de 30.000. Es un compuesto simple que posee ambas actividades, foliculizante y luteinizante. La PMS es producida por el endometrio de la yegua entre la 6a y la 20a semana de la gestación. Su nivel en la sangre es muy alto entre los días 80 y 100 y luego disminuye entre los días 150 y 200 del embarazo.

## EFFECTOS BIOLÓGICOS DE LA PMS.

Como se dijo anteriormente la hormona posee actividad foliculizante y luteinizante. Pequeñas dosis producen desarrollo folicular únicamente, pero dosis mas altas también produce ovulación y formación de cuerpo lúteo.

## USO DE LA GONADOTROPINA EQUINA.

Una extensa investigación se ha llevado a cabo para emplear las gonadotropinas en bien de la industria animal . Ej:

- 1) Inducir desarrollo folicular y ovulación durante épocas de anestro.  
Los resultados hasta ahora no han sido muy halagadores.
- 2) Inducción de superfetación. El Dr. Hammon extirpó el cuerpo lúteo en vacas y enseguida inyectó PMS y obtuvo hasta 6 terneros; sin embargo, esto no se ha usado comercialmente con éxito.
- 3) Superovulación: Para inducir superovulación en hembras genéticamente deseables inseminando luego artificialmente y efectuando transplante de óvulos fertilizados a otras hembras. Este es un campo abierto para la investigación.
- 4) Inducir ovulación en yeguas 48 horas después de pasado el celo.

La pituitaria intermedia es la fuente de una hormona que actúa sobre varias clases de cromatóforos.

Dos tipos generales de la MSH se encuentran en los extractos de la pituitaria intermedia : MSH y  $\beta$ -MSH. La primera ha sido obtenida de la pituitaria de vacunos, ovinos, porcinos y primates. La secuencia de aminoácidos de esta hormona es idéntica a la de los 13 primeros aminoácidos de la ACTH, comenzando por el terminal de nitrógeno. En la beta-MSH se encuentran algunas diferencias entre especies y tiene de 18 a 22 aminoácidos.

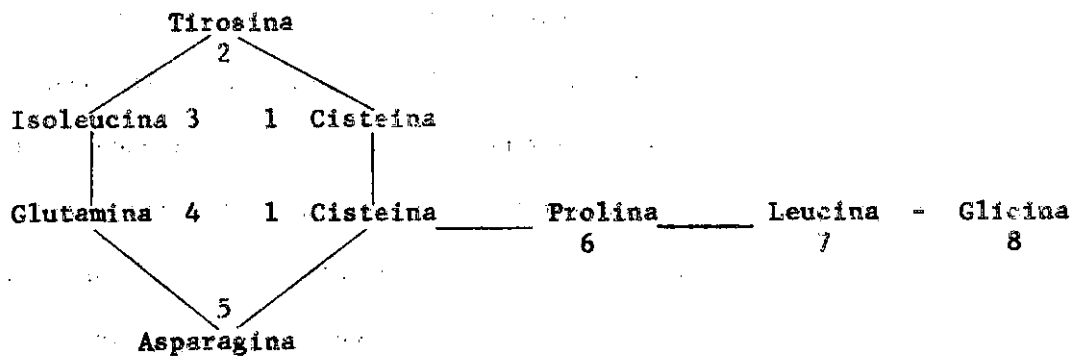
Ambas fracciones han sido sintetizadas y parece que la parte esencial para la dispersión del pigmento de melanina en la célula es un heptapéptido (Met-Glu-His-Phe-Arg-Tri-Gli), idéntico al contenido en la molécula de la ACTH, aún cuando esta última tiene una actividad para dispersar la melanina igual a 1/200 de la actividad de la Alfa-MSH.

La neurohipófisis está íntimamente relacionada con el sistema nervioso central, especialmente si se tiene en cuenta que, (a) el proceso infundibular se origina del tejido nervioso; (b) la glándula permanece unida al hipotálamo por medio del pedúnculo infundibular y (c) con toda seguridad, las dos hormonas, oxitocina y vasopresina se forman en ciertos núcleos del hipotálamo.

QUIMICA DE LAS HORMONAS DE LA NEUROHIPOFISIS.

Todas las secreciones del lóbulo posterior de la pituitaria son octapéptidos, formados por 8 diferentes aminoácidos de los cuales dos son cisteinas unidas por un grupo disulfuro y éstas se cuentan como un solo aminoácido, (cistina). Tres de los aminoácidos están presentes en la forma de amidas. La unión por intermedio del sulfuro forma un anillo de cinco aminoácidos al cual está unida una cadena de 3 aminoácidos. Todas las secreciones de la neurohipófisis cuyas estructuras son conocidas muestran esta misma conformación.

MOLECULA DE OXITOCINA



En las secreciones naturales, de las cuales se pueden encontrar seis principios, pueden ocurrir substituciones en las posiciones 3, 4 y 8 produciendo compuestos con diferentes potencias biológicas.

La oxitocina fue el primer extracto purificado de la pituitaria posterior de vacunos y porcinos, y fue sintetizada en 1953 por du Vigneaud y sus colegas. Poco tiempo después, las estructuras moleculares de las vasopresinas se determinaron y se duplicaron sintéticamente. Todos estos compuestos se pueden resumir bajo dos nombres principales: OXITOCINA que produce contracción de los músculos lisos y VASOPRESINA (ADH) que tiene efecto antidiurético en el riñon para ahorrar agua y efecto vasopresor que posiblemente es farmacológico únicamente.

Existe una considerable sobreposición en las propiedades farmacológicas aún cuando las potencias relativas de cada una pueden ser muy diferentes en los ensayos realizados. La Arginina-vasopresina y la Lisina-vasopresina son principios antidiuréticos en mamíferos pero la arginina-vasopresina tienen esta función en anfibios, reptiles y aves.

La antidiuresis es una adaptación a la vida terrestre y por lo tanto no es sorprendente encontrar que los principios en la pituitaria posterior no tienen efecto en la conservación de agua en peces, aún cuando estos principios pueden promover la pérdida de sodio por el riñon. Se sabe que la oxitocina regula la eyeción de leche y probablemente facilita el parto y el transporte de los espermatozoides en el tracto reproductivo de la hembra en mamíferos. Su función en el macho

es desconocida.

La arginina-vasotocina actúa en aves para estimular las contracciones del oviducto y promover la oviposición, efectos que son esencialmente oxitócicos. Cuando se administra a los mamíferos, la vasotocina tiene un efecto muy potente en la eyección de leche, cosa que no se nota con inyecciones de vasopresina. Parece que durante la evolución en los mamíferos se descartó la vasotocina y apareció una clara separación entre los dos octapéptidos, el uno con funciones en la conservación de agua (vasopresina y hormona antidiurética) y el octapéptido encargado de controlar las contracciones del útero y la eyección de leche. Las hormonas de la pituitaria posterior tienen cinco funciones principales: 1) Contracción del músculo liso del útero. (efecto oxitócico). 2) Contracción de las células mioepiteliales que rodean el alvéolo de la glándula mamaria. (eyección de leche). 3) Acción sobre el riñón para prevenir la pérdida excesiva del agua (efecto antidiurético). 4) Contracción de músculos lisos de las paredes de los vasos sanguíneos (efecto vasopresor) y 5) Regulación y liberación de las hormonas de la adenohipófisis en peces, en los cuales las dos partes de la pituitaria están íntimamente asociadas.

La acción vasopresora es farmacológica en vez de fisiológica ya que se requiere una gran cantidad de la hormona para elevar la presión sanguínea; mucho más de la necesaria para conseguir un efecto antidiurético.

Acción Antidiurética. La evidencia experimental indica que la ADH tiene acción específica sobre ciertas partes de los tubulos renales, especialmente la parte distal y sobre los conductos colectores, produciendo absorción de agua de la cavidad tubular.

En ausencia de ADH, aún cuando algunos iones y alguna cantidad de agua son reabsorbidos, gran cantidad de agua permanece en los túbulos y es excretada. La hormona antidiurética tiene muy poco efecto en la dinámica renal; por consiguiente no afecta la rata de filtración glomerular. La hormona hace que los tubos sean más permeables al agua y el movimiento de ésta es un proceso pasivo, relacionado a la presión osmótica.

En un riñon aislado la hormona puede reducir la rata de orina producida. En la presencia de agua en exceso, la administración de la ADH causa retención de agua. La acción parece ser ejercida sobre las células de los túbulos distales del glomérulo.

Varios estímulos influyen en la secreción de la ADH, por ejemplo, la presión sanguínea estimula su liberación, pues parece que existen ciertos osmoreceptores en el núcleo supraóptico. Cambios en volumen del fluido extracelular como por ejemplo en casos de hemorragia, la ADH es secretada para retener más agua. El dolor produce liberación de la hormona, así como ciertos tipos de trauma, estado emocional, drogas, (morfina, nicotina y barbitúricos). El alcohol inhibe su liberación. Existe una condición patológica conocida como Diabetis inspidus, la cual está relacionada con daños causados en el área del núcleo supraóptico en el

hipotálamo. En esta condición se produce una gran cantidad de orina o poliuria y se ingiere una gran cantidad de agua o polidipasa.

#### EFFECTOS OXITOCICOS.

Los principales efectos de la oxitocina son: la eyección de leche o efecto galactogógico. La oxitocina produce contracción de las células mioepiteliales que rodean el alveolo de la glándula mamaria produciendo en esta forma eyección de leche.

La otra acción directa es en el músculo liso del útero. Esta tiene una gran significancia en el transporte del espermatozoide y al tiempo del parto. Es posible que el estímulo del coito provoque la liberación de oxitocina a través de un reflejo neuroendocino. Se ha observado en algunas ocasiones, especialmente en vacas de leche, que sueltan leche al tiempo del servicio, ya sea monta natural o inseminación artificial. Esto puede coincidir con el estímulo del cuello del útero. La yección de leche y las contracciones uterinas pueden ser producidas por inyecciones de oxitocina. El estímulo del núcleo supra-óptico también aumenta las contracciones uterinas. Algunos investigadores han usado inyecciones de oxitocina cinco minutos después de la inseminación artificial con algunos efectos positivos en la fertilidad. Cuando se acerca la época del parto es posible inducir éste con inyecciones de oxitocina, las cuales inician la labor del parto. Si el útero está dominado por estrógeno, la oxitocina puede inducir contracciones uterinas pero en algunas especies hay cierta tendencia a una inhibición por parte de la progesterona. Sin embargo, removiend

el lóbulo posterior de la pituitaria no interfiere con el parto, pero un daño en el núcleo supraóptico alarga el tiempo de gestación y se puede producir la muerte in-uterus.

Existe cierta evidencia de que hacia la mitad de la gestación los niveles de oxitocina aumentan, aumentando la presión del cuello y disminuyendo la presión intrauterina pero hacia el final, cerca del parto, estos dos efectos cambian y se aumenta la presión intrauterina disminuyendo al tiempo la presión del cuello del útero.

El estímulo del núcleo supraóptico en conejas estrogenizadas aumenta las contracciones del útero. Esta respuesta es similar a la producida con inyecciones de oxitocina.

Se ha observado en el plasma sanguíneo una enzima llamada oxitocinasa capaz de inactivar la oxitocina. Grandes cantidades de esta enzima han sido encontradas en ciertos casos de preñez prolongada.

## LA GLANDULA TIROIDES

La glándula tiroides es una de las más antiguas en la evolución. En humanos pesa unos 20 grs. pero en caso de bocio puede llegar a pesar varias libras. Antiguamente se creía que la glándula no era más que un lubricante de la garganta. En 1956 se le dió el nombre de TIROIDES. Trabajos relacionados con el metabolismo de yodo llevaron a su clarificación y algunas observaciones de que la atrofia de ésta glándula producía una condición patológica, en humanos, conocida con el nombre de CRETINISMO, revelaron una deficiencia tiroidea a temprana edad, que produce individuos anormales y retardados mentales. Shiff descubrió que la condición respondía a tratamiento con yodo. Además de cretinismo y retardo mental, el hipotiroidismo causa mixedema e hiperkeratosis.

En un principio los resultados de investigación sobre ésta glándula, fueron bastante confusos, puesto que al remover la tiroides se removían también las paratiroides, produciendo deficiencia de calcio y sus síntomas. A principios de este siglo se asoció el hipotiroidismo con un bajo metabolismo y se descubrió que los extractos de la glándula suben la rata metabólica. Se encontró que la glándula contiene grandes cantidades de yodo mezclado con una globulina en el coloide. En 1914 el Dr. Jendal fue el primero en cristalizar tiroxina y mas tarde la Dra. Harrington estableció su estructura química.

## ANATOMIA.

La unidad estructural de este tejido, tan ricamente vascularizado, es el FOLICULO, el cual está compuesto de células epiteliales cuboidales o columnares simples, que descansan directamente sobre el tejido conectivo interfolicular. El centro del folículo contiene el COLOIDE, tiroglobulina, el cual está compuesto de glicoproteína y de las secreciones iodadas de las células epiteliales. La apariencia histológica de la glándula varía con el estado de actividad de ella.

El  $I_2$  en el alimento es absorbido del intestino en la forma de  $I^-$ . Este ion es tomado por la glándula tiroides bajo la influencia de la TSH e incorporado en las hormonas Tiroxina ( $T_4$ ) y Triyodotironina ( $T_3$ ). Estas dos hormonas pasan a la sangre por la que son transportadas unidas a una proteína. El riñon y el hígado llevan a cabo la deaminación y deyodización de la hormona. Parte del yodo es excretado en la orina y parte en la bilis, de donde es absorbido nuevamente por el tracto digestivo.

## BIOSINTESIS DE LAS HORMONAS DE LA TIROIDES (TH)

La tiroglobulina es la proteína más importante de la tiroides. Es una glicoproteína yodada y es la forma en que se encuentra la hormona de la tiroides, pero no aparece normalmente en la circulación. Esta glicoproteína es hidrolizada por varias cateptasas dando diferentes clases de aminoácidos yodados: mono y diyodotirosina, mono, di, tri y tetrayodotironina (Tiroxina).

La mono y diyodotirosina no salen del folículo y son rápidamente deiodizadas dentro de las células de la tiroides para ser usadas en nuevas síntesis de tiroglobulina. Este cambio es efectuado por la enzima deiodinasa que actúa sobre la mono y la diyodotironina solamente.

La concentración de  $I_2$  en el plasma sanguíneo es aproximadamente 1.0 gr/100 ml de suero y la de la tiroides es aproximadamente 10 gr/100 grs de tejido dando una porción T/S = 10/1.

La concentración de I en la tiroides puede ser debida a algún sistema de enzimas pero esto no ha sido comprobado. La otra teoría es la intervención de una proteína que se une al yodo y pasa a través de la membrana por un proceso de difusión.

#### TRANSPORTE DE LA TH.

Existen 3 sistemas principales de unión química, por medio de los cuales se lleva a cabo el transporte de la TH.

- a) Globulina unida a la tiroxina TBG.
- b) Pre-albúmina o TBPA
- c) Albúmina del suero

El primer sistema es quizás el más importante. Para llevar a cabo sus efectos, es necesario que la hormona se libere de esa unión.

## EFFECTOS BIOLOGICOS DE LA TH.

### A. METAMORFOSIS

En 1912 se demostró que la administración de extracto crudo de tiroides estimula la metamorfosis en renacuajos; este método es usado como bioensayo de la tiroxina.

### B. CRECIMIENTO

La hormona tiene una gran influencia sobre el crecimiento. En animales tiroidectomizados (TX) se nota disminución en el crecimiento. La administración de tiroxina a animales normales no aumenta el crecimiento.

### C. EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LA TH

La hormona de la tiroides (TH) aumenta el metabolismo en general (consumo de  $O_2$ ). La tiroidectomía baja el metabolismo basal a la mitad de lo normal, mientras que la administración de la hormona lo aumenta hasta un 75% por encima de lo normal. Sin embargo, esto no se ha podido demostrar in vitro. En animales intactos, el efecto de la administración de la hormona de la tiroides no se nota por algún tiempo. A este período se le denomina "período latente", y es causado posiblemente por alguna unión química entre la hormona y una proteína. El período latente para la  $T_3$  es más corto que para la  $T_4$  y la  $T_3$  es 4 veces más activa que la  $T_4$ .

Los estrógenos afectan la unión química de la tiroxina con la proteína transportadora. La administración de estrógenos aumenta la toma de yodo, disminuye la cantidad de tiroxina circulante (aumentando la unión a la proteína o aumentando su metabolismo) y por lo tanto aumenta la secreción de la TSH por falta de "Feed-Back".

#### EFFECTOS DE LA TIROIDECTOMIA.

La tiroidectomía causa el que el sistema óseo permanezca en estado infantil, e impide la osificación de las epífisis. El crecimiento de los dientes se demora, lo mismo que el de los cuernos.

#### MODO DE ACCION DE LA T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub>.

Las hormonas puede que estimulen la síntesis y actividad de varias enzimas oxidativas, un proceso que requiere tiempo y a esto se le ha atribuido el "período latente". En varias ocasiones se ha demostrado que la cantidad de varias enzimas es proporcional a la cantidad de hormona presente en el organismo.

Muchos investigadores han sugerido la posibilidad, de que la hormona aumenta el metabolismo actuando sobre varios pasos del ciclo de Krebb. Como las enzimas del ciclo de Krebb están en las mitocondrias se cree que la hormona aumenta la permeabilidad de la membrana de las mitocondrias. Uno de los conceptos que ha tenido mayor aceptación es el de que la hormona actúa directamente sobre la fosforilización oxidativa.

**ANATOMIA.**

La localización de las glándulas paratiroides varía bastante entre las diferentes especies. En humanos, se encuentran situadas en la superficie posterior y lateral de la tiroides. En algunos vertebrados se encuentran localizadas dentro del mismo tejido de la tiroides y ésta estrecha relación radica en el origen embriónico de ambas glándulas .

La irrigación sanguínea viene generalmente de las arterias inferiores de la tiroides pero también a causa de anastomosis de las arterias superiores de la tiroides. Las venas que salen de la paratiroides se unen a aquellas que drenan la tiroides. En contraste con la rica irrigación sanguínea, la inervación es muy escasa y tal vez con funciones vasomotoras únicamente. Las paratiroides parecen funcionar independientemente del sistema nervioso y de la pituitaria.

La hormona de la paratiroides es un polipéptido de 83 aminoácidos con un peso molecular de 8.500.

**METODOS DE ENSAYO.****1. Efecto Fosfatúrico:**

Al inyectar fósforo radioactivo  $^{32}\text{P}$  a animales paratiroidectomizados (PTX) se puede notar la presencia de este material ( $^{32}\text{P}$ ) en la

orina. Inyecciones de la hormona paratiroides bloquean la reabsorción de P, y aumentan la secreción. Sin embargo, este efecto no es específico.

## 2. Movilización del Calcio

La hormona de las paratiroides, PTH, aumenta la movilización del calcio del hueso y por consiguiente aumenta la concentración del mineral en la sangre. Este efecto se nota unas 18 horas después de la inyección de la sustancia que contiene la PTH.

## METABOLISMO MINERAL.

El calcio y el fósforo son los principales constituyentes del esqueleto, pero además, estos dos elementos tienen muchas funciones importantes. Entre las principales funciones del calcio están: la formación de huesos y dientes; interviene en la coagulación de la sangre; regula la permeabilidad de algunas membranas; es un ion esencial para el mantenimiento de la ritmicidad cardíaca; regula la excitabilidad de los tejidos muscular y nervioso; es necesario para la contracción muscular; juega papel importante en la regulación renal, el desarrollo fetal normal y más tarde en la lactancia.

En aves su importancia es obvia en la formación del huevo. En general, el ion de calcio es necesario para el funcionamiento normal de ciertos sistemas enzimáticos.

## A. CALCIO

La cantidad de calcio absorbido por el tracto digestivo puede variar; por ejemplo: en un medio ácido, las sales del calcio son más solubles y por lo tanto la absorción de  $\text{Ca}^{++}$  aumenta; la vitamina D también juega un papel importante en la absorción. La PTH también puede influenciar la absorción del  $\text{Ca}^{++}$  pero solamente en la presencia de vitamina D. Otros factores que intervienen en este fenómeno son: pH, nivel de  $\text{Ca}^{++}$  en la dieta, y el nivel de proteína. La absorción del  $\text{Ca}^{++}$  se disminuye por excesivo engrasamiento del tracto gastrointestinal, por la presencia de oxalato, que precipita el  $\text{Ca}^{++}$  por exceso de fosfatos en la dieta y por la acción de algunos compuestos tóxicos presentes en ciertas plantas.

La hipercalcemia puede asociarse con uno de los siguientes factores:

- a) Producción en exceso de PTH (hiperparatiroidismo).
- b) Exceso de Vitamina D (hipervitaminosis D)
- c) Alteración del balance ácido-base
- d) Excesiva absorción de calcio en el intestino
- e) Excesiva reabsorción del hueso
- f) Disminución en la formación del hueso
- g) Exceso de  $\text{Ca}^{++}$  unido al suero sanguíneo
- h) Alguna interferencia con la excreción de  $\text{Ca}^{++}$

Cualquiera de estos factores, al actuar en sentido contrario pue-

de causar una hipocalcemia. El calcio se encuentra en la sangre en dos formas principales: Fracción difusible y fracción no difusible. En la primera forma se encuentran sales como el fosfato ( $\text{PO}_4^-$ ) el carbonato ( $\text{CO}_3^-$ ), el citrato y el calcio ionizado ( $\text{Ca}^{++}$ ). Esta última es la fracción fisiológicamente activa. La fracción no difusible se encuentra unida a la globulina y a la albúmina del suero sanguíneo.

La mayoría del calcio se excreta en las heces y una pequeña fracción a través del riñón. La excreción del calcio en la orina depende de varios factores tales como el nivel de calcio en la sangre (un alto nivel aumenta la filtración y disminuye la reabsorción renal). La deficiencia de P y algunos sulfatos aumentan la excreción del calcio. Otros factores menos importantes son: la TH, los glucocorticoides, los mineralocorticoides y la Vitamina D.

#### B. FOSFORO

El ion fosfato se encuentra presente en toda célula del organismo y es esencial en la formación de huesos y dientes. Juega un papel importante en los mecanismos de transferencia de energía en el metabolismo celular. También tiene funciones de "buffer" en la preservación del balance ácido-base. Prácticamente, todo el fósforo inorgánico del suero se encuentra en la forma filtrable. Parte del fósforo en la sangre se encuentra unido a los lípidos y en forma de esteres. En todo el organismo se está llevando a cabo un intercambio de fósforo en forma continua y considerable.

El fósforo, en forma de fosfatos inorgánicos es absorbido por el intestino delgado y esto es facilitado por un medio ácido. En un medio alcalino el fósforo tiende a precipitarse en la forma de fosfatos insolubles tales como el  $(\text{PO}_4)_2 \text{Ca}_3$ . La absorción de fósforo aumenta con dietas bajas en calcio; como la Vitamina D facilita la absorción de Ca, indirectamente facilita la del fósforo. El fósforo absorbido puede ser depositado (o almacenado) en el hueso o en compuestos como los ácidos nucleicos, fosfolípidos, nucleoproteínas y fosfoproteínas. La excreción de fosfato ocurre principalmente a través de los riñones, tanto que cerca de las 2/3 partes del fosfato ingerido aparece en la orina. El riñon es un órgano muy importante en el balance del fósforo. La hiperfosfatemia es una condición característica de una malfunción renal, pues el fosfato continúa siendo absorbido por el intestino y es retenido.

Una dieta deficiente en fósforo puede causar severas malformaciones en el esqueleto y aunque pueda que no haya disminución en el fósforo sanguíneo, los niveles de fósforo son supremamente bajos. A pesar del marcado inbalance, el fósforo en el hígado, el músculo y otros tejidos blandos, permanece a nivel normal. Los requerimientos de los tejidos blandos son suministrados por las reservas del esqueleto, lo que lleva a una osteoporosis progresiva aunque los dientes son poco afectados.

El ion  $\text{PO}_4^=$  es filtrado por glomérulo, reabsorbido de los tubos proximales y secretado nuevamente en los tubos distales sobre los

cuales actúa la PTH, aumentando la secreción. La hormona actúa también inhibiendo la absorción de  $PO_4$  de los tubos proximales. Dicha absorción requiere vitamina D.

#### BIOLOGIA DEL HUESO.

El hueso está formado por una matriz orgánica (proteína) sobre la cual se deposita un fosfato de calcio conocido con el nombre de hidroxapatita, que forma la parte inorgánica del hueso. La parte orgánica es aproximadamente un 30% a 35% del hueso. Existe un equilibrio fisiológico entre el  $Ca^{++}$  y el  $PO_4^-$  y se le denomina el producto de solubilidad o  $Ca^{++} \times PO_4^- = K$ , de tal manera que si uno sube, el otro tiene que bajar.

El tejido óseo se encuentra en un estado de equilibrio dinámico permanente. La reabsorción es causada por células relativamente grandes multinucleadas llamadas OSTEOCLASTOS, que bajo la acción de la PTH, disuelven la hidroxapatita liberando los componentes (Ca y  $PO_4$ ).

#### PROPIEDADES BIOLÓGICAS.

La hormona de la paratiroides actúa principalmente sobre el tejido óseo y sobre el riñón. En el hueso, la hormona promueve la movilización del calcio y fósforo y en el riñón, la excreción de  $PO_4$ . Fuera de esto, hay suficiente evidencia de que la PTH promueve la absorción de calcio del intestino.

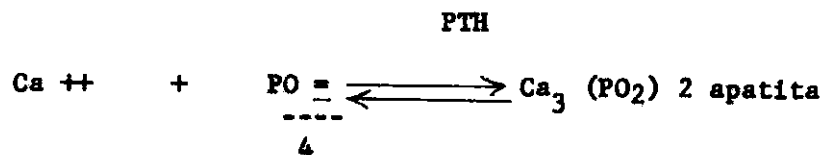
Síntomas de hipoparatiroidismo: 1) Hipocalcemia; 2) Descenso en el citrato de la sangre; 3) Disminución de calcio urinario; 4) Hiperfosfatemia; 5) Hipofosfaturia.

Síntomas de hiperparatiroidismo: 1) Hipercalcemia; 2) Hipofosfatemia; 3) Hiperfosfaturia; 4) Exceso de calcio urinario.

La PTH, al causar un aumento en la excreción de  $PO_4$  por el riñón, causa una elevación en el calcio de la sangre (efecto secundario) para mantener el producto de solubilidad constante ó  $Ca \times PO_4 = K_s$ . Teniendo en cuenta que la solubilidad de los minerales del hueso es controlada por éste producto, al bajar la concentración de  $PO_4$  (a causa de excreción renal), se solubiliza el hueso para liberar  $Ca^{++}$  y restablecer el equilibrio entre los dos iones.

La PTH tiene como sitio de acción los osteoclastos, sobre los cuales obra para que se produzca reabsorción del hueso. Sin embargo, algunos investigadores creen que el sitio principal de acción, de la hormona es la matriz del hueso, depolimerizándola y disolviéndola.

En alguna forma la PTH ejerce su acción, promoviendo la disolución de las sales del hueso, forzando la reacción hacia la izquierda.



El exceso de la hormona o hiperparatiroidismo es la causa de

varias condiciones patológicas tales como enfermedades del riñon y del hueso, a causa de una excesiva reabsorción ósea debilitando el esqueleto (fracturas espontáneas), elevando el calcio de la sangre y produciendo exceso de fosfato de calcio en el riñon, con la consiguiente formación de cálculos renales, el precipitarse dichas sales. Se acusa una fatiga, general, una pérdida de peso, disminución de la actividad muscular y por lo tanto una hipofunción intestinal.

Por otro lado el hipoparatiroidismo produce una disminución en el  $Ca^{++}$  sanguíneo que trae como resultado una tetania general (convulsiones musculares). Varios iones influyen en el equilibrio de  $Ca^{++}$ . Las acciones de los electrolitos en el plasma se resumen así:

$$K = \frac{\boxed{K^+} \quad \boxed{HCO_3^-} \quad \boxed{HPO_4^{=}}}{\boxed{Ca^{++}} \quad \boxed{Mg^{++}} \quad \boxed{H^+}}$$

El caso patológico más común es la "Fiebre de Leche". La cual se trata, administrando extractos de paratiroides, vitamina D, gluconato de calcio u otros compuestos de calcio. La respuesta de la vaca con fiebre de leche a la administración de  $Ca^{++}$  es sorprendentemente rápida. En la fiebre de leche se nota una hipocalcemia (deficiencia de PTH), un aumento en el magnesio sanguíneo y una parálisis general que, si no es rápidamente tratada, provoca la muerte en poco tiempo.

Con base en la teoría que la fiebre de leche podría ser causada por una deficiencia de la paratiroides, el doctor Boda de la Universidad de California en Davis, mantuvo un grupo de vacas preñadas, que habían mostrado una alta incidencia de fiebre de leche, en una dieta baja en Ca y observó una notoria disminución en la incidencia de la condición metabólica. La dieta, baja en Ca, produjo hiperactividad de la paratiroides, aumentando su capacidad para responder a la demanda de calcio después del parto y durante la lactancia. La rata de movilización de  $Ca^{++}$  se aumentó en vacas mantenidas en una dieta baja en el mineral. La administración de Verseno, un compuesto que se une al calcio sanguíneo, indujo hipocalcemia. El regreso de los niveles de calcio a su valor normal es una medida de la respuesta de la paratiroides y vacas en una dieta baja en calcio, respondieron más rápidamente que vacas control en dieta normal.

BIBLIOTECA AGROPECUARIA  
DEL INSTITUTO MEXICANO