



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**Elaboración de una guía rápida y práctica de consulta
para apoyar el diagnóstico de trastornos hormonales**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**LICENCIADO EN BIOQUÍMICA
DIAGNÓSTICA**

P R E S E N T A:

ABRAHAM MARTÍNEZ ALVARADO

ASESOR EXTERNO: Dr. Marcelino Hernández Valencia

**CO-ASESORA INTERNA: M. En C. Ana Laura Vázquez
Martínez**

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Elaboración de una guía rápida y práctica de consulta para apoyar el diagnóstico de trastornos hormonales.

Que presenta el pasante: Abraham Martínez Alvarado

Con número de cuenta: 309253659 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 26 de Noviembre de 2018.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. María Esther Revuelta Miranda	
VOCAL	Dr. Víctor Manuel Zendejas Buitrón	
SECRETARIO	M. en C. Ana Laura Vázquez Martínez	
1er. SUPLENTE	M. en C. Gloria Leticia Arellano Martínez	
2do. SUPLENTE	Q. Karla Paola Hernández Pérez	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

Agradecimientos.

- Primeramente agradezco a Dios por ser mi guía y acompañarme en el transcurso de mi vida, brindándome paciencia y sabiduría para culminar con éxito mis metas propuestas.

- El esfuerzo y las metas alcanzadas, refleja la dedicación y el amor que invierten los padres en sus hijos. Gracias a mis padres son quien soy, orgullosamente y con la cara muy en alto agradezco a Armando Martínez Bermúdez y María Irma Alvarado Manríquez por los valores inculcados y la oportunidad de tener una excelente educación, son mi mayor inspiración, gracias a mis hermanos (Armando y Manuel) que con su apoyo he concluido con mi carrera universitaria.

- Agradezco a mis directores de tesis, Dr. Marcelino y M en C Ana Laura, quienes con su experiencia, conocimiento y motivación me orientaron en este proyecto. Gracias por sus consejos, enseñanzas, apoyo y sobre todo amistad brindada en los momentos más difíciles de mi vida.

- La bendición de tener una pareja implica que en el trascurso de tu vida no estarás solo, esto también implica que habrá una ayuda siempre a tu lado, alguien que se preocupara por ti y siempre querrá lo mejor para ti. Gracias a mi novia Janeth Mondragón Correa por entenderme en todo, por sus consejos y paciencia, gracias a ella porque en todo momento es un apoyo incondicional en mi vida,

- Agradezco infinitamente a mis padres adoptivos Juan González y Reyna Alvarado, por todo su apoyo brindado, por darme tan valiosa oportunidad, por acogerme en su casa y en su familia, gracias por su carisma por sus consejos y todas las facilidades brindadas.

- Agradezco a los todos profesores de mi formación académica que con su sabiduría, conocimiento y apoyo, motivaron a desarrollarme personal y profesionalmente.

- A mis amigos de la mesa, colegas y compañeros con quienes compartí durante la carrera momentos divertidos.

ÍNDICE

	Página.
1.- Introducción.....	01
2.- Objetivos.....	02
2.1.- Objetivo general.....	02
2.2.- Objetivos particulares.....	02
3.- Hipotálamo.....	03
3.1.- Hormonas Inhibidoras.....	03
3.1.1.- Dopamina.....	03
3.1.2.1.- Mecanismo de Acción de la Dopamina.....	04
3.1.2.-Somatostatina.....	06
3.2.- Hormonas Liberadoras.....	07
3.2.1.-Hormona Liberadora de Gonadotropinas.....	08
3.2.1.1.- Estructura de la Hormona GnRH.....	08
3.2.1.2.- Sitio de Producción.....	10
3.2.1.3.- Patrón de Secreción y Vida Media.....	10
3.2.1.4.- Receptores.....	10
3.2.1.5.- Regulación de GnRH.....	11
3.2.2.- Hormona Liberadora de Tirotropina.....	12
3.2.2.1.- Estructura y Sitio de Producción.....	13
3.2.3.- Hormona Liberadora de Corticotropina.....	13
3.2.3.1.- Síntesis y Regulación.....	14
3.2.4.- Hormona Liberadora de Prolactina.....	14
3.2.4.1.- Regulación.....	14
4.- Hormonas Hipofisarias.....	15
4.1.- Secreción... ..	16
4.2.- Acción de las Gonadotropinas en los Ovarios... ..	19
4.3.- Hormona Luteinizante (LH)... ..	20
4.3.1.- Enfermedades en las que se Involucra	20
4.3.2.- Diagnóstico... ..	21
4.3.3.- Valores de Referencia... ..	21
4.3.4.- Medicamentos que Pueden Alterar los Resultados.....	22
4.4.- Hormona Folículo Estimulante (FSH)... ..	22
4.4.1.- Enfermedades en las que se involucra... ..	22
4.4.2.- Diagnóstico.....	23
4.4.3.- Valores de Referencia.....	23

4.5.- Prolactina.....	24
4.5.1.- Función.....	24
4.5.2.- Enfermedades en las que se Involucra.....	25
4.5.3.- Diagnóstico.....	26
4.5.4.- Valores de Referencia.....	26
4.6.- Hormona Adrenocorticotropa.....	27
4.6.1.- Enfermedades en las que se involucra.....	27
4.6.2.- Diagnóstico.....	28
4.6.3.- Valores de Referencia.....	29
4.6.4.- Diagnóstico Diferencial.....	29
4.6.4.- Variables Analíticas.....	29
4.6.4.1.- Variables por Drogas.....	30
5.- Hormonas Tiroideas.....	31
5.1.- Hormona Estimulante de Tiroides (TSH).....	35
5.2.- Hormona Tiroxina (T4).....	35
5.3.- Hormona Triyodotironina (T3).....	35
5.4.- Tiroxina Libre (T4L).....	36
5.5.- Triyodotironina Libre (T3L).....	36
5.5.1.- Anticuerpos Anti tiroideo Peroxidasa (ATPO).....	36
5.5.2.- Anticuerpos Anti tiroglobulina (ATG).....	36
5.6.- Tiroglobulina	36
5.7.- Historia.....	37
5.8.- Enfermedades en las que se involucran.....	38
5.9.- Diagnóstico.....	39
5.10.- Valores de Referencia.....	39
6.- Hormonas Ováricas.....	40
6.1.- Estrógenos.....	40
6.1.1.- Enfermedades en las que se involucra.....	42
6.1.2.- Diagnóstico.....	43
6.1.3.- Valores de Referencia.	43
6.1.3.1.- Estradiol.....	43
6.1.3.2.- Estrógenos Totales.....	43
6.2.- Progesterona.....	44
6.2.1.- Historia.....	45
6.2.2.- Enfermedades en las que se involucra.....	45
6.2.3.- Valores de Referencia.....	46
6.3.- Hormona Inhibina.....	48
6.3.1.- Otras Aplicaciones.....	49
6.3.2.- Diagnóstico.....	49
6.3.4.- Valores de referencia e interpretación.....	49

6.4.-Folostatina.....	50
6.5.- Hormona Antimulleriana.....	51
6.5.1.- Funciones.....	51
6.5.2.- Enfermedades en las que se involucra.....	52
6.5.3.- Diagnóstico.	53
6.5.4.- Valores de Referencia.....	53
6.5.5.- interpretación.....	54
6.6.- Hormona Dehidroepiandrosterona (DHEA).....	55
6.6.1.- Enfermedades en las que se involucra.....	55
6.6.2.- Diagnóstico.....	56
6.6.3.- Valores de Referencia.....	57
6.6.3.1.- Interpretación.	58
7.- Hormonas Testiculares.....	59
7.1.- Testosterona.....	59
7.1.1.- Estructura.....	59
7.2.- Enfermedades en las que se involucra.....	61
7.3.- Diagnóstico.....	62
7.4.- Valores de Referencia.....	62
7.4.1.- Interpretación.....	62
8.- Hormonas Suprarrenales.....	63
8.1.- Cortisol.....	63
8.1.1.- Producción y Secreción.....	64
8.1.2.- Funciones.....	64
8.1.3.- Enfermedades en las que se involucra.....	65
8.1.3.1.- Respuesta al Estrés.....	66
8.1.3.2.- Otras Afecciones.....	66
8.1.4.- Diagnóstico.....	66
8.1.5.- Valores de Referencia.....	66
8.1.5.1.- Interpretación.	67
8.2.- Aldosterona.....	68
8.2.1.- Función.	69
8.2.2.- Enfermedades en las que se involucra.....	70
8.2.3.- Diagnóstico.....	70
8.2.4.- Valores de Referencia.....	70
8.2.4.1.- Interpretación.....	70
9.- Hormonas del Metabolismo Óseo.....	71
9.1.- Osteocalcina.....	73
9.1.1.- Historia.....	74
9.1.2.- Enfermedades en las que se involucra.....	75

9.1.3.- Diagnóstico.....	75
9.1.4.- Valores de Referencia.....	75
9.1.4.1.- Interpretación.....	76
9.2.- Osteonectina.....	76
9.3.- Osteopontina.....	77
9.3.1.- Enfermedades en las que se involucra.....	78
9.3.2.- Diagnóstico.....	78
9.3.3.- Valores de Referencia.....	78
10.- Hormonas del Tejido Adiposo.....	79
10.1.- Leptina... ..	80
10.1.1.- Síntesis y Secreción.....	80
10.1.2.- Receptores.....	80
10.2.- Adiponectina.....	82
10.2.1.- Funciones... ..	83
10.3.- Resistina.....	83
10.3.1.- Síntesis.....	84
10.3.2.- Acción.....	84
10.4.- Diagnóstico.....	84
10.5.- Valores de Referencia.....	85
10.5.1.- Leptina.....	85
10.5.2.- Adiponectina.....	85
10.6.- Irisina.....	85
10.6.1.- Funciones... ..	87
10.6.2.- Diagnóstico.....	88
11.- Hormonas Gastrointestinales.....	89
11.1.- Secretina.....	90
11.2.- Gastrina.....	91
11.2.1.- Enfermedades en las que se involucra.....	91
11.2.2.- Diagnóstico.....	92
11.2.3.- Valores de Referencia.....	92
11.3.- Adiponectina.....	92
11.3.1.- Adiponectina y Obesidad.....	93
11.3.2.- Diagnóstico.....	93
11.3.3.- Valores de Referencia.....	93
11.4.- Ghrelina.	93
11.4.1.- Diagnóstico.....	94
11.4.2.- Valores de Referencia.....	94
11.5.- Irisina.....	95
11.5.1.- Diagnóstico.....	96
11.5.2.- Valores de Referencia.....	96

11.6.- Somatomedina...	96
11.6.1.- Diagnóstico.....	97
11.6.2.- Valores de Referencia...	97
11.6.3.- Interpretación.....	98
11.7.- Somatostatina.	98
11.7.1.- Diagnóstico.....	99
11.7.2.- Valores de Referencia.....	99
11.8.- Leptina... ..	99
11.8.1.- Diagnóstico.....	100
11.8.2.- Valores de Referencia.....	100
11.9.- Péptido YY.101	
11.10.- Colecistocinina-Pancreozimina.....	102
11.11.- Péptido Inhibidor Gástrico.....	103
11.12.- Péptido Intestinal Vasoactivo.....	103
11.13.- Motilina... ..	103
11.14.- Bombesina.....	105
11.15.- Otras Hormonas Gastrointestinales...	106
12.- Hormonas Pancreáticas.....	107
12.1.- Insulina.....	113
12.2.- Glucagón.....	114
12.3.- Somatostatina.....	115
12.4.- Historia.....	116
12.5.- Enfermedades en las que se Involucra.....	117
12.6.- Diagnóstico.....	117
12.7.- Valores de Referencia.....	117
13.- Catecolaminas.....	118
13.1.- Catecolaminas de Interés Clínico.....	119
13.2.- Historia.....	121
13.3.- Enfermedades en las que se Involucran.....	121
13.4.- Diagnóstico... ..	121
13.5.- Valores de Referencia	122
14.- Conclusiones.....	123
15.- Anexo: Técnicas de Diagnóstico.....	124
15.1.- Radioinmunoanálisis.....	124
15.1.1.- Fundamento.....	124
15.2.- Ensayo por Inmunoadsorción Ligado a Enzima (ELISA).....	126
15.2.1.- Fases... ..	126
15.2.2.- Tipos.....	127

15.3.- Quimioluminiscencia.....	129
15.3.1.- Fundamento.....	129
15.3.2.- Mecanismos de las Reacciones.....	130
15.3.3.- Factores que Influyen.....	131
16.- Referencias Bibliográficas.....	132

Índice de imágenes

	Pagina
Imagen 3.1 Biosíntesis de la dopamina.....	05
Imagen 3.2.- Ciclo del ovario relacionado con la generación de hormona hipotalámica.....	09
Imagen 3.3.- Mecanismo de acción de la GnRH.....	12
Imagen 4.1 Datos comparativos de las hormonas FSH Y LH.....	15
Imagen 4.2.- Representación tridimensional de gonadotropinas.....	16
Imagen 4.3 Mecanismo de unión de las hormonas Gonadotropinas con su receptor.....	19
Imagen 4.4.- La estimulación mamaria induce el aumento de prolactina sérica.....	25
Imagen 5.1.- Representación del eje hipófisis-tiroides.....	32
Imagen 5.2.- Mecanismo clásico de producción de hormonas tiroideas.....	35
Imagen 6.1.- Mecanismo de biosíntesis de los estrógenos.....	42
Imagen 6.2.- Representación del mecanismo de síntesis de la progesterona.....	45
Imagen 6.5.- Representación gráfica de los complejos de Inhibina A y B.....	49
Imagen 6.6.- Acción antagonista de la folistatina sobre la activina.....	52
Imagen 6.7.- Representación química de la prohormona DHEA.....	56
Imagen 7.1.- Representación de la esteroidogénesis humana.....	61
Imagen 8.1.- Representación de la estructura química del cortisol.....	64
Imagen 8.2.- Principales funciones del cortisol en el cuerpo humano.....	66
Imagen 8.3.- Representación química de la hormona aldosterona.....	69
Imagen 9.1.- Representación esquemática de las células asociadas con el hueso.....	74
Imagen 9.2.- Representación tridimensional de la hormona osteocalcina.....	75
Imagen 9.3.- Representación tridimensional de la hormona.....	78
Imagen 9.4.- Representación tridimensional de la hormona osteopontina.....	79
Imagen 10.1.- Representación de las principales funciones de la hormona Leptina.....	82
Imagen 10.2.- Mecanismo de acción de la hormona Leptina.....	83
Imagen 10.3.- Mecanismo de acción de la Adiponectina.....	84
Imagen 10.4.- Representación gráfica de la acción de la hormona Irisina.....	87
Imagen 10.5.- Representación gráfica del mecanismo de acción de la Irisina.....	88
Imagen 11.2.- Representación de las principales funciones de la hormona secretina.....	91
Imagen 11.3.- Regulación de la secreción de gastrina y sus funciones.....	92

Imagen 11.4.- Mecanismo de acción de la hormona Ghrelina, así como sus funciones.....	95
Imagen 11.5.- Valores de referencia reportados para la Hormona Ghrelina.....	95
Imagen 11.6.- Mecanismo de acción de la hormona Irisina.....	96
Imagen 11.7.- Representación tridimensional de la hormona Somatomedina.....	97
Imagen 11.8.- Representación del mecanismo de acción de la hormona Leptina.....	101
Imagen 11.9.- Mecanismo de acción del Péptido YY.....	102
Imagen 11.10.- Estructura tridimensional del Péptido YY.....	103
Imagen 11.11.- Representación tridimensional de la hormona CCK.....	103
Imagen 11.12.- Representación tridimensional del péptido inhibidor gástrico.....	104
Imagen 11.13.- Representación tridimensional del péptido intestinal vasoactivo.....	105
Imagen 11.14.- Representación tridimensional de la Motilina.....	106
Imagen 11.15.- Representación tridimensional de la Bombesina.....	107
Imagen 12.1.- Representación anatómica del páncreas humano.....	108
Imagen 12.2.- Mecanismo de acción de la hormona Glucagón.....	112
Imagen 12.3.- Representación tridimensional de la hormona insulina.....	114
Imagen 12.4.- Representación tridimensional de la hormona glucagón.....	115
Imagen 12.5.- Representación tridimensional de la hormona Somatostatina.....	116
Imagen 12.5.- Resumen de las hormonas pancreáticas su origen y su acción.....	117
Imagen 13.1.- Estructuras químicas de las hormonas catecolaminas.....	121
Imagen 15.1.- Esquema del principio general de radioinmunoensayo para medir hormonas.....	125
Imagen 15.2.- Esquemización de los pasos que sigue la técnica ELISA.....	128
Imagen 15.3.- Esquemas representativos de los tipos más comunes de ELISA.....	129
Imagen 15.4.- Tipos de reacciones en QL.....	131

Índice de tablas

	Pagina
Tabla 3.1.- Hormonas de regulación hipotalámica.....	08
Tabla 4.1.- Valores de referencia reportados para la hormona LH.....	21
Tabla 4.2.- Valores de referencia reportados para FSH.....	23
Tabla 4.3.- Valores de referencia reportados para la hormona Prolactina.....	27
Tabla 4.4.- Valores de referencia reportados para la hormona Adrenocorticotropa.....	30
Tabla 4.5.- Relación de los valores elevados y disminuidos de las hormonas Cortisol y ACTH.....	31
Tabla 5.1.- valores de referencia e interpretación del perfil tiroideo.....	40
Tabla 6.1.- Valores de referencia reportados para estradiol.....	44
Tabla 6.2.- Valores de referencia reportados para estrógenos.....	44
Tabla 6.3.- Valores de referencia reportados para progesterona	47
Tabla 6.4.- Valores de referencia reportados para progesterona durante el embarazo	48
Tabla 6.5.- Subunidades formadoras de los dos complejos de inhibina.....	49
Tabla 6.6.- Valores de referencia para la AMH por intervalos de edad.....	55
Tabla 6.7.- Valores de referencia, en mujeres, reportados para la hormona DHEA.....	58
Tabla 6.8.- Valores de referencia, en hombres, reportados para la hormona.....	58
Tabla 7.1 Valores de referencia para la hormona testosterona.....	63
Tabla 9.1.- Valores de referencia reportados para la hormona osteocalcina.....	77
Tabla 11.1.- Valores de referencia reportados para la hormona	98
Tabla 11.2.- Valores de referencia reportados para la hormona Leptina.....	101
Tabla 12.1.- Factores moduladores de la secreción de insulina.....	110
Tabla 12.2.- Factores moduladores de la secreción de glucagón.....	111
Tabla 12.3.- Factores moduladores de secreción de la hormona somatostatina.....	113
Tabla 12.4.- Valores de referencia reportados para las hormonas pancreáticas.....	118

Índice de graficas

	Pagina
Grafica 6.1.- Niveles de progesterona durante el ciclo menstrual	47
Grafica 6.2.- Niveles de progesterona a lo largo de la gestación.....	48
Gráfica 6.3.- Valores de referencia reportados para la AMH por intervalos de edad.....	54
Grafica 8.1.- Representación de los niveles de Cortisol a lo largo del día.....	68

Abreviaturas

Ac = Anticuerpos

ACTH = Hormona Adrenocorticotropa

AMH = Hormona Antimulleriana

ATG = Anticuerpos Anti Tiroglobulina

ATPO = Anticuerpos Anti Tiroideo Peroxidasas

CCK = Colecistocinina Pancreozimina

CG = Coriogonadotropina

CRF = Factor Estimulante de Corticotropina

CRH = Hormona Liberadora de Corticotropina

CRH = Hormona Liberadora de Corticotropina

DA = Dopamina

DHEA = Dehidroepiandrosterona

E1 = Estrona

E2 = Estradiol

E3 = Estriol

ELISA = Ensayo por Inmunoabsorción Ligado Enzimas

FSH = Hormona Folículo Estimulante

GIP = Péptido Inhibidor Gástrico

GnRH = Hormona Liberadora de Gonadotropina

HT = Hormonas Tiroideas

IRMA = Immuno Radiometric Assay

LH = Hormona Luteinizante

PCR = Reacción en Cadena de la Polimerasa

PTH = Hormona Paratiroidea

QL = Quimioluminiscencia

RIA = Radio Inmuno Análisis

SNC = Sistema Nervioso Central

SOP = Síndrome de Ovario Poliquístico

T3 = Tiroxina

T4 = Triyodotironina

TG = Tiroglobulina

TRH = Hormona Liberadora de Tirotropina

TSH = Hormona Estimulante de la Tiroides

TSH = Hormona Estimulante de Tiroides

VIP = Péptido Inhibidor Vasoactivo.

VTA = Área Tegmental Ventral

1.- INTRODUCCIÓN.

Las guías rápidas de consulta son un conjunto de complementos de un tema específico, el cual conforma un conjunto didáctico ya que contiene información actualizada, sintetizada y especializada haciendo uso de tablas, esquemas, imágenes y definiciones. La guía rápida tiene una serie de rubros que facilitan el manejo de la basta información en cuanto al tema de trastornos hormonales (Ramos, 2010).

El diagnóstico clínico requiere tener en cuenta los dos aspectos de la lógica, es decir, el análisis y la síntesis, utilizando diversas herramientas como la anamnesis, la historia clínica, exploración física y exploraciones complementarias. El diagnóstico médico se establece a partir de síntomas, signos y los hallazgos de exploraciones complementarias, que determinan la enfermedad que padece una persona. Generalmente una enfermedad no está relacionada de una forma biunívoca con un síntoma, es decir, un síntoma no es exclusivo de una enfermedad. Cada síntoma o hallazgo en una exploración presenta una probabilidad de aparición en cada enfermedad (Ecured, 2015).

La investigación clínica se ha incrementado de forma explosiva y esta profusión de información se acompaña de notables dificultades para localizar, de forma eficaz y rápida, aquella que se necesita. Es necesario disponer de sistemas capaces de ordenarla, para lo que se ha desarrollado esta guía de consulta, consistente y trasparente, que permite sopesar y sintetizar la evidencia resultante de múltiples estudios (García, 2015).

Esta guía pretende ser principalmente una de las herramientas más utilizadas por los profesionales de la salud para auxiliarse en el establecimiento de un diagnóstico. Las pruebas de laboratorio son un tipo de exploración complementaria, las solicita un médico al laboratorio clínico para confirmar o descartar un diagnóstico. Forma parte del proceso de atención al paciente. Se apoya en el estudio de distintas muestras biológicas mediante su análisis en laboratorio y brinda un resultado objetivo, que puede ser cuantitativo (un número) o cualitativo (positivo o negativo) (MedlinePlus, 2015).

Un campo muy amplio dentro del diagnóstico médico son los trastornos hormonales. Las hormonas son elementos químicos elaborados por el organismo a través de las llamadas glándulas endocrinas que están repartidas por el cuerpo. Las hormonas tienen una función reguladora del equilibrio orgánico en múltiples aspectos del correcto funcionamiento del cuerpo. Por lo que los trastornos hormonales pueden presentarse en diferentes aspectos físicos, bioquímicos o emocionales. Así que cualquier problema hormonal, bien por exceso (hiperfunción) o por defecto (hipofunción), es un desequilibrio para el pleno funcionamiento del organismo, lo que a veces se refleja en cuestiones muy evidentes y otras veces de forma discreta. Algunos desajustes hormonales pueden ser confusos o ser poco comunes, para eso se tiene contemplada la creación de esta guía práctica, esperando que sea una herramienta de gran ayuda para que los profesionales de la salud puedan hacer uso de ella (Moreno, 2014).

2.-OBJETIVOS

2.1.- Objetivo general:

Elaborar una guía rápida y práctica de consulta para apoyar el diagnóstico de trastornos hormonales, mediante la búsqueda y análisis de la información bibliográfica-electrónica más actualizada, con la finalidad de apoyar, agilizar y garantizar un diagnóstico correcto.

2.2.- Objetivos particulares:

- Delimitar los principales criterios a revisar para cada hormona, con el fin de garantizar un abordaje adecuado, para utilizar esta información como una guía rápida para el diagnóstico.
- Elaborar el material de apoyo para diagnóstico de trastornos hormonales bajo los criterios establecidos con el fin de sintetizar la información, mediante la búsqueda de datos presentados como: figuras, esquemas, tablas y definiciones, utilizando fuentes bibliográficas y electrónicas.
- Reforzar los conocimientos adquiridos mediante la identificación y descripción de la información más relevante, presentada como: figuras, tablas, esquemas o definiciones, lo que le facilitará al alumno y profesionales de la salud la adquisición, almacenamiento y utilización de la información para hacer uso adecuado de esta guía rápida de diagnóstico.

3.- HIPOTÁLAMO

El hipotálamo es una región nuclear del cerebro que forma parte del diencefalo, y se sitúa por debajo del tálamo. Es la región del cerebro más importante para la coordinación de conductas esenciales, vinculadas al mantenimiento del individuo. Regula la liberación de hormonas de la hipófisis, mantiene la temperatura corporal, y organiza conductas, como la alimentación, ingesta de líquidos, apareamiento y agresión. Es el regulador central de las funciones viscerales autónomas y endocrinas. El hipotálamo, en cuanto órgano endocrino, se ocupa de liberar factores estimuladores o inhibidores a la sangre, pero también es capaz de producir neurohormonas listas para su secreción (Curtis, 2004).

Las hormonas del hipotálamo pueden dividirse en dos grandes categorías: las hormonas estimuladoras y las hormonas inhibidoras.

3.1.- Hormonas Inhibidoras.

Las hormonas inhibidoras del hipotálamo desempeñan una función opuesta a las estimuladoras. Es decir, en vez de estimular la producción de hormonas corporales, inhiben su secreción y generación. Este tipo de hormonas hipotalámicas también actúan sobre la hipófisis. Se producen en el hipotálamo y viajan hasta dicha región para realizar las funciones determinadas (Weiner, 1992).

3.1.1.- Dopamina.

La dopamina es un neurotransmisor producido en una amplia variedad de animales, incluidos tanto vertebrados como invertebrados. Según su estructura química, la dopamina es una feniletilamina, una catecolamina que cumple funciones de neurotransmisor en el sistema nervioso central, activando los cinco tipos de receptores celulares de dopamina: D1 (relacionado con un efecto activador), D2 (relacionado con un efecto inhibidor), D3, D4 y D5, y sus variantes. La dopamina se produce en muchas partes del sistema nervioso, especialmente en la sustancia negra. La dopamina es también una neurohormona liberada por el hipotálamo, donde su función principal es inhibir la liberación de prolactina del lóbulo anterior de la hipófisis. La dopamina fue sintetizada artificialmente por primera vez en 1910 por George Barger y James Ewens en los Laboratorios Wellcome en Londres, Inglaterra. Fue llamada Dopamina porque es una monoamina, y su precursor sintético es la 3,4-dihidroxifenilalanina (L-Dopa). En 1952, Arvid Carlsson y Nils-Åke Hillarp, del Laboratorio de Farmacología Química del Instituto Nacional del Corazón en Suecia, pusieron de manifiesto su importante papel como neurotransmisor. Éste y otros logros en transducción de señales en el sistema nervioso le valieron a Carlsson el Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 2000 (Weiner, 1992).

La dopamina (DA) tiene muchas funciones en el cerebro, incluyendo papeles importantes en el comportamiento y la cognición, la actividad motora, la motivación y la recompensa, la regulación de la producción de leche, el sueño, el humor, la atención, y el aprendizaje. Las neuronas dopaminérgicas (es decir, las neuronas cuyo neurotransmisor primario es la dopamina) están presentes mayoritariamente en el área tegmental ventral (VTA) del cerebro-medio, la parte compacta de la sustancia negra, y el núcleo arcuato del hipotálamo. Ejerce el más potente control inhibitorio sobre la síntesis y secreción de PRL. Esta catecolamina es producida por un conjunto de neuronas tuberoinfundibulares, cuyos cuerpos neuronales se ubican en el núcleo arcuato y sus axones terminan en la eminencia media del hipotálamo. Esta disposición anatómica, asegura una alta concentración de DA en la circulación portal hipofisiaria, permitiendo una supresión tónica de la síntesis y secreción de PR, dado que la cantidad de DA en la circulación portal es suficiente para ocupar aproximadamente el 80% de los receptores D2 de los lactotrofos. Bajo estímulos que aumentan la concentración plasmática de PRL (amamantamiento, estimulación eléctrica del nervio mamario), se ha encontrado una disminución significativa (50 a 70%) pero de corta duración de DA en la circulación portal hipofisiaria. Esta disminución de DA lleva a una rápida disociación desde sus receptores, lo que permite un aumento en la síntesis y secreción de PRL. En otras palabras, la síntesis y secreción de PRL es inversamente proporcional a la cantidad de receptores D2 que se mantienen saturados (Weiner, 1992).

3.1.1.1.- Mecanismo de acción Dopamina.

Los receptores D2 son proteínas integrales de membrana y pertenecen a la sub familia de los receptores acoplados a proteína G. La administración de DA a cultivos celulares de hipófisis resulta en la inhibición de la actividad de adenil ciclasa, disminución de la concentración de cAMP, inhibición de fosfolipasa C, inactivación de canales de Calcio y aumento de la conductancia de canales de potasio. Como se ha evidenciado, el mecanismo de acción de DA es complejo, interviniendo más de un segundo mensajero. Sin embargo, algunas evidencias indican que Calcio es el mediador más importante en la acción de DA sobre los lactotrofos. La liberación de PRL en cultivos de hipófisis en medios libres de Calcio. En presencia de bloqueadores de Calcio, es suprimida. Además, DA reduce las concentraciones intracelulares de Calcio. Estos efectos pueden ser mediados a través de proteína G acoplados directamente a canales de Calcio (Login, 1988).

La dopamina se biosintetiza tanto en ciertas neuronas del encéfalo como en la médula de las glándulas suprarrenales primero por la hidroxilación de los aminoácidos L-tirosina a L-Dopa mediante la enzima tirosina 3-monooxigenasa, también conocida como tirosina hidroxilasa, y después por la descarboxilación de la L-DOPA mediante la enzima dopa-decarboxilasa.⁴ En algunas neuronas, la dopamina es transformada en norepinefrina por la dopamina beta-hidroxilasa. En las neuronas, la síntesis se da en los terminales axónicos mediante enzimas transportadas por el axón, la dopamina se empaqueta en vesículas, que se liberan en la sinapsis en respuesta a un impulso eléctrico presináptico (Tricas, 2016). En la siguiente imagen se representa la síntesis de la dopamina.

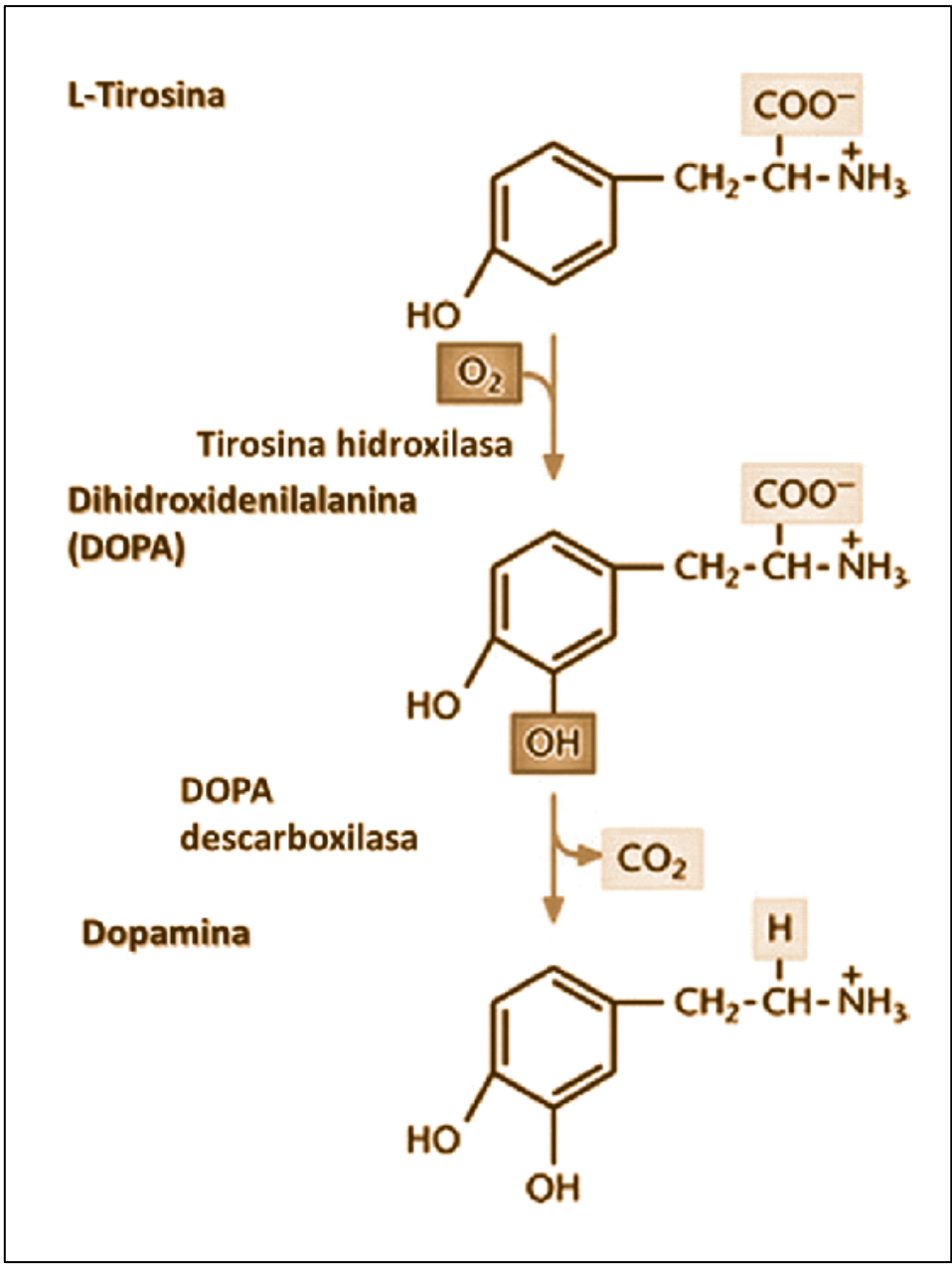


Imagen 3.1 Biosíntesis de la dopamina (Torres, 2012).

3.1.2.- Somatostatina.

La somatostatina, también llamada hormona inhibidora de la liberación de la hormona de crecimiento o, para abreviar, hormona inhibidora de la liberación de somatotropina) es una hormona proteínica con 14 aminoácidos producida por las células delta del páncreas, en lugares denominados islotes de Langerhans. Interviene indirectamente en la regulación de la glucemia e inhibe la secreción de insulina y glucagón. La secreción de la somatostatina está regulada por los altos niveles de glucosa, aminoácidos, de glucagón, de ácidos grasos libres y de diversas hormonas gastrointestinales. Su déficit o su exceso provocan indirectamente trastornos en el metabolismo de los carbohidratos. También es secretada por el hipotálamo y por otras zonas del sistema nervioso central (región paraventricular anterior, capa externa de la eminencia media, órgano subcomisural, glándula pineal). Inhibe la síntesis y/o secreción de la hormona del crecimiento (GH, STH o somatotropina) por parte de la adenohipófisis o hipófisis anterior, por lo que es una hormona de anti-crecimiento. También inhibe el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, bloqueando la respuesta de la hormona estimulante de la tiroides (TSH o tirotropina) a la hormona liberadora de tirotropina o TRH. Se secreta a nivel hipotalámico y pancreático y también endócrinamente, en la mucosa gastrointestinal (Mendoza.2008).

Esta hormona inhibe la síntesis y/o secreción de la hormona del crecimiento (GH, STH o Somatotropina) por parte de la adenohipófisis o hipófisis anterior. También inhibe el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, bloqueando la respuesta de la hormona estimulante del tiroides (TSH o tirotropina) a la hormona liberadora de tirotropina o TRH. La somatostatina no sólo es secretada a nivel hipotalámico y pancreático sino que además es secretada endócrinamente en la mucosa gastrointestinal; además los tumores carcinoides pueden expresar receptores para la somatostatina, por otra parte se le ha encontrado como neurotransmisor en el sistema nervioso central (Prieto, B. Velázquez, M. 2002).

3.2.- Hormonas Liberadoras.

Las hormonas estimuladoras son aquellas que producen una estimulación directa sobre la liberación hormonal. Estas hormonas funcionan mediante el eje hipotálamo-hipófisis. Es decir, mediante la conexión de estas dos estructuras del cuerpo. El hipotálamo recibe información del córtex cerebral y del sistema nervioso autónomo. Así mismo, interpreta de forma directa una gran variedad de estímulos ambientales (como la temperatura y la iluminación). Ante la recepción estos estímulos, envía señales al hipófisis para regular las actividad del tiroides, suprarrenales y gónadas, con el objetivo de satisfacer las necesidades específicas del cuerpo (Prieto. 2002).

En la siguiente tabla se muestran las hormonas hipotalámicas de regulación, así como su función.

Estimuladoras	
Hormona	Funciones
Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)	<ul style="list-style-type: none"> • Regula la secreción de LH y FSH. • Esencial para la síntesis y liberación de LH y FSH. • Estimula LH y FSH a pulsos intermitentes (cada 60/90 min)
Hormona liberadora de tirotropina (TRH)	<ul style="list-style-type: none"> • Provoca: incremento de tirotropina y liberación de prolactina • Papel neuromodulador del SNC
Hormona liberadora de corticotropina (CRH)	<ul style="list-style-type: none"> • Síntesis y liberación de la Adenocorticotropina (ACTH) • Inhibe la LH y la conducta sexual
Hormona liberadora de hormona del crecimiento o somatotropina (GHRH)	<ul style="list-style-type: none"> • Producida y liberada de forma pulsátil. • Influida por otros centros nerviosos y las hormonas gonadales
Hormona liberadora de prolactina (PRL)	<ul style="list-style-type: none"> • Se estimula su liberación con la hormona liberadora de tirotropina (TRH) • Vías serotoninérgicas pueden estimular la secreción de PRL
Inhibidoras	
Dopamina	<ul style="list-style-type: none"> • Principal hormona inhibidora de prolactina: <ul style="list-style-type: none"> - Factor inhibidor de prolactina(PIF) • Inhibe la secreción de la hormona liberadora de PRL <ul style="list-style-type: none"> - <i>agonistas</i> de Do bajan nivel de PRL - <i>antagonistas</i> de Do aumentan nivel de PRL
Somatostatina	<ul style="list-style-type: none"> •Hormona inhibidora de la liberación de somatotropina (SRIF) • Inhibe:

	<ul style="list-style-type: none"> - Hormona somatotropina - Hormonas pancreáticas (insulina y glucagón) - Secreciones gastrointestinales (secretina, gastrina, motilina)
--	--

Tabla 3.1.- Hormonas de regulación hipotalámicas (Hernández, 2017).

3.2.1.- Hormona liberadora de gonadotropinas.

Los gonadotropos comprenden cerca del 10% de las células de la adenohipófisis y producen dos gonadotropinas, la hormona luteinizante (LH) y la foliculoestimulante (FSH). Al igual que la hormona estimulante de tiroides y la gonadotropina coriónica humana, la LH y FSH son hormonas de naturaleza glicoproteínica, que consisten de subunidades alfa y beta. La alfa es común a todas las hormonas glicoprotéicas, de modo que la beta es quien confiere especificidad y está codificada en genes distintos. La secreción y liberación de gonadotropinas, LH y FSH, está regulada por la interacción de factores provenientes del cerebro y el sistema nervioso periférico. La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) descubierta en 1971, cuyo gen regulador está situado en el brazo corto del cromosoma 8, es un decapeptido originalmente aislado del hipotálamo de muchas especies de vertebrados; específicamente estimula la liberación de LH y FSH de la adenohipófisis, se secreta en pulsos discretos de 60 a 120 minutos, lo que origina pulsos de LH y FSH (Mendoza, 2008).

Esta hormona se genera por pulsos que los esteroides desencadenan en el hipotálamo, pero como su cantidad es pequeña y su vida media es corta, se sugiere que existe una síntesis local de la misma hormona en el receptor. Hay un mecanismo muy complejo de regulación del sistema de reproducción. En el que intervienen, además, otros factores como una endorfina, el GABA, la dopamina, la noradrenalina y la serotonina, y factores no esteroideos locales como la inhibina y la activina. Los adelantos en estos conocimientos tienen asimismo una utilidad clínica pues análogos de GnRH se usan en el tratamiento de la pubertad precoz, los ovarios poliquísticos y la endometriosis (Prieto & Velázquez, 2002).

Activa las vías de la fosfolipasa C, proteína conasa C y señales dependientes de calcio (Mendoza, 2008).

3.2.1.1.- Estructura de la hormona GnRH.

La estructura del decapeptido GnRH se presume que es una entidad muy singular, aun cuando se reportó que esta molécula se ha conservado desde los peces hasta el hombre; diversos estudios muestran que en vertebrados existen al menos cinco variantes. La existencia de estas variantes, dio la pauta para conocer la relación estructura-función y permitió que hasta la fecha se hayan sintetizado más de 3,500 análogos de GnRH (Prieto & Velázquez, 2002).

Diversas especies, contienen dos o más formas de GnRH. Una forma hipotalámica (GnRH1), la cual varía en estructura entre las diferentes especies y una forma altamente conservada que se encuentra en el tejido cerebral extrahipotalámico, sitio en el que se propone actúa como un neuromodulador. Actualmente se le conoce como GnRH II (Prieto & Velázquez, 2002).

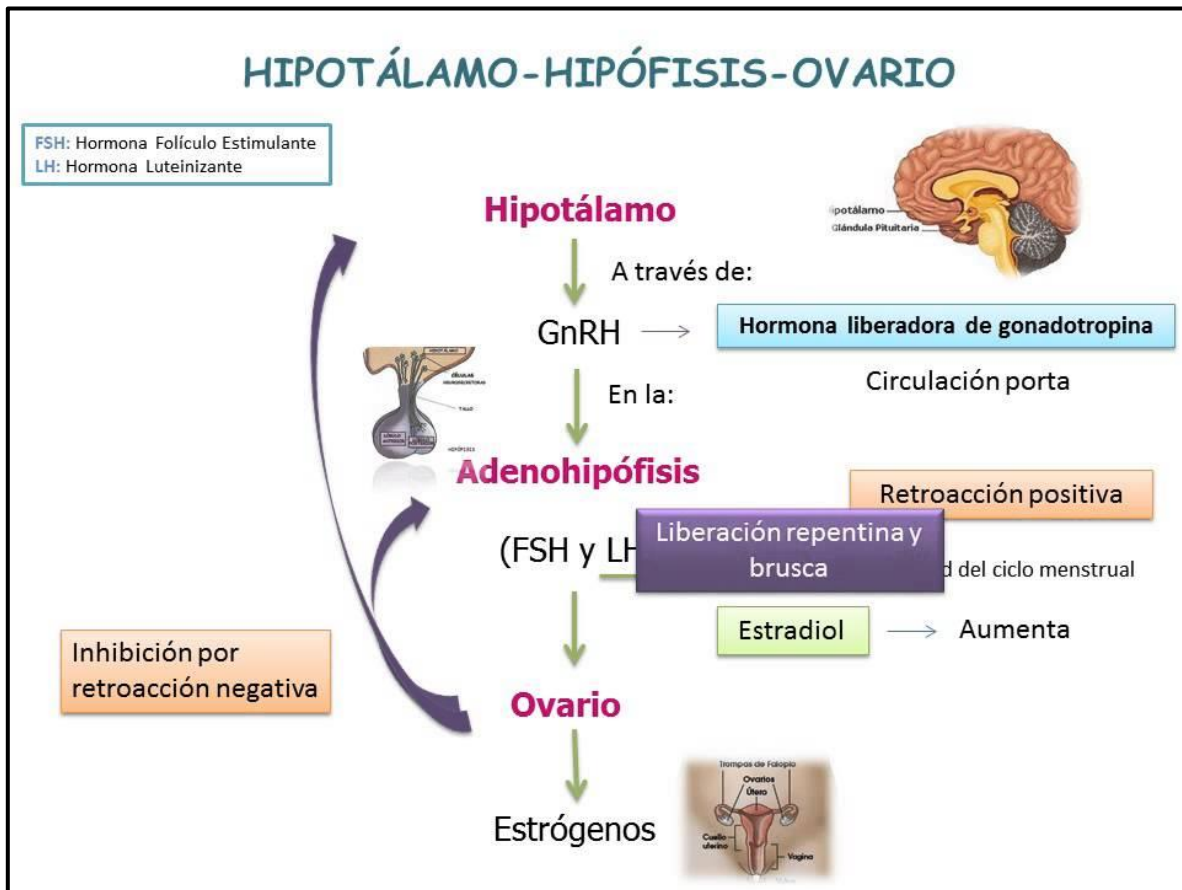


Imagen 3.2.- Ciclo del ovario relacionado con la generación de hormona hipotalámica, hormonas gonadotrópicas de la hipófisis y hormonas sexuales (Mendoza, 2008).

3.2.1.2.- Sitio de producción.

Neuronas productoras de GnRH. Las neuronas que producen GnRH, tienen su origen embrionario fuera del sistema nervioso central, y derivan de la placoda olfatoria durante la gestación temprana; dichas neuronas migran hacia el hipotálamo, junto con o como parte del nervio terminal a través de la lámina cribiforme. Defectos en la migración de estas neuronas resultan en una deficiencia de GnRH asociada con la ausencia de bulbo olfatorio en humanos conocido como

(Síndrome de Kallmann, caracterizado por anosmia) , la principal alteración endocrina es una falla para secretar hormona liberadora de la hormona luteinizante resultando en el poco desarrollo de los gonadotropos de la pituitaria e incapacidad para sintetizar LH y FSH. En el hipotálamo, neuronas parvicelulares neurosecretoras de GnRH se encuentran en el núcleo arcuato, el núcleo periventricular, el paraventricular y el área preóptica. De estas zonas la GnRH es transportada a la eminencia media y liberada al sistema portal hipotálamo-hipofisiario, preferentemente en el sulco infundibular (Prieto & Velázquez, 2002).

3.2.1.3.- Patrón de secreción y vida media.

Se libera en forma de pulsos, los cuales pueden ser regulados por señales externas al hipotálamo, tales como las hormonas esteroideas. En niñas prepúberes, la frecuencia de estos pulsos es de uno cada 3-4 horas. Mientras que en la mujer adulta dicha frecuencia es de un pulso cada 90-100 minutos en la fase temprana folicular y de uno cada 60 minutos en la fase folicular tardía. La naturaleza pulsátil de la secreción de la GnRH resulta en la liberación en fases de la LH y FSH. En el humano, se ha calculado ser menor de 10 minutos. Dado que, la vida promedio de esta hormona es muy corta, resulta difícil medir su actividad, por lo que ésta es valorada a través de la concentración de la LH circulante (Prieto & Velázquez, 2002).

3.2.1.4.- Receptores y mecanismo de acción.

Los receptores a la GnRH se encuentran exclusivamente en membranas citoplasmáticas. El principal sitio blanco de esta hormona es el gonadotropo de la adenohipófisis. Sin embargo, receptores a esta hormona se han encontrado en gónadas de rata y de humano, en placenta, en tejido adrenal, algunos tejidos cancerígenos de mama y en el sistema nervioso central. Debido a las concentraciones plasmáticas tan bajas y a una vida media tan corta de la GnRH, se sugiere que los receptores periféricos a esta hormona sean activados por una síntesis local de la hormona (regulador "autocrino") más que por aquella liberada del hipotálamo (Prieto & Velázquez, 2002).

La respuesta fisiológica a la unión de la GnRH a los gonadotropos es la liberación de gonadotropinas. Sin embargo, hay otras respuestas celulares provocadas por esta hormona, entre ellas se incluyen: el aumento y la disminución en el número de receptores, desensibilización de los gonadotropos y la biosíntesis de los receptores a la GnRH y a las gonadotropinas. Cuando el agonista GnRH se une a sus receptores, se forman "parches de membrana" que los envuelven y así son internalizados. El primer paso en la acción de la hormona parece resultar en una microagregación de los receptores. Después de dicha agregación los receptores a GnRH se internalizan y se asocian con los lisosomas y/o con el complejo de Golgi y gránulos de LH. Se sugiere una degradación y/o un reciclamiento de los mismos. Los efectos de la GnRH son mediados por mecanismos asociados a proteína G. Al activarse la subunidad alfa de esta proteína se desencadena una cascada de eventos en los que participan la activación de varias enzimas y la movilización de iones. Es probable que uno o más sistemas de segundos mensajeros sean utilizados para que el gonadotropo sintetice y libere FSH y LH. Los primeros estudios que intentaron elucidar el mecanismo a través del cual se realiza la liberación de LH estimulada por

GnRH, sugirieron la participación de los nucleótidos cíclicos cAMP y cGMP como los segundos mensajeros en la transducción de esta señal. Sin embargo, ahora es claro que el cAMP no es el segundo mensajero en la liberación de LH estimulada por GnRH, pero este nucleótido sí parece tener un papel importante en la síntesis de esta hormona. Diversas evidencias, han mostrado que el calcio intracelular pudiera ser el segundo mensajero en la liberación de esta hormona, ya que éste estimula la liberación aguda de LH en respuesta a GnRH. Además, el tratamiento con bloqueadores de canales de Ca⁺⁺ como el verapamil y el metoxinerapamil bloquean su liberación. El calcio activando a la calmodulina, bloqueadores de esta proteína pueden inhibir la liberación de LH estimulada por GnRH, promueve la activación de la proteína cinasa C con lo cual se produce la liberación de gonadotropinas (Prieto & Velázquez, 2002).

3.2.1.5.- Regulación de GnRH.

El generador del pulso hipotalámico, es influido por varios factores entre los que se encuentran: el tono opioide endógeno, así la B- endorfina inhibe la liberación de GnRH del hipotálamo medio basal en humano, el GABA también produce inhibición de GnRH en tanto que, esta hormona es estimulada por dopamina (DA), noradrenalina (NA) y serotonina (5HT). Otras hormonas. Además de los neurotransmisores antes mencionados, hormonas como la inhibina y la activina (factores no esteroideos de las gónadas) regulan la liberación de LH y FSH. La inhibina previene la regulación positiva de los receptores por bloquear la estimulación de la síntesis de receptor GnRH producida por la misma hormona, mientras que la activina estimula la síntesis del receptor a GnRH, en cultivo de células hipofisiarias. Melatonina (Mel), esta hormona reguladora de la actividad reproductora, particularmente en animales de reproducción estacional, parece jugar un papel muy importante, si no determinante, en la regulación de la síntesis y liberación de gonadotropinas. Así, en gonadotropos de rata recién nacida, la Mel inhibe algunos efectos inducidos por la GnRH como son la liberación de LH y FSH in vivo e in vitro, el incremento de cAMP, el incremento de diacilglicerol y el incremento de la concentración interna de Calcio. Además, esta hormona puede ejercer un efecto inhibitor sobre el inicio de la pubertad, al menos, parcialmente al nivel de la hipófisis (Prieto & Velázquez, 2002).

En la siguiente imagen se puede observar el mecanismo de acción de la hormona GnRH.

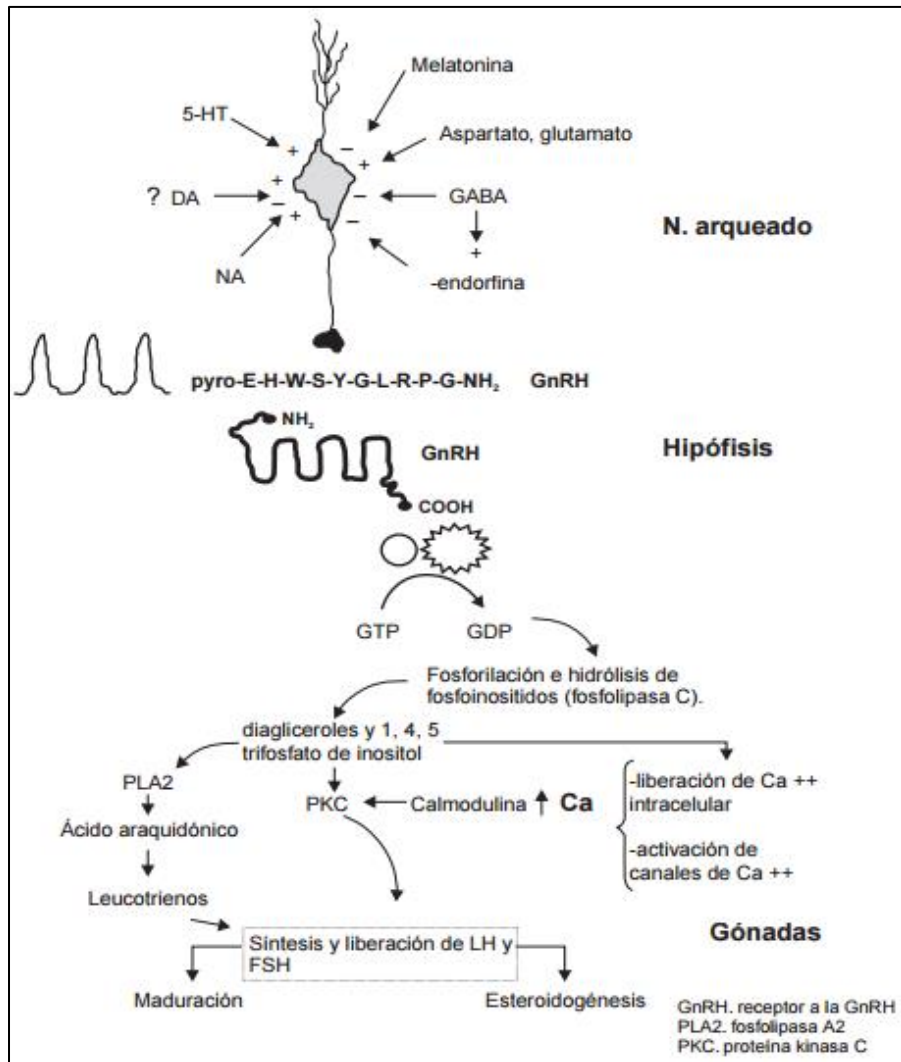


Imagen 3.3.- Mecanismo de acción de la GnRH (Prieto & Velázquez, 2002).

3.2.2.- Hormona liberadora de Tirotrópina.

La expresión y liberación de la TRH del núcleo paraventricular hipotalámico (NPV) cambia con estímulos ambientales; en ayuno y restricción de alimentos la liberación del péptido disminuye, reduciéndose la tasa del metabolismo y la degradación de reservas energéticas. El eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo (HHT) dirigido por la hormona liberadora de tirotrópina (TRH), el hipotálamo-hipófisisadrenal (HHA), cuya regulación depende de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y también el hipotálamo-hipófisis-gonadal (Gortari. 2012).

3.2.2.1.- Estructura y sitio de producción.

La TRH es un tripéptido involucrado en la comunicación intracelular cuya estructura es: pyro-gluthis-proNH₂. Las neuronas que lo sintetizan en la región parvocelular de la parte medial del núcleo paraventricular (NPV) tienen proyecciones exclusivamente hacia la eminencia media de donde la TRH es liberada a la circulación porta-hipofisiaria. Una vez ahí, y a través de sus receptores TRH-R1 enriquecidos en la adenohipófisis, actúa sobre los tirotrópos induciendo la liberación de tirotrópin (TSH) o en los lactotópos estimulando la síntesis y liberación de prolactina. El tejido blanco de la TSH es la glándula tiroidea donde induce la liberación de hormonas tiroideas (HT): triyodotironina (T₃) y tiroxina (T₄). Las HT actúan sobre diferentes órganos, sin embargo, es particularmente importante mencionar que participan en la regulación de vías como la glucólisis, gluconeogénesis, lipólisis, lipogénesis, síntesis de proteínas, así como de la termogénesis. Por esto son relevantes para el mantenimiento de la homeostasis energética (Gortari. 2012).

No es sorprendente, entonces, que el control de la concentración sérica de las HT sea particularmente estricto. En condiciones de hipotiroidismo, la transcripción del gen de TRH en el NPV y de TSH en la adenohipófisis se des-reprime, aumentándose su síntesis, liberación y el contenido sérico de HT. Por el contrario, en el hipertiroidismo, T₃ que es la hormona activa, unida a su receptor citoplasmático se transporta al núcleo y uniéndose a la región promotora del gen de TRH en neuronas del NPV y células de TSH en la adenohipófisis, inhibe la transcripción de ambos. Este tipo de regulación del eje se conoce como retroalimentación negativa. La expresión de TRH en las neuronas hipofisiotróficas del NPV se encuentra regulada no sólo por T₃ sino también por algunas de las señales periféricas que mantienen la homeostasis energética, como la leptina y la insulina. Estas tienen receptores en las neuronas TRHérgicas del NPV y por tanto pueden afectar directamente la síntesis del péptido (Gortari. 2012).

3.2.3.- Hormona liberadora de corticotropina.

La hormona liberadora de corticotropina (CRH) o corticotropina, antes llamada factor liberador de corticotropina (CRF) es una hormona polipeptídica hipotálamo y neurotransmisor implicado en la respuesta al estrés. Su función principal es estimular la síntesis de ACTH en la hipófisis o pituitaria. Pertenece a la familia de factor liberador de corticotropina. CRH es un péptido de 41 aminoácidos derivados de un preprohormona de 191 aminoácidos codificada por un gen de cromosoma 8 humano. CRH es secretada por el núcleo paraventricular del hipotálamo en respuesta al estrés. En la enfermedad de Alzheimer hay una marcada reducción en los niveles de CRH. Además de ser producida por el hipotálamo, CRH también se sintetiza en los tejidos periféricos, tales como los linfocitos T, y se expresa ampliamente en la placenta. En la placenta, CRH es un marcador que determina la duración del embarazo y el tiempo de parto. El parto prematuro se produce un rápido aumento de los niveles de CRH circulante, lo que sugiere que, además de sus funciones metabólicas, CRH puede actuar como una causa de parto. Los descubrimientos acerca de las funciones de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) han

revolucionado la comprensión acerca del papel que cumple el sistema hipotalámico-hipofisiario-suprarrenal en la respuesta de estrés, el trauma temprano y sus efectos sobre el cerebro (Trucco, 2002).

3.2.3.1.- Regulación.

Regula la liberación de adrenocorticotropa en la glándula pituitaria, causa la respuesta del cuerpo al estrés físico y emocional; estimula la ansiedad; reduce el apetito. La CRH se encuentra en amplias zonas del cerebro, hipotalámicas y extrahipotalámicas. En respuesta a estrés agudo la CRH actuaría mediando la respuesta endocrina a través del sistema HPA. Esta hormona mediaría la respuesta emocional por vía de neuronas de la amígdala; la respuesta cognitiva y conductual por vía de neuronas de CRH corticales; y la respuesta autonómica, vía proyecciones de la amígdala a los núcleos del tronco, principalmente el locus coeruleus. De este modo la CRH tiene acciones no sólo como factor liberador, sino también como neurotransmisor que cumple funciones como un mediador primario en las respuestas endocrina, inmune y conductual de estrés (Trucco, M. 2002).

3.2.4.- Hormona liberadora de Prolactina.

La prolactina, también llamada hormona luteotropin, es una hormona proteínica producida por la glándula pituitaria de los mamíferos, que actúa junto a otras hormonas para iniciar la secreción de leche por las glándulas mamarias. En la escala evolutiva, la prolactina es una hormona antigua, que sirve a múltiples funciones en el organismo. Se sintetiza y secreta a partir de las células conocidas como lactotropos, que constituyen aproximadamente el 20 % de la glándula pituitaria anterior y se encuentran mayormente en las partes laterales de la glándula (Trucco, M. 2002).

3.2.4.1.- Regulación de la secreción de Prolactina.

La regulación hipotalámica de la secreción de prolactina por la glándula pituitaria anterior es diferente de la regulación hipotalámica de otras hormonas en dos aspectos. En primer lugar, el control hipotalámico de la secreción de prolactina es principalmente inhibitorio, mientras que el control hipotalámico de la secreción de otras hormonas de la pituitaria anterior es estimulador. Por lo tanto, si la pituitaria anterior se separa de la influencia del hipotálamo, la secreción de prolactina aumenta, mientras que la de las otras hormonas disminuye. El factor hipotalámico que inhibe la secreción de prolactina es el neurotransmisor dopamina, que no es un neuropéptido, como son las otras hormonas hipotalámicas que regulan la secreción de hormonas de la glándula en cuestión. Por tanto los fármacos que imitan la acción de la dopamina son útiles en el tratamiento de los pacientes con altas concentraciones de prolactina en sangre o hiperprolactinemia. Existen otros factores estimulantes de la prolactina, lo que incluyen a la GnRH, la hormona liberadora de tirotropina y el polipéptido intestinal vasoactivo. Otro factor estimulante es el estrógeno, que estimula la síntesis y la secreción de prolactina en las últimas etapas del embarazo, de modo que las glándulas mamarias se preparen para la lactancia (Trucco, M. 2002).

4.- HORMONAS HIPOFISIARIAS.

Las gonadotropinas o gonadotrofinas son una serie de hormonas secretadas por la hipófisis (glándula pituitaria), gracias a la hormona liber-RH, y están implicadas en la regulación de la reproducción en los vertebrados. En la siguiente imagen se muestran algunos datos comparativos de las hormonas FSH y LH (Hernández, 2017).

FSH		LH	
30 kD		29 kD	
Subunidades		Subunidades	
α	β	α	β
común	específica	común	específica
92 aa	118 aa	92 aa	114 aa
14.6 kD	18 kD	14.6 kD	14.8 kD
4 oligosacáridos unidos en aa 52 y 78	asparagina en aa 13 y 30	3 cadenas de oligosacáridos en aa 52 y 78	en aa 13
D- manosa D-galactosa L-fucosa Ac. N-acetil-neuroamínico (ác. siálico) N-acetil-D-glucosamina N-acetil-D-galactosamina			

Imagen 4.1 Datos comparativos de las hormonas FSH Y LH (Hernández, 2017).

Las hormonas hipofisarias llamadas hormona luteinizante (lutropina, LH) y hormona estimulante del folículo (felitropina, FSH), así como la hormona placentaria relacionada, gonadotropina coriónica (coriogonadotropina, CG), se denominan genéricamente hormonas gonadotrópicas, debido a sus efectos en las células gonadales. Esas tres hormonas muestran relación estructural entre sí y con la hormona estimulante del tiroides (TSH). Debido a sus composiciones similares y a su naturaleza glucoproteínica, la LH, la FSH, la CG y la TSH suelen denominarse hormonas glucoproteínicas (Hernández, 2017).

En la siguiente imagen se observa la representación tridimensional de las hormonas gonadotropinas.

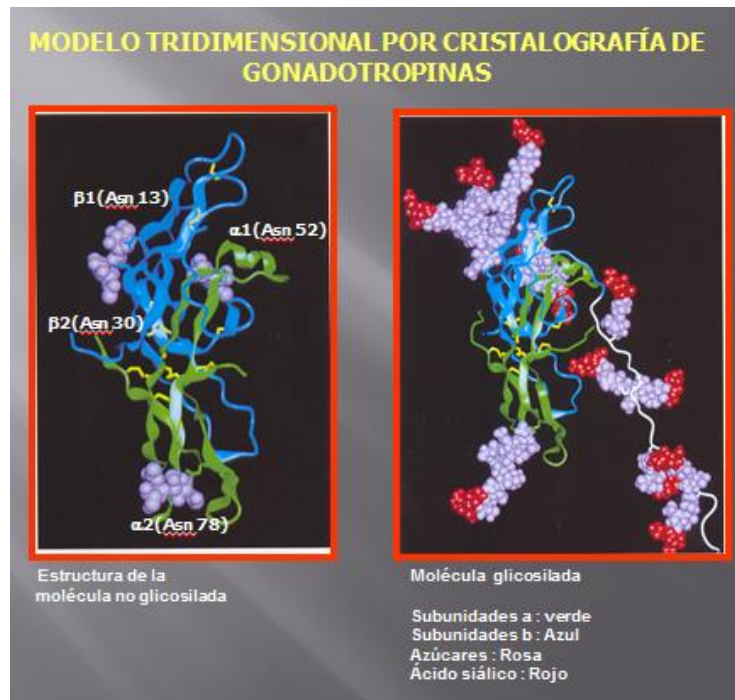


Imagen 4.2.- Representación tridimensional de gonadotropinas (Hernández, 2017).

El hipotálamo contiene células neurosecretoras, que en realidad son neuronas modificadas y especializadas en la liberación de mensajes químicos o neurohormonas. Éstas neurohormonas se liberan, en respuesta a impulsos nerviosos, hacia los vasos sanguíneos que llevan a la hipófisis. El hipotálamo es la estructura encargada de la integración de impulsos nerviosos La hipófisis es la estructura efectora de esta influencia (Hernández, 2017).

4.1.-Secreción.

En ambos sexos, la LH y la FSH son sintetizadas y secretadas por las células gonadótropas en la parte anterior de la hipófisis. La CG se produce sólo en primates y caballos, y se sintetiza en células del sincitiotrofoblasto de la placenta. La subunidad a, LHb y FSHb están codificadas cada una por un gen único. En contraste, hay al menos siete genes que codifican la CGb (hCGb) o genes parecidos a los que codifican la hCGb humana, dispuestos en una agrupación en el cromosoma humano 19, que también contiene el gen que codifica la LHb. Las células gonadótropas adenohipofisarias sintetizan y secretan tanto LH como FSH, pero su síntesis y liberación pueden regularse de manera independiente. Esas células sintetizan más subunidades a que subunidades LHb y FSHb, lo que impulsa la relación de las subunidades b recién sintetizadas con subunidades a. Las subunidades a y b se combinan en el retículo endoplásmico, donde también ocurre el procesamiento inicial de los carbohidratos. En el complejo de Golgi ocurren más modificaciones

(específicas para hormonas) de los carbohidratos. Las hormonas heterodiméricas maduras se almacenan en gránulos secretores dentro de la célula (Gómez, 2015).

La secreción de LH y FSH por la hipófisis es regulada de manera positiva por el decapeptido hipotalámico hormona liberadora de gonadotropina, y regulada de modo negativo por efectos de retroalimentación de los esteroides gonadales y el péptido gonadal inhibina. En mujeres, la progesterona y los estrógenos inhiben la liberación de LH y FSH. En varones, la testosterona y el estradiol inhiben la secreción de gonadotropina. Los efectos inhibidores de los esteroides gonadales siempre se deben, al menos en parte, a inhibición de la liberación de GnRH a partir del hipotálamo. Además, los esteroides gonadales también pueden actuar de manera directa en la hipófisis. Si bien dichos esteroides inhiben la secreción tanto de LH como de FSH, sus efectos en la secreción de FSH no son tan pronunciados como en la de LH. Una excepción a la retroalimentación negativa mediante esteroides gonadales en la secreción de gonadotropina es que, en ciertas circunstancias, los estrógenos pueden incrementar la secreción de LH y FSH. Desde el punto de vista fisiológico, esto sólo ocurre durante la última porción de la fase folicular en mujeres, cuando el incremento rápido y sostenido de las concentraciones de estrógenos desencadena el incremento súbito preovulatorio de la secreción de LH y FSH (Gómez, 2015).

Otra regulación de la secreción de gonadotropina por la hipófisis se logra mediante la inhibina, un péptido producido tanto en los ovarios como en los testículos en respuesta a la FSH. La inhibina suprime de manera selectiva la síntesis de FSH y su secreción, sin efectos conocidos en la síntesis y secreción de LH. En el feto, las concentraciones de LH y FSH aumentan a partir de los 80 a 150 días de gestación, una vez que se ha establecido el sistema porta hipotalámico-hipofisario y las neuronas que secretan GnRH son operantes. No obstante, a partir de entonces los esteroides gonadales inhiben la liberación de gonadotropina (Gómez, 2015).

Por tanto, en el momento del nacimiento, las cifras de gonadotropina son indetectables. Con todo, debido al decremento de los estrógenos y la progesterona previamente proporcionados por la placenta, las concentraciones de gonadotropina aumentan poco después del nacimiento; permanecen altas durante algunos meses, pero después disminuyen y quedan suprimidas hasta la pubertad. Durante esta última se inicia la secreción de GnRH, lo que desencadena la de LH y FSH. La hipófisis descarga estas dos últimas de una manera pulsátil (alrededor de un pulso cada 1.5 a tres horas en varones; uno cada una a cinco horas en mujeres), en respuesta a impulsos de GnRH. La frecuencia y amplitud de los pulsos de GnRH dictan si se descargan o no LH o FSH, y la magnitud de cada respuesta. Debido a los cambios de las concentraciones de gonadotropina que resultan de su liberación pulsátil, se ha sugerido que se pruebe un fondo común de dos o tres muestras de sangre, más que sólo uno de ellos, para obtener una medición más exacta de las cifras plasmáticas de gonadotropina. Otra complicación en la valoración de las cifras de esta hormona es el hecho de que la proporción entre la fracción inmunorreactiva y la bioactiva no necesariamente es constante, debido, al menos en parte, a variabilidad de la naturaleza de la glucosilación de las hormonas (Gómez, 2015).

En varones, la liberación de LH y FSH es muy concordante, aunque la magnitud de los impulsos de LH es mayor que la de los de FSH. Al contrario de lo que sucede en mujeres, este patrón paralelo de secreción de LH y FSH persiste durante todo el lapso de vida de los varones. Durante la vida fértil de la mujer ocurre un patrón más complejo de secreción de LH y FSH, como resultado del ciclo menstrual. De este modo, si bien las gonadotropinas todavía se liberan de una manera pulsátil, las concentraciones generales de hormona varían con el ciclo menstrual. En el patrón de secreción de LH y FSH durante ese periodo puede observarse que las cifras de LH siempre son más altas que las de FSH durante la menstruación. Los cambios más notorios de las concentraciones de gonadotropina son los incrementos súbitos preovulatorios de LH y FSH. En ese momento, la concentración plasmática de FSH aumenta desde 5 a 15 IU/ml hasta 12 a 30 IU/L, y la concentración plasmática de LH aumenta desde 5 a 25 IU/L hasta 25 a 100 IU/L. Los incrementos preovulatorios de las gonadotropinas se denominan brotes, porque las concentraciones de hormona se incrementan con rapidez (en el transcurso de uno a dos días), alcanzan un máximo, y después disminuyen rápidamente (en uno a dos días) (Gómez, 2015).

En etapas más avanzadas de la vida, cuando ocurre la menopausia, la función ovárica cesa. Dado que ya no hay esteroides ováricos ni inhibina para suprimir la secreción de LH y FSH, se produce un gran aumento de la secreción de gonadotropina, y las cifras de FSH son más altas que las de LH en posmenopáusicas. Efectos fisiológicos de las gonadotropinas. El principal efecto fisiológico de las gonadotropinas es promover la gametogénesis o, en su defecto, la producción de esteroides gonadales. (Hernández, 2017)

En varones, la LH estimula la síntesis de novo de andrógenos, principalmente testosterona, por las células de Leydig. La testosterona secretada se requiere para la gametogénesis y para conservación de la libido y de las características sexuales secundarias. Por otro lado, la FSH no participa en la producción de esteroides gonadales en varones, pero es esencial para la producción de espermatozoides normales. Las células de Sertoli, que expresan receptores de FSH de superficie celular, se extienden desde la membrana basal hasta la luz de los túbulos seminíferos, y envuelven a los espermatozoides en desarrollo, que emigran entre dichas células hacia la luz del túbulo. Las uniones estrechas entre las células de Sertoli forman una barrera hematotesticular. Aunque no se comprenden a fondo los mecanismos por los cuales la FSH favorece la espermatogénesis, dicha hormona parece estimular a las células de Sertoli para que sintetice muchas de las proteínas y nutrimentos que necesitan los espermatozoides en maduración. Otra consecuencia importante de los efectos de la FSH es el incremento de la síntesis de proteína de unión a andrógenos. Si bien esta última se libera en la circulación general, también se secreta de modo directo en la luz de los túbulos seminíferos. En ese sitio, sirve para proporcionar concentraciones locales altas de andrógenos, donde se necesitan para el desarrollo de los espermatozoides. (Gómez, 2015)

En la siguiente imagen se representa el mecanismo de unión de las hormonas gonadotropinas con su receptor.

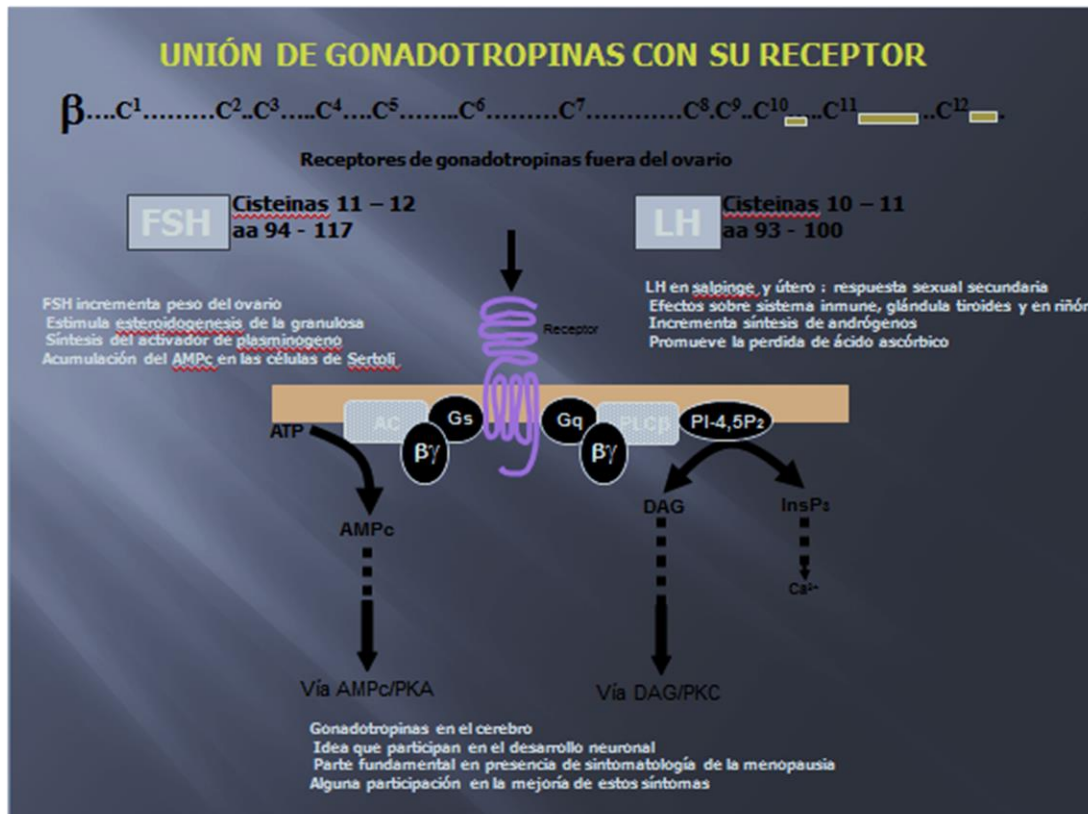


Imagen 4.3 Mecanismo de unión de las hormonas Gonadotropinas con su receptor (Hernández, 2017).

Mientras que la gametogénesis depende tanto de la FSH como de la LH, la producción de esteroides gonadales en varones sólo depende de la LH. En consecuencia, la supresión selectiva de los efectos de la FSH conduciría a alteraciones de la producción de espermatozoides, sin afectar la biosíntesis de testosterona y, de este modo, representa una oportunidad mecánica potencial para la creación de anticonceptivos para varones (Gómez, 2015).

4.2.- Acción de las gonadotropinas en los ovarios.

Los efectos de la LH y de la FSH en los ovarios son mucho más complejos que en los testículos y, a veces, son interdependientes. El efecto general de la FSH consiste en estimular la síntesis de estrógenos, y favorecer el crecimiento de los folículos en desarrollo, en tanto el efecto general de la LH es inducir ovulación y estimular la síntesis de progesterona. Al principio de la fase folicular de cada ciclo menstrual, se inicia el crecimiento y desarrollo de varios folículos. Durante la fase folicular, la FSH estimula la producción de estrógenos en células de la granulosa, al estimular la conversión de andrógenos en estrógenos. Los andrógenos, a su vez, se sintetizan de novo en células de la teca en respuesta a la LH, y quedan a disposición de las células de la granulosa por medio de difusión desde células de la teca adyacentes. La diferenciación de las células de la

granulosa durante el crecimiento folicular incluye la adquisición (dependiente de FSH y estradiol) de receptores de LH/CG, lo que prepara a las células de la granulosa para responder al brote preovulatorio de LH que ocurre a la mitad del ciclo. Durante la foliculogénesis, normalmente sólo un folículo (el folículo dominante) se selecciona del fondo común de folículos en crecimiento, para que siga creciendo hacia el folículo preovulatorio, o de Graff. El brote de LH origina rotura del folículo preovulatorio, y liberación del óvulo (Hernández, 2017).

Durante la fase luteínica del ciclo menstrual, la LH estimula la producción de progesterona y estrógenos por el cuerpo amarillo (cuerpo lúteo). La progesterona así producida es fundamental en la preparación del útero para la implantación potencial de un óvulo fecundado. Si el óvulo queda fecundado, la producción subsecuente de CG por el blastocito rescata el cuerpo amarillo, y conserva su secreción de progesterona y estrógenos hasta que la placenta pueda sintetizar cantidades adecuadas de esas hormonas esteroideas. Sin embargo, si no hay fecundación del óvulo liberado, el cuerpo amarillo degenera, por la falta de estimulación continua por CG derivada del blastocisto, y disminuye la producción de progesterona y estrógeno (Gómez, 2015).

4.3.- Hormona Luteinizante (LH o HL)

Es una hormona gonadotrópica de naturaleza glicoproteínica que, al igual que la hormona foliculoestimulante o FSH, es producida por el lóbulo anterior de la hipófisis o glándula pituitaria. La LH es una glucoproteína dimérica, es decir, con dos unidades polipeptídicas, en la que cada unidad es una molécula de proteína con una azúcar unida a ella. Su estructura es similar a la de otras glucoproteínas (FSH, TSH, hCG) en la que cada polipéptido recibe el nombre de alfa (α) y beta (β) y están conectadas una a la otra por enlaces disulfuro. La unidad alfa de la LH, FSH, TSH, y hCG son idénticas, y contienen 92 aminoácidos (Castellanos P. 2002).

La unidad beta, varía: la LH tiene una unidad beta con 121 aminoácidos y le confiere su función biológica específica por lo que es responsable por la interacción de la hormona con su receptor celular. La unidad beta de esta hormona tiene la misma secuencia de aminoácidos que la hormona hCG, y comparten el mismo receptor, sin embargo, la β -hCG contiene 24 aminoácidos adicionales y difiere de la LH en su composición de azúcares. La diferencia en la composición de los oligosacáridos afecta la bioactividad y la velocidad de degradación. La vida media biológica de la LH es de 20 minutos, mucho más corta que la vida media de 3-4 horas de la FSH o las 24 horas de la HCG. En el hombre es la hormona que regula la secreción de testosterona, actuando sobre las células de Leydig en los testículos; y en la mujer controla la maduración de los folículos, la ovulación, la iniciación del cuerpo lúteo y la secreción de progesterona. La LH estimula la ovulación femenina y la producción de testosterona masculina (Castellanos P. 2002).

4.3.1.- Enfermedades en las que se involucra.

Elevación de la LH: Los niveles persistentemente elevados de LH son un indicio de situaciones donde la restricción normal de la retroalimentación por parte de las gónadas está ausente o inhibida, causando la producción irrestringida por parte de la hipófisis, tanto de LH como FSH. Aunque ello es característico de la menopausia, es anormal en los años reproductivos, y pueden ser un signo de: (MedlinePlus, 2015).

- Menopausia precoz

- Síndrome de ovario poliquísticos
- Disgènesia gonadal, Síndrome de Turner
- Castración
- Síndrome de Swyer
- Ciertas formas de hiperplasia suprarrenal congénita
- Insuficiencia testicular
- Anorquia
- Síndrome de Klinefelter

Deficiencia de LH: La secreción disminuida de LH puede resultar por insuficiencia gonadal (hipogonadismo), una condición típicamente manifiesta en hombres con una insuficiente producción normal en el número de espermatozoides. En mujeres se observa comúnmente la amenorrea. Otros trastornos que causan valores muy bajos de secreción de LH, incluyen: (MedlinePlus, 2015).

- Síndrome de Kallman
- Supresión hipotalámica
- Hipopituitarismo
- Desorden alimenticio
- Hiperprolactinemia
- Deficiencia de gonadotropina
- Terapias de supresión gonadal
- Antagonista de la GnRH

4.3.2.- Diagnóstico.

Muestra: Plasma no Hemolizado

Técnica: ELISA, RIA, Quimioluminiscencia

3.3.3.- Valores de Referencia.

MUJERES		HOMBRES
Antes de la Menopausia	5 a 25 UI/L	Hombres mayores de 18 años de edad alrededor de 1.8 a 8.6 UI/L.
Después de la Menopausia	14.2 a 52.3 UI/L	
Los niveles de HL son normalmente bajos durante la infancia.		

Tabla 4.1 Valores de referencia reportados para la hormona LH (MedlinePlus, 2015).

Los rangos de los valores normales pueden variar ligeramente entre diferentes laboratorios. Algunos laboratorios utilizan diferentes mediciones o analizan muestras diferentes (MedlinePlus, 2015).

4.3.4.-Medicamentos que puedan afectar los resultados del examen.

- Píldoras anticonceptivas
- Hormonoterapia
- Testosterona
- DHEA (un suplemento)

4.4.- Hormona Folículo Estimulante (FSH).

Es una hormona del tipo gonadotropina, que se encuentra en los seres humanos y otras hembras primates. Es sintetizada y secretada por células gonadótropas de la parte anterior de la glándula pituitaria. Tanto en hombres como en mujeres, la FSH estimula la maduración de las células germinales. En mujeres La FSH estimula el crecimiento y el reclutamiento de los folículos ováricos inmaduros en el ovario, afectando específicamente a las células granulosas. Cuando los folículos maduran, uno de ellos se convierte en dominante. Eso libera inhibina y estradiol, y ambos compuestos disminuyen la producción de FSH mediante la inhibición de la producción de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en el hipotálamo. En hombres La FSH aumenta la producción de proteínas de unión a los andrógenos mediante las células de Sertoli de los testículos, y esto es esencial para la espermatogénesis. Induce a las células de Sertoli para que secreten inhibina, y estimula la formación de uniones estrechas Sertoli-Sertoli (zonulaoccludens). La FSH y la hormona luteinizante LH actúan de forma sinérgica en la reproducción. La FSH estimula la producción de ovocitos y de una hormona llamada estradiol durante la primera mitad del ciclo menstrual. En los hombres, la FSH estimula la producción de espermatozoides (Castellanos, 2002).

La FSH estimula la secreción de estrógenos y, en menor medida, de inhibina y otros productos proteicos producidos por las células de la capa granulosa del folículo ovárico y de las células de Sertoli. Además, aumenta el número de receptores de la LH en las células diana, aumentando la sensibilidad de dichas células a la LH. La secreción de la FSH es regulada por retroalimentación, gracias a la acción de los esteroides sexuales y otras hormonas que llegan a la hipófisis (Castellanos, 2002).

4.4.1.- Enfermedades en las que se involucra.

Se pueden presentar niveles altos de FSH en las mujeres:

- Durante o después de la menopausia, incluso en la menopausia prematura
- Debido a ciertos tipos de tumor en la hipófisis
- Debido al síndrome de Turner
- Los niveles bajos de FSH en las mujeres se pueden presentar debido a:
- Tener un peso muy bajo o haber tenido una reciente pérdida de peso rápida
- No producir óvulos

- Partes del cerebro (la hipófisis o el hipotálamo) que no producen cantidades normales de todas o algunas de sus hormonas
- Embarazo

Los altos niveles de FSH en los hombres pueden significar que los testículos no están funcionando correctamente debido a:

- Edad avanzada (andropausia)
- Daños en los testículos causados por el consumo excesivo de alcohol, quimioterapia o radiación
- Problemas con los genes, como el síndrome de Klinefelter
- Tratamiento con hormonas
- Ciertos tumores en la hipófisis
- Al recibir terapia hormonal

Los niveles bajos de FSH en los hombres pueden significar que partes del cerebro (la hipófisis o el hipotálamo) no producen cantidades normales de todas o algunas de sus hormonas.

Los niveles altos de FSH en los niños o las niñas pueden significar que la pubertad está a punto de comenzar (MedlinePlus, 2015).

4.4.2.- Diagnóstico.

Muestra: Plasma no Hemolizado

Técnica: ELISA, RIA, Quimioluminiscencia

4.4.3.- Valores de referencia

Los niveles normales de FSH diferirán dependiendo de la edad y el sexo de una persona.

HOMBRES		MUJERES	
Antes de la pubertad	0 a 5.0 mUI/ml	Antes de la pubertad	0 a 4.0 mUI/mL
Durante la pubertad	0.3 a 10.0 mUI/ml	Durante la pubertad	0.3 a 10.0 mUI/mL
Adultos	1.5 a 12.4 mUI/ml	Mujeres menstruando	4.7 a 21.5 mUI/mL
		Posmenopáusicas	25.8 a 134.8 mUI/MI

Tabla 4.2 Valores de referencia reportados para FSH, Los niveles normales de FSH diferirán dependiendo de la edad y el sexo de una persona (MedlinePlus, 2015).

Los rangos de los valores normales pueden variar ligeramente entre diferentes laboratorios. Algunos laboratorios utilizan diferentes mediciones o analizan muestras diferentes (MedlinePlus, 2015).

4.5.- Prolactina.

La prolactina, también llamada hormona luteotropina, es una hormona proteica producida por la glándula pituitaria de los mamíferos, que actúa junto a otras hormonas para iniciar la secreción de leche por las glándulas mamarias. En la escala evolutiva, la prolactina es una hormona antigua, que sirve a múltiples funciones en el organismo. Se sintetiza y secreta a partir de lactotropos, que constituyen aproximadamente el 20 por ciento de la glándula pituitaria anterior y se encuentran mayormente en las partes laterales de la glándula. Tiene una masa molecular aproximada a 22 500 daltons y su cadena polipeptídica consta de unos 199 residuos aminoácidos (Hernández, 2017).

4.5.1.- Función

En mujeres la prolactina aumenta la secreción de leche de la glándula mamaria. Entre sus efectos sobre las células de los alvéolos mamarios está un aumento de la síntesis de lactosa y una mayor producción de proteínas lácteas como la caseína y la lactoalbúmina. Si bien es cierto que la concentración de prolactina es elevada antes del parto, la secreción de leche solo tiene lugar después de este, dado que la elevada cantidad de estrógenos y progesterona en la mujer embarazada tiene un efecto inhibitor sobre la secreción láctea. Cuando los niveles de estas hormonas decaen después del embarazo, se produce la lactación (MedlinePlus, 2015).

Las concentraciones elevadas de prolactina inhiben la secreción de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) desde el hipotálamo, disminuyendo de ese modo la secreción de las gonadotropinas (la hormona luteinizante y la hormona folículo-estimulante), e imposibilitando la acción de las gonadotropinas sobre las gónadas. Por tanto, durante la lactancia estos niveles reducen la fertilidad, considerándose este hecho como un mecanismo de protección para que las mujeres no queden embarazadas mientras están alimentando a los recién nacidos (Fardella, 2001).

En la siguiente imagen se observa la relación de la estimulación mamaria con el aumento de prolactina sérica.

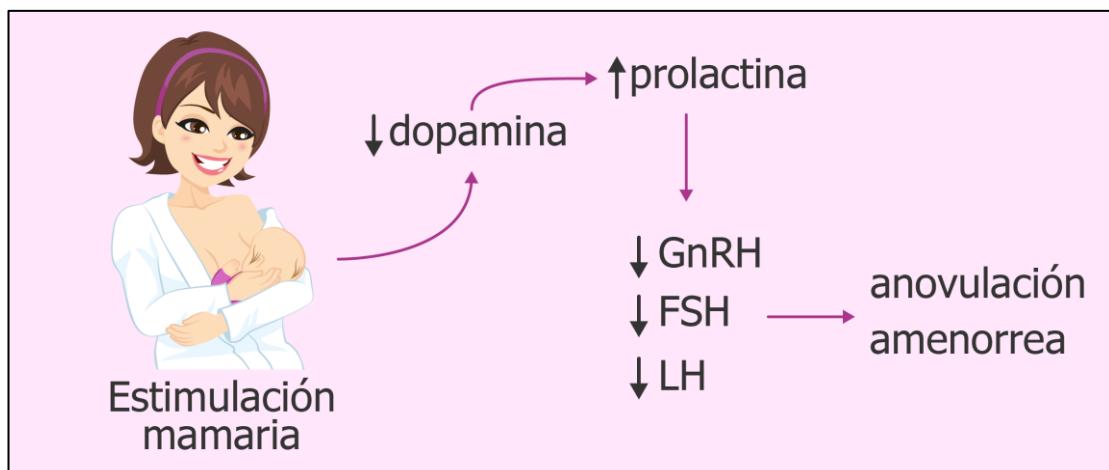


Imagen 4.4.- La estimulación mamaria induce el aumento de prolactina sérica (Rodríguez, 2016).

Debido a que la prolactina actúa para mantener el cuerpo lúteo del ovario, que constituye la fuente de la hormona sexual femenina progesterona, se dice que también ayuda a mantener el embarazo, un período que se caracteriza por el aumento considerable de la secreción de prolactina. Factores como las altas dosis de estrógenos y la estimulación transitoria por el estrés y los ejercicios pueden influir también en la liberación de esta hormona (Fardella, 2001).

En los varones el comportamiento de la prolactina puede afectar la función adrenal, el equilibrio electrolítico, desarrollo de senos, algunas veces galactorrea, decremento del libido e impotencia y afecta las funciones de la próstata, vesículas seminales y testículos. También, y esto normalmente, tras el coito con orgasmo y esto se hace notable en los varones, la prolactina sería una de las principales causales del periodo refractario (incluyendo muchas veces somnolencia) (MedlinePlus. 2015).

4.5.2 Enfermedades en las que se involucra.

Hiperprolactinemia: La hiperprolactinemia es el aumento de los niveles de la hormona prolactina en sangre. La prolactina es una hormona sexual que cumple un papel fundamental durante la lactancia materna. Es liberada a la sangre por la glándula hipófisis como consecuencia de diversos estímulos (estrógenos, estrés, lactancia materna, sueño, etc). Algunos de los trastornos que provocan hiperprolactinemia son el déficit dopaminérgico en el SNC o si no, un tumor hipofisario (Fardella, 2001).

Las personas con las siguientes afecciones pueden tener niveles altos de prolactina:

- Lesión o irritación de la pared torácica
- Enfermedad de una zona del cerebro llamada hipotálamo
- La glándula tiroides no produce suficiente hormona tiroidea (hipotiroidismo)
- Enfermedad renal
- Tumor hipofisario que produce prolactina (prolactinoma)
- Otros tumores y enfermedades de la hipófisis en la zona de la hipófisis

Ciertos medicamentos también pueden elevar los niveles de prolactina, incluso:

- Antidepresivos
- Butirofenonas
- Estrógenos
- Bloqueadores H2
- Metildopa
- Metoclopramida
- Fenotiazinas
- Reserpina
- Risperidona
- Verapamilo

- Si su nivel de prolactina está elevado, se puede repetir el examen temprano en la mañana después de un ayuno de 8 horas.
- Las situaciones siguientes puede aumentar temporalmente los niveles de prolactina:
- Estrés emocional o físico
- Comidas altas en proteínas
- Estimulación intensa de las mamas
- Un examen mamario reciente
- Ejercicio reciente

Macroprolactinemia: aumento de los niveles de prolactina que carece de efectos biológicos significativos. Están demostrados los efectos sobre la libido masculina, ya que se detectan picos de esta hormona durante el periodo refractario tras el coito. Así mismo existen estudios experimentales en los que se añaden antagonistas de esta hormona evitándose así la existencia del periodo refractario (Fardella, 2001).

4.5.3.- Diagnóstico.

MUESTRA: Suero no hemolizado.

TÉCNICA: Quimioluminiscencia RIA, IRMA

4.5.4.- Valores de referencia

MUJERES		Deseable
Pre-Menopáusicas		Entre 2 y 25 ng/mL
Post-Menopáusicas		Entre 0.17 y 19 ng/mL
Embarazadas	Primer Trimestre	Entre 3 y 42 ng/mL
	Segundo Trimestre	Entre 13 y 166 ng/mL
	Tercer Trimestre	Entre 10 y 209 ng/mL
HOMBRES		Deseable
		Entre 2 y 8 ng/mL

Tabla 4.3.- Valores de referencia reportados para la hormona Prolactina (MedlinePlus, 2015).

4.6.- Hormona Adrenocorticotropa.

La hormona adrenocorticotropa, corticotropina o corticotrofina (ACTH) es una hormona polipeptídica, producida por la hipófisis y que estimula a las glándulas suprarrenales. La ACTH contiene 39 aminoácidos cuya secuencia no cambia entre las especies. Es secretada desde la hipófisis en una gran cadena de aminoácidos llamada proopiomelanocortina (POMC), péptido de 241 aminoácidos cuyo gen está localizado en el cromosoma 22. De los 39 aminoácidos, sólo 13 tienen actividad biológica conocida. Los restantes del extremo carboxilo terminal son muy variables y determinan la actividad inmunitaria. A partir de la POMC por un procesamiento postranscripcional, se produce, además de la ACTH, la melanotropina (MSH), la lipotropina y la betaendorfina. En el ser humano, la secuencia de aminoácidos es la siguiente: Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Try-Gly-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Val- Lys-Val-Tyr-Pro-Asp-Ala-Gly-Glu-Asp-Gln-Ser-Ala-Glu-Ala-Phe-Pro-Leu-Glu-Phe. La ACTH en humanos tiene un peso molecular de 4,540 unidades de masa atómica (Da). Ejerce su acción sobre la corteza suprarrenal estimulando la esteroidogénesis, estimula el crecimiento de la corteza suprarrenal y la secreción de corticosteroides (Fardella, 2001).

Su secreción está regulada por el factor estimulante de corticotropina (CRF) procedente del hipotálamo, es pulsátil y presenta un ritmo circadiano característico, la máxima secreción se produce por la mañana. Fue descubierta por Evelyn M. Anderson mientras trabajaba en su tesis, conjuntamente con B. Collip y D. L. Thomson la ACTH. En un informe publicado en 1933, explicaron su función en el cuerpo (Fardella, 2001).

4.6.1 Enfermedades en las que se involucra.

La medida de ACTH en sangre contribuye a detectar, diagnosticar y monitorizar trastornos asociados a exceso o déficit de cortisol en el organismo (LabTest 2016). Estos trastornos incluyen:

- Enfermedad de Cushing - existe un exceso de cortisol debido a un tumor productor de ACTH en la hipófisis (normalmente benigno)
- Síndrome de Cushing - hace referencia al conjunto de signos y síntomas que se derivan de exponer al organismo a un exceso de cortisol. El síndrome de Cushing puede ser debido a la enfermedad de Cushing pero también a tumores adrenales, a hiperplasia adrenal, al uso de medicación de tipo esteroideo, o a un tumor productor de ACTH ectópico, es decir situado en otra localización distinta de la hipófisis (por ejemplo, pulmones)
- Enfermedad de Addison o insuficiencia adrenal primaria - disminución de la producción de cortisol debido a una lesión de las glándulas adrenales
- Insuficiencia adrenal secundaria - disminución de la producción de cortisol debido a una disfunción hipofisaria
- Hipopituitarismo - disfunción o lesión hipofisaria que supone una disminución de la producción de hormonas por la hipófisis o una supresión total de dicha producción, incluyendo la producción de ACTH

La medida conjunta de cortisol y ACTH puede ser de ayuda para diferenciar algunos de estos trastornos ya que la concentración de ACTH suele variar en sentido opuesto a la del cortisol. Esta prueba se solicita cuando se presentan signos o síntomas asociados a exceso o déficit de cortisol (MedlinePlus, 2016).

Concentraciones elevadas de cortisol causan síntomas y signos como:

- Obesidad, que afecta especialmente al torso y no a brazos y piernas
 - Cara redondeada
 - Piel frágil y quebradiza
 - Estrías abdominales de color púrpura
 - Debilidad muscular
 - Acné
 - Aumento del vello corporal
 - Frecuentemente se acompaña de hallazgos tales como presión arterial elevada, niveles bajos de potasio, niveles aumentados de bicarbonato y de glucosa, e incluso a veces diabetes.
-
- Una producción insuficiente de cortisol suele acompañarse de:
 - Debilidad muscular
 - Cansancio
 - Pérdida de peso
 - Aumento de la pigmentación cutánea, incluso en zonas no expuestas al sol
 - Pérdida del apetito
 - Además, suele acompañarse de disminución de la presión arterial, disminución de los niveles de glucosa y sodio en sangre, y aumento del potasio y del calcio.

Entre los síntomas sugestivos de hipopituitarismo se incluyen la pérdida del apetito, el cansancio, irregularidades de los ciclos menstruales, hipogonadismo, disminución del deseo sexual, aumento de la necesidad de orinar por la noche y pérdida de peso. Si el trastorno se debe a un tumor hipofisario (que normalmente es benigno), el individuo puede también presentar síntomas asociados a la compresión de células y nervios cercanos. El tumor puede afectar a los nervios que controlan la vista, causando síntomas como "visión en túnel" (incapacidad para visualizar imágenes laterales), pérdida de visión en áreas de localización concreta, visión doble, además de originar dolores de cabeza inusuales (LabTest, 2017).

4.6.2.- Diagnóstico.

Método: IRMA, RIA Elisa y Quimioluminiscencia.

Muestra: plasma con EDTA. Obtener la muestra en tubo de plástico con EDTA disódico, colocar en baño de hielo para evitar la acción de las proteasas séricas, centrifugar en centrifuga refrigerada. Guardar a -20°C inmediatamente. Mantener congelado hasta el procesamiento (MedlinePlus, 2017).

4.6.3 Valores de referencia:

TIEMPO	VALOR
8 HORAS	20-80 pg/mL
16 HORAS	Menor de 20 pg/MI

Tabla 4.4.- Valores de referencia reportados para la hormona Adrenocorticotropa (MedlinePlus, 2017).

4.6.4.-Diagnóstico diferencial de los distintos síndromes de hipercortisolismo (MedlinePlus, 2017).

Nivel inferior a 30 pg/ml--> Síndrome de Cushing por tumor suprarrenal

Nivel normal o moderadamente elevado (20-200 pg/ml) ->- Enfermedad de Cushing (Cushing hipofisario)

Nivel superior a 200 pg/ml Neoplasia productora de ACTH--> (Cáncer de pulmón, síndrome carcinoide, etc)

Diagnóstico etiológico en hipocortisolismo.

Nivel superior a 100 pg/ml (Aún con cortisol normal)--> Insuficiencia adrenal primaria

Niveles menores a 50 pg/ml--> Insuficiencia suprarrenal secundaria.

4.6.5.- Variables preanalíticas:

Aumentado: Embarazo, estrés. Anorexia nerviosa y depresión, hiperplasia adrenal congénita, enfermedad de Cushing, tumor productor de ACTH ectópica, síndrome de Nelson, enfermedad de Addison, hipoglucemia (MedlinePlus, 2017).

Disminuido: Se pueden observar valores disminuidos en síndrome de Cushing por secreción ectópica de ACTH debido a que los anticuerpos monoclonales pueden arrojar resultados falsamente disminuidos ya que estos tumores pueden secretar moléculas o polímeros símil ACTH en mayor proporción que el monómero. En estos casos el uso de inmunoensayos con anticuerpos monoclonales tiene mayor especificidad que el radioinmunoensayo con anticuerpos policlonales pero no reconoce estas otras moléculas ACTH similares (MedlinePlus, 2017).

- Insuficiencia adrenocortical secundaria
- Craneofaringioma
- Tumor pituitario o metastásico
- Hipofisitis linfocitaria
- Sarcoidosis
- Histiocitosis
- Histoplasmosis
- Trauma encefalo creaneano

- Aneurismas intracraneanos grandes
- Infarto pituitario (Síndrome de Sheehan o apoplejía pituitaria)
- Síndrome de silla turca vacía
- Tumores hipotalámicos.
- Carcinoma adrenal, adenoma, hipopituitarismo.

4.6.5.1.- Variables por drogas:

Aumentado: Aminoglutetimida, anfetaminas, insulina, levodopa, metoclopramida, metirapona, pirógenos, vasopresina (MedlinePlus, 2017).

Disminuido: Dexametasona, glucocorticoides.

La interpretación de los resultados es a menudo compleja. Las concentraciones de ACTH y de cortisol varían a lo largo del día. Normalmente, las concentraciones más elevadas y más bajas de ACTH se dan, respectivamente, por la mañana y por la noche. El cortisol sigue un patrón similar aunque un poco retrasado en el tiempo respecto al patrón de la ACTH. Los trastornos que repercuten sobre la producción de ACTH y de cortisol alteran este ritmo o patrón de producción. Los resultados de las determinaciones de ACTH y de cortisol deben evaluarse conjuntamente. La siguiente tabla indica los patrones más comunes de ACTH y de cortisol en diferentes enfermedades que afectan a las glándulas adrenales y la hipófisis (MedlinePlus, 2017).

En la siguiente tabla se muestra un resumen de la interpretación y relación de las hormonas Cortisol y ACTH.

Enfermedad	Cortisol	ACTH
Enfermedad de Cushing (tumor pituitario productor de ACTH)	Elevado	Elevada
Tumor adrenal	Elevado	Disminuida
ACTH ectópica (ACTH producida por un tumor no hipofisario, normalmente de localización pulmonar)	Elevado	Elevada
Enfermedad de Addison (lesión de la glándula adrenal)	Disminuido	Elevada
Hipopituitarismo	Disminuido	Disminuida

Tabla 4.5.- Relación e interpretación de los valores elevados y disminuidos de las hormonas Cortisol y ACTH (MedlinePlus, 2017).

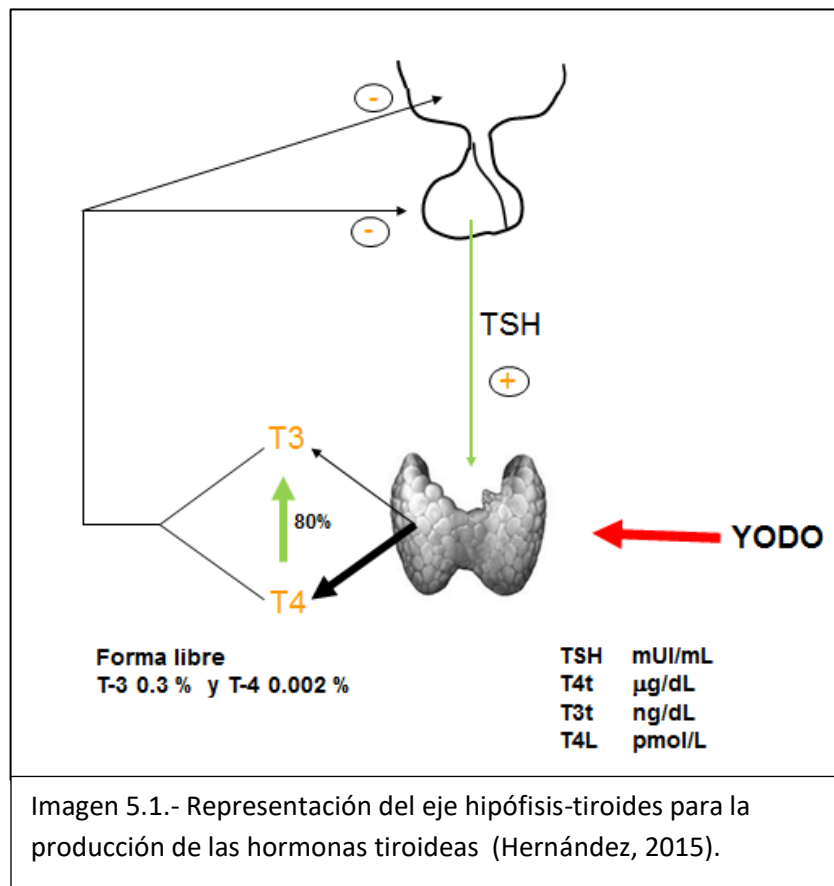
El cortisol es secretado por la zona reticular y almacenado en la zona fascicular de la corteza suprarrenal, una de las dos partes de la glándula suprarrenal. Esta liberación está controlada por el hipotálamo, una parte del cerebro, en respuesta al estrés o a un nivel bajo de glucocorticoides en la sangre. La secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) por parte del hipotálamo desencadena la secreción de la hipófisis de la hormona suprarrenal corticotropina (ACTH); esta hormona es transportada por la sangre hasta la corteza suprarrenal, en la cual desencadena la secreción de glucocorticoides (Wrapper, 1012).

5.- HORMONAS TIROIDEAS.

Las hormonas tiroideas, tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), son hormonas basadas en la tirosina producidas por la glándula tiroides, la principal responsable de la regulación del metabolismo. Un componente importante en la síntesis de las hormonas tiroideas es el yodo. La forma principal de hormona tiroidea en la sangre es la tiroxina (T4), que tiene una semivida más larga que la T3. La proporción T4 a T3 liberada en la sangre es aproximadamente 20 a 1. La tiroxina es convertida en la más activa T3 (tres a cuatro veces más potente que la T4) dentro de las células deiodinasas (5'-yodinasas). Estas son tratadas posteriormente por descarboxilación y desyodación para producir 3-yodotironamina (T1a) y tironamina (T0a) (Dietrich, J. Brisseau und B. O. Boehm 2008).

Sus efectos son el aumento del metabolismo basal, lo cual es indispensable para un correcto desarrollo fetal, y el funcionamiento adecuado de los sistemas cardiovasculares, musculoesquelético, hematopoyético, así como para respuestas corporales adecuadas en cuanto a producción de calor, consumo de oxígeno y regulación de otros sistemas hormonales (Dietrich y col. 2008).

En la siguiente imagen se observa el eje hipófisis-tiroides para la producción de las hormonas T3 Y T4.



Las tirocinas actúan en casi todas las células del cuerpo. Ellas actúan para incrementar el metabolismo basal, afectan a la biosíntesis proteínica, ayudan a regular el crecimiento de los huesos largos (sinergia con la hormona del crecimiento) y maduración neuronal, e incrementan la sensibilidad del cuerpo a las catecolaminas (tales como la adrenalina) a través de la permisividad. Las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo y diferenciación adecuada de todas las células del cuerpo humano. Estas hormonas también regulan el metabolismo de proteínas, grasas, y carbohidratos, afectando a cómo las células humanas usan los compuestos energéticos. También estimulan el metabolismo de las vitaminas. Numerosos estímulos fisiológicos y patológicos influyen la síntesis de la hormona tiroidea (Dietrich y col. 2008).

Las hormonas tiroideas también llevan a la generación de calor en humanos. Sin embargo, las tirocinas funcionan vía mecanismos desconocidos para inhibir la actividad neuronal; esto juega un rol importante en los ciclos de hibernación de los mamíferos y el comportamiento de muda de las aves. Un efecto de la administración de tirocinas es la severa caída en la temperatura corporal (Dietrich y col. 2008).

Efectos fisiológicos:

- Incrementa el gasto cardíaco.
- Incrementa la frecuencia cardíaca.
- Potencia el desarrollo del cerebro.
- Incrementa el metabolismo de proteínas y carbohidratos.
- Incrementa la tasa de ventilación.
- Incrementa el metabolismo basal.
- Generación de calor en todos los tejidos menos en el Cerebro, Útero, ganglios linfáticos, testículos y adenohipófisis.
- Aumenta el número de receptores de catecolaminas y amplifica la respuesta postreceptor en el sistema simpático.
- Aumenta la eritropoyetina.
- Regula el metabolismo óseo.
- Permite la relajación muscular.
- Engrosa el endometrio en las mujeres.
- Interviene en los niveles de producción de hormonas gonadotropinas y somatotropa o GH.
- Permite la respuesta correcta del centro respiratorio a la hipoxia e hipercapnia.

(Kirkegaard, C. Faber, J. 1998).

Las hormonas tiroideas (T4 y T3) son producidas por las células epiteliales tiroideas de la glándula tiroidea y son reguladas por la TSH hecha por las células tirotrópicas de la adenohipófisis. Ya que los efectos de la T4 en vivo son mediados vía la T3 (la T4 es convertida en T3 en el tejido objetivo), la T3 es 3 a 5 veces más activa que la T4 (Dietrich y col. 2008).

La tiroxina (3,5,3',5'-tetrayodotironina) es producida por las células foliculares de la glándula tiroidea. Es producida como el precursor tiroglobulina (esto no es lo mismo que TBG), que es escindida por enzimas para producir a la activa T4. La tiroxina es producida añadiendo átomos de yodo a la estructura de anillo de las moléculas de tirosina. La tiroxina (T4) contiene cuatro átomos de yodo. La triyodotironina (T3) es idéntica a la T4, excepto que tiene tres en vez de cuatro átomos de yodo por molécula. El yoduro es activamente absorbido del torrente sanguíneo por un proceso llamado captura de yoduro. En este proceso, el sodio es cotransportado con yodo desde el lado basolateral de la membrana hacia la célula y luego concentrado en los folículos tiroideos hasta una concentración de alrededor de treinta veces la de la sangre. Mediante la reacción con la enzima yoduro peroxidasa, el yodo es unido a los residuos de tirosina en las moléculas de tiroglobulina, formando monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT). Enlazando dos fracciones de DIT produce tiroxina. Combinando una partícula de MIT y una de DIT produce triyodotironina (Dietrich y col. 2008).

$DIT + MIT \rightarrow r\text{-T3}$ (biológicamente inactiva)

$MIT + DIT \rightarrow$ triyodotironina (T3)

$DIT + DIT \rightarrow$ tiroxina (T4)

Las proteasas digieren la tiroglobulina yodada, liberando las hormonas T4 y T3, los agentes biológicamente activos fundamentales para la regulación del metabolismo (Dietrich y col. 2008).

En la siguiente imagen se observa el mecanismo clásico de producción de hormonas tiroideas.

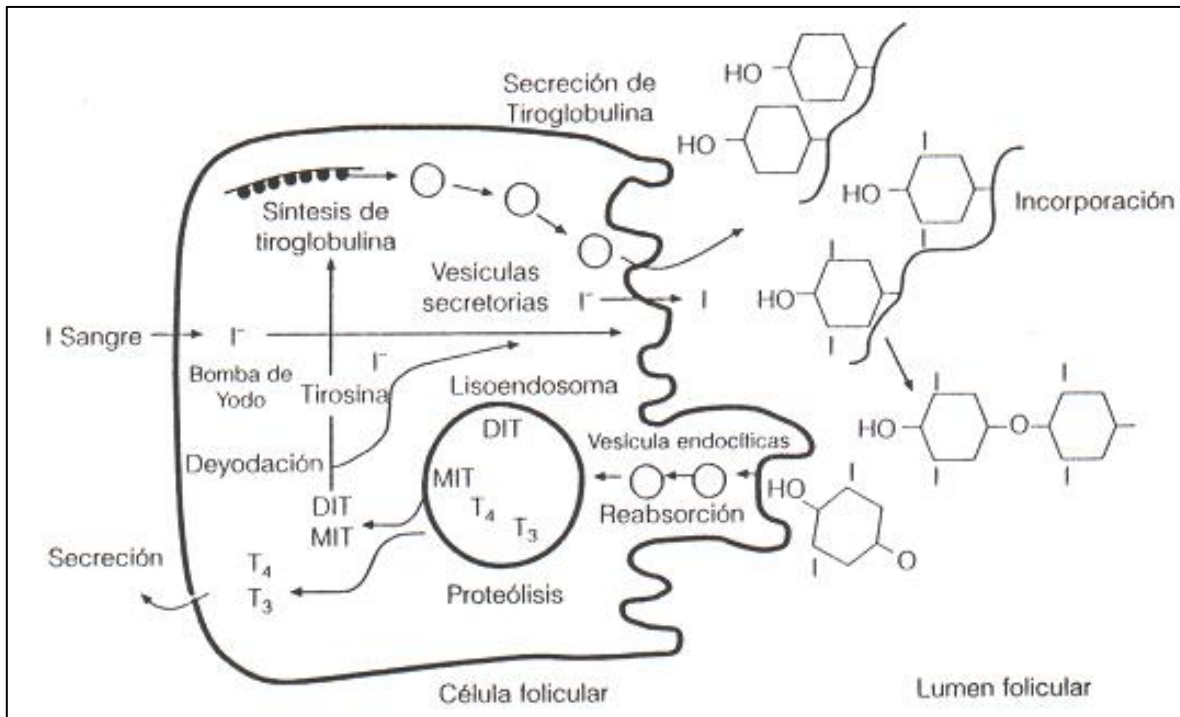


Imagen 5.2.- Mecanismo clásico de producción de hormonas tiroideas (Dietrich y col. 2008).

- La tiroglobulina es sintetizada en el retículo endoplasmático rugoso y sigue la vía secretora para entra al coloide en el lumen del fólculo tiroideo por exocitosis.
- Mientras tanto, un cotransportador de yoduro de sodio (Na/I) bombea yoduro (I-) activamente hacia la célula, que previamente había cruzado el endotelio por mecanismos desconocidos.
- Este yoduro entra al lumen folicular desde el citoplasma por un transportador llamado pendrina, de maneras supuestamente pasivas.
- En el coloide, el yoduro (I-) es oxidado a yodo (I0) por una enzima llamada yoduro peroxidasa.
- El yoduro (I0) es sumamente reactivo y reacciona con la tiroglobulina en los residuos tirosilos en su cadena proteica (conteniendo en total aproximadamente 120 residuos tirosilos).
- En conjugación, los residuos tirosilo adyacentes son emparejados.
- El complejo entero re-entra la célula folicular por endocitosis.
- La proteólisis por varias peptídicas liberan las moléculas de tiroxina y triyodotironina, que luego entran al torrente sanguíneo por mecanismos desconocidos (Dietrich y col. 2008).

5.1.-TSH (Hormona Estimulante de la Tiroides) o Tirotropina.

Es la hormona de origen Hipofisario (proveniente de la glándula Hipófisis) encargada de la estimulación de la glándula Tiroides para que aumente la producción de hormonas tiroideas (hormonas T3 y T4). Los valores de TSH aumentan en sangre cuando las hormonas tiroideas están bajas y disminuyen cuando ya no se necesita de mayor producción de T3 y T4 por estar en valores elevados. La secreción de TSH está regulada por una hormona Hipotalámica llamada TRH (Hormona liberadora de Tirotropina), de tal manera el Hipotálamo, por medio de la TRH, regula la secreción de TSH en la Hipófisis y la TSH regula la producción de T3 y T4 en la Tiroides, de esta forma se lleva a cabo el sistema regulatorio de la secreción de hormonas tiroideas (Harrison. et al, 2005).

En el Hipotiroidismo encontraremos las hormonas tiroideas T3 y T4 con valores sanguíneos disminuidos y niveles altos de TSH que buscan estimular a la tiroides para que aumente su producción. En el Hipertiroidismo veremos resultados de laboratorio que reflejen valores de T3 y T4 elevados y una TSH en valores bajos, casi despreciables, que intentan no estimular a la glándula tiroidea para no incrementar aún más la producción de hormonas Tiroideas (Harrison. et al, 2005).

5.2.-T4 o T4 Total (Tiroxina).

Es una hormona de origen Tiroideo, esta representa el 90% de la producción de la glándula, versus la T3 que sólo representa el 10%. La T4 es la forma inactiva de las hormonas tiroideas, por lo tanto es considerada una pre-Hormona, ya que necesita transformarse en T3 para ser útil y poder ingresar al interior celular y ejercer sus funciones. La T4 es la hormona tiroidea disponible en sangre para, en caso de una disminución o consumo de T3, pueda convertirse rápidamente esta T4 en T3 y ser utilizada por diversos órganos para cumplir sus objetivos (Harrison. et al, 2005).

Se encuentra en dos estados:

- T4 unida a una proteína transportadora.
- T4 libre de proteína transportadora (T4L).

5.3.- T3 o T3 Total (Triyodotironina).

Es una de las 2 hormonas que produce la Tiroides, ésta es la hormona tiroidea que tiene función en el organismo. Se encuentra en dos estados:

- T3 unida a una proteína transportadora.
- T3 libre de proteína transportadora (T3L).

Por lo tanto, la medición de T3 es la suma del conjunto de ambos estados, tanto la que está unida a proteínas transportadoras como la que viaja en su forma libre (T3L) o no unidas a proteínas transportadoras, por ello se le conoce también como T3 Total. La T3 que viaja unida a una proteína transportadora, para ejercer sus funciones requiere liberarse y así poder ingresar al interior de las células (convertirse en T3 Libre) (Harrison. et al, 2005).

5.4.- T4L (Tiroxina Libre).

Este valor representa toda la cantidad de hormona Tiroxina que se encuentra circulando libremente en la sangre, es decir, sin estar unida a proteínas transportadoras. Esta es la fracción de hormona tiroidea que está disponible para ser transformada a T3 en los órganos, por lo tanto es la forma activa de la Tiroxina. La T4L por sí sola ayuda a evaluar la función tiroidea y permite conjuntamente con la TSH arrojar un diagnóstico médico (Harrison. et al, 2005).

5.5.- T3L (Triyodotironina Libre).

Es la forma menos abundante de las hormonas tiroideas, sin embargo es la estructura que realmente ejerce función en el organismo, ya que esta es la fracción de la T3 que circula libremente por el torrente sanguíneo sin estar adherida a proteínas. El correcto funcionamiento de todos los órganos y tejidos dependen de esta hormona en su forma libre. Su principal rol es inducir el aumento del metabolismo, favoreciendo la quema de grasa para obtener energía vital para realizar todas las funciones del organismo. Por tanto ayuda a disminuir los niveles de colesterol, acelera la síntesis de proteínas, incrementa la reproducción celular, regula de la temperatura y promueve el crecimiento de los tejidos óseos, muscular y cerebral (Harrison. et al, 2005).

5.5.1.- ATPO (Anticuerpos Anti Tiroideo Peroxidasa).

Son anticuerpos (proteínas) que fabrica el organismo en condiciones anormales, estos atacan a las propias células y tejidos tiroideos. Su determinación en sangre es útil para el diagnóstico de tiroiditis autoinmune, también resultan positivos en el 95% de los casos de un tipo de Hipotiroidismo llamado Tiroiditis de Hashimoto y en el 85% de los casos diagnosticados con la Enfermedad de Graves, una de las causas de Hipertiroidismo (Harrison. et al, 2005).

5.5.2.- ATG (Anticuerpos Anti Tiroglobulina).

Estos anticuerpos son proteínas que, en condiciones anormales, crea el organismo contra su propia tiroides, estos anticuerpos se encuentran positivos en los casos de Hipertiroidismo por Enfermedad de Graves y en algunos casos de Tiroiditis, en el cual estas proteínas generadas por el sistema inmunitario destruyen a la Tiroglobulina presente dentro del tejido tiroideo (Harrison. et al, 2005).

5.6.- TG (Tiroglobulina).

Es una proteína generada en la tiroides que actúa como estructura de las hormonas tiroideas T3 y T4, sobre la Tiroglobulina se adhieren las moléculas que conforman a estas hormonas. Cuando la tiroides se encuentra inflamada y aumentada de tamaño es capaz de producir más tiroglobulina de lo habitual, lo que se evidencia en los resultados de sangre. Es de gran utilidad para el diagnóstico de Tiroiditis, Enfermedad de Graves, Bocio Nodular y algunos tipos de cáncer de Tiroides, empleándose como marcador tumoral. El médico suele solicitar esta prueba para evaluar la respuesta al tratamiento de algunos tipos de cáncer, así como también concluir si una tiroidectomía (extirpación de la tiroides) fue exitosa, ya que en estos casos se esperaría que los valores de la Tiroglobulina descendieran con el paso del tiempo (Harrison. et al, 2005).

El perfil tiroideo es fundamental para descartar o confirmar padecimientos de la tiroides, en concreto:

- Hipotiroidismo: liberación hormonal insuficiente que genera intolerancia al frío, estreñimiento, alteraciones del estado de humor, cansancio, dolores musculares (mialgias) y articulares, cabello y uñas quebradizos, menstruación abundante, problemas de infertilidad y aumento de peso con disminución del apetito (Hernández, 2015).
- Hipertiroidismo: producción excesiva de hormonas que ocasiona fatiga, deposiciones frecuentes, intolerancia al calor, aumento de apetito, sudoración abundante, nerviosismo, menstruaciones irregulares y pérdida de peso (Hernández, 2015).

Ayuda a descartar la presencia de enfermedades de la tiroides, además, este estudio ofrece al profesional de la salud (médico general, endocrinólogo) una forma de valorar el tratamiento del paciente y la evolución de la enfermedad. En concreto, se basa en la medición de cuatro hormonas: (Harrison. et al, 2005).

- Triyodotironina (T_3): desempeña papel importante en el control del metabolismo; por ejemplo, regula el consumo de oxígeno, la degradación de grasas o la formación de músculos.
- Tiroxina (T_4): la tiroides secreta en mayor proporción esta hormona para que se distribuya por todo el organismo y los tejidos la conviertan principalmente en T_3 por acción de una enzima especial (5'-desyodasa). Sus funciones son idénticas a las ya mencionadas, aunque es menos potente que T_3 .
- T_3 reversa (rT_3): es la forma inactiva de las hormonas tiroideas, que normalmente se genera en los tejidos (por acción de la 5'-desyodasa) cuando hay aumento del metabolismo basal (valor normal de energía necesaria para que las células subsistan), con el fin de disminuirlo. Dicha sustancia es de desecho y no tiene beneficio para el organismo.
- T_4 libre: es hormona tiroxina (T_4) que se ha liberado de aquellas proteínas que le permiten viajar hacia los distintos tejidos del cuerpo (por encontrarse libre, también llega a ser eliminada, por ejemplo, por los riñones); es la única que puede ser aprovechada para transformarse en T_3 y cumplir sus funciones (Harrison. et al, 2005).

Parte importante de la prueba de perfil tiroideo es el análisis de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), la cual es producida por la glándula pituitaria que tiene el tamaño de un chicharo y está ubicada en la base del cerebro (Harrison, T. Fauci, A, et al. 2005).

5.7.- Historia.

La glándula recibe su nombre de la palabra griega thyreoideas o escudo, debido a su forma bilobulada. La tiroides fue identificada por el anatomista Thomas Wharton en 1656 y descrita en su texto Adenographia. La tiroxina fue identificada en el siglo XIX. Los italianos de la época del renacimiento ya habían documentado la tiroides. Leonardo da Vinci incluyó la tiroides en algunos de sus dibujos en la forma de dos glándulas separadas una a cada lado de la laringe. En 1776 Albrecht von Haller describió la tiroides como una glándula sin conducto. Se le atribuía a la tiroides varias funciones imaginativas, incluyendo la lubricación de la laringe, un reservorio de sangre para

el cerebro y un órgano estético para mejorar la belleza del cuello femenino (Harrison, T. Fauci, A, et al. 2005).

La cirugía de la tiroides siempre fue un procedimiento peligroso con extremadamente elevadas tasas de mortalidad. El primer relato de una operación de tiroides fue en 1170 por Roger Frugardi. Para la mitad del siglo XIX, aparecieron avances en anestesia, antisepsia y en el control de la hemostasis, lo que le permitió a los cirujanos operar en la tiroides con tasas de mortalidad reducidas. Los cirujanos de tiroides más conocidos de la época fueron Emil Theodor Kocher (1841-1917) y C. A. Theodor Billroth (1829-1894) (Harrison, T. Fauci, A, et al. 2005).

5.8.- Enfermedades en las que se involucran.

En el caso de la T3, Los niveles por encima de lo normal de esta hormona pueden indicar: (MedlinePlus, 2015)

- Alta concentración de proteína que transporta T3 en la sangre (puede ocurrir normalmente con el embarazo, uso de anticonceptivo hormonal, enfermedad hepática, a causa de una afección hereditaria o reciente uso de medicamentos para bajar de peso cuando estos la contienen).
- Hipertiroidismo.
- Cáncer tiroideo.
- Ahora bien, cifras inferiores a las esperadas podrían indicar:
 - Padecer alguna enfermedad prolongada.
 - Hipotiroidismo.
 - Inanición (consecuencia de prolongada insuficiencia alimentaria).
 - Por lo que respecta a la hormona T4.

Una concentración superior a ésta puede deberse a afecciones como:

- Enfermedad de Graves (causante de hipertiroidismo).
 - Tumoraciones.
 - Elevación en el nivel de proteínas que transportan T4 en sangre (debido a embarazo, uso de anticonceptivos hormonales, enfermedades hereditarias o afección del hígado).
 - Hipertiroidismo inducido por yodo.
 - Tiroiditis (inflamación de la tiroides) subaguda o crónica.
 - Bocio multinodular tóxico (agrandamiento de la glándula tiroides debido a la presencia de tumor o tumores redondos y pequeños, llamados nódulos).
 - Enfermedad trofoblástica (crecimiento de tumores dentro del útero o matriz)
- (MedlinePlus, 2015).

A su vez, los niveles de T4 pueden ser inferiores a lo esperado por:

- Hipotiroidismo.

- Desnutrición o ayuno.
- Uso de ciertos medicamentos.

5.9.-Diagnóstico.

MUESTRA: Suero no hemolizado.

TÉCNICA: Quimioluminiscencia, RIA, IRMA.

5.10.- Valores de Referencia.

En las siguientes tablas se muestran los valores de referencia para las hormonas del perfil tiroideo, así como la interpretación del mismo (MedlinePlus, 2015) (Harrison, T. Fauci, A, et al. 2005).

Interpretación del Perfil Tiroideo			
TSH	T4	T3	INTERPRETACIÓN
Alto	Normal	Normal	Hipotiroidismo Leve (asintomático)
Alto	Bajo o Normal	Bajo o Normal	Hipotiroidismo
Bajo	Normal	Normal	Hipertiroidismo Leve (asintomático)
Bajo	Alto o Normal	Alto o Normal	Hipertiroidismo
Bajo	Bajo o Normal	Bajo o Normal	No representa falla Tiroidea. <i>Hipotiroidismo secundario</i> ocasionado por baja estimulación de la Hipófisis a la tiroides

Parámetro	Valores Normales o Valores de Referencia		
	Bajo	Deseable	Alto
TSH (Tirotropina)	Menor de 0.30 uIU/mL	0.30 y 3.0 uIU/mL	Superior de 3.0 uIU/mL
T4 o T4Total (Tiroxina)	Menor de 5.4 ng/dL	Entre 5.4 y 11.5 ng/dL	Superior de 11.5 ng/dL
T3 o T3Total (Triyodotironina)	Menor de 0.8 ng/mL	Entre 0.8 y 2.0 ng/mL	Superior de 2.0 ng/mL
T4L (Tiroxina Libre)	Menor de 0.71 ng/dL	Entre 0.71 y 1.85 ng/dL	Superior de 1.85 ng/dL
T3L (Triyodotironina Libre)	Menor de 2.3 pg/mL	Entre 2.3 y 4.4 pg/mL	Superior de 4.4 pg/mL
ATPO	Negativo: Entre 0 y 34 ng/mL		Positivo: Mayor de 34 ng/mL
ATG	Negativo: Entre 0 y 40 ng/mL		Positivo: Mayor de 40 ng/mL
Tiroglobulina	Entre 5 y 25 µg/L		Mayor de 25 µg/L

Tabla 5.1- valores de referencia e interpretación del perfil tiroideo (MedlinePlus, 2015) (Harrison, T. Fauci, A, et al. 2005).

6.- HORMONAS OVARICAS.

El ovario es la gónada femenina que produce y segrega óvulos y hormonas sexuales (estrógenos, andrógenos y otras). Los ovarios, cuya forma se asemeja a una almendra, pesan entre 6 y 7 gramos y tienen un color blanco grisáceo (Harrison, T. Fauci, A, et al. 2005).

6.1.-Estrógenos.

Los estrógenos son hormonas sexuales esteroideas (derivadas del colesterol) de tipo femenino principalmente, producidos por los ovarios, la placenta durante el embarazo y, en menores cantidades, por las glándulas adrenales. Las formas más comunes de estrógenos analizadas son estrona (E1), estradiol (E2) y estriol (E3) (Harrison, T. Fauci, A, et al. 2005).

Estrona (E1) - Deriva directamente de la androstendiona (de la glándula adrenal o suprarrenal) o indirectamente de andrógenos. Puede también ser producida en ovarios y placenta, testículos y tejido adiposo (grasa). Cuando es necesario, la estrona puede convertirse en estradiol y viceversa. La estrona es el principal estrógeno en los varones y en mujeres post-menopáusicas (Harrison, T. Fauci, A, et al. 2005).

Estradiol (E2) - Se produce principalmente en los ovarios antes de la menopausia, y en varones en los testículos. En mujeres post-menopáusicas el estradiol procede de la estrona. El estradiol es el estrógeno más potente y el que se encuentra a más alta concentración en mujeres premenopáusicas no embarazadas. Sus niveles varían en función de la edad de la mujer y de su estado reproductivo. El estradiol constituye un buen marcador de la función ovárica (Harrison, T. Fauci, A, et al. 2005).

Estriol (E3) - Es un estrógeno que se produce en grandes cantidades por la placenta en desarrollo durante el embarazo. El estriol aumenta en el curso de la gestación, siendo un indicador de la correcta evolución del embarazo y del desarrollo fetal. La medida de estriol está incluida en el cribado del segundo trimestre del embarazo, contribuyendo así a la evaluación del riesgo fetal debido a la existencia de ciertas alteraciones cromosómicas. En mujeres no embarazadas y en varones, los niveles de estriol son muy bajos (Harrison, T. Fauci, A, et al. 2005).

En la siguiente imagen se puede observar el mecanismo de síntesis de los estrógenos.

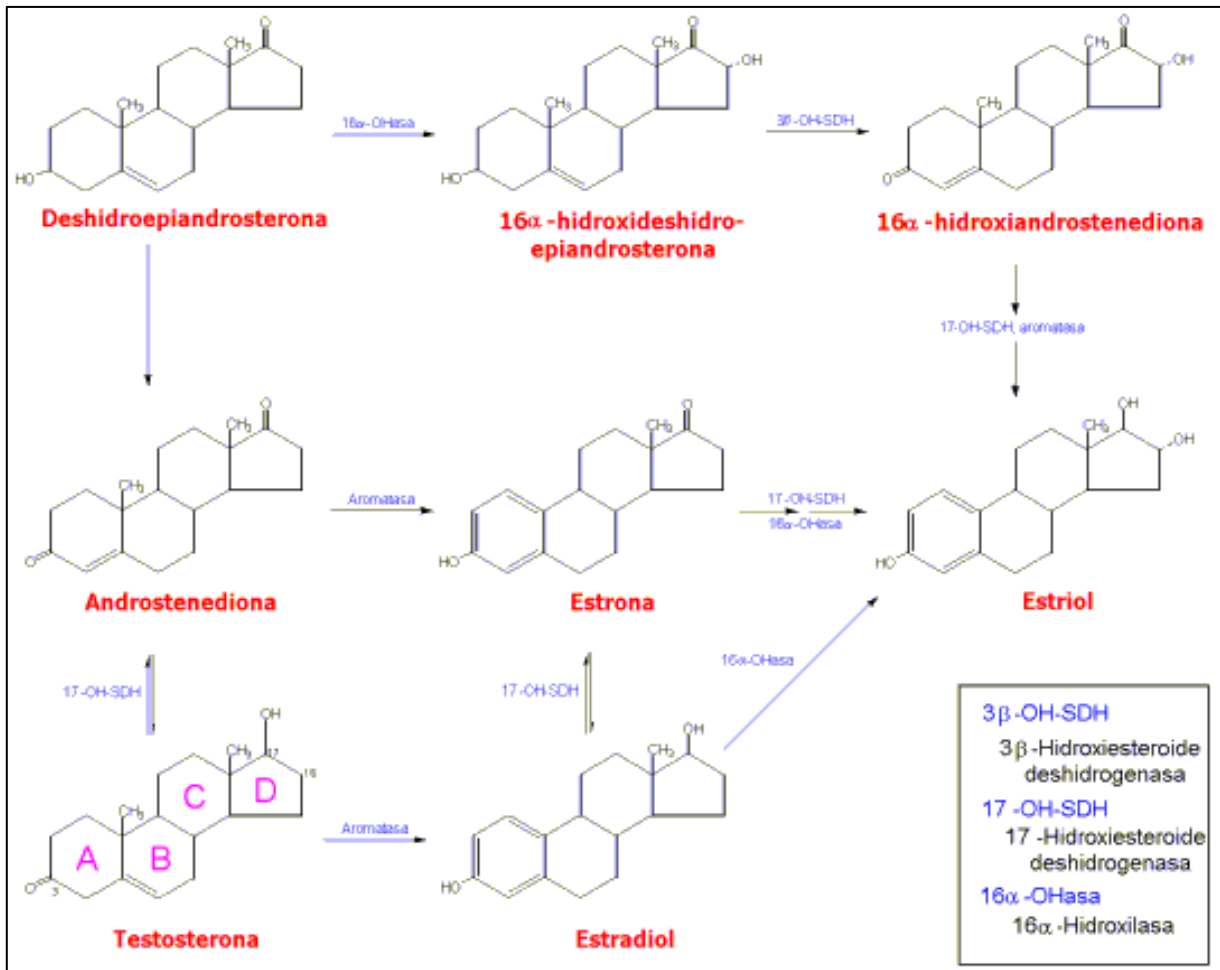


Imagen 6.1.- Mecanismo de biosíntesis de los estrógenos (Goodman y Gilman. 2008).

Los estrógenos inducen fenómenos de proliferación celular sobre los órganos, principalmente endometrio, mama y el mismo ovario. Tienen cierto efecto preventivo de la enfermedad cerebro vascular y, sobre el endometrio, actúan coordinadamente con los gestágenos, otra clase de hormona sexual femenina que induce fenómenos de maduración. Los estrógenos presentan su mayor concentración en los primeros 7 días del ciclo menstrual. Los estrógenos actúan con diversos grupos celulares del organismo, especialmente con algunos relacionados con la actividad sexual, con el cerebro, con función endocrina y también neurotransmisora (Goodman y Gilman. 2008).

Al regular el ciclo menstrual, los estrógenos afectan el tracto reproductivo, el urinario, los vasos sanguíneos y del corazón, los huesos, las mamas, la piel, el cabello, las membranas mucosas, los músculos pélvicos y el cerebro. Los caracteres sexuales secundarios, como el vello púbico y las axilas también comienzan a crecer cuando los niveles de estrógeno aumentan. Muchos de los sistemas orgánicos, incluyendo los sistemas musculoesquelético y cardiovascular, y el cerebro, están afectados por los estrógenos (Goodman y Gilman. 2008).

Influyen en el metabolismo de las grasas y el colesterol de la sangre. Gracias a la acción de los estrógenos los niveles de colesterol se mantienen bajos e inducen la producción del HDL. Ayuda a la distribución de la grasa corporal, formando la silueta femenina con más acumulación de la grasa en caderas y senos. Contrarrestan la acción de otras hormonas como la paratiroidea (PTH), que promueven la resorción ósea, haciendo que el hueso se haga frágil y poroso. Actúa sobre el metabolismo del hueso, impidiendo la pérdida de calcio del hueso y manteniendo la consistencia del esqueleto (MedlinePlus. 2017).

El descenso de estrógenos afecta al comportamiento emocional de la mujer provocando cambios de humor, irritabilidad, depresión. El aumento de estrógeno incentiva los sentimientos de poder y competencia entre las mujeres tal como han demostrado estudios recientes, el más importante por Steven Stanton de la Universidad de Michigan junto con Oliver Schultheiss de la Universidad Friedrich-Alexande. A pesar de la idea difundida de que los estrógenos no influyen en la excitación ni en el orgasmo en la mujer, recientes estudios han determinado que sí influyen en el apetito sexual. Tienen un papel importante en la formación del colágeno, uno de los principales componentes del tejido conectivo. Estimulan la pigmentación de la piel sobre todo en zonas como pezones, areolas y genitales (Goodman y Gilman. 2008).

6.1.1.- Enfermedades en las que se involucra.

Se pueden observar aumentos en la concentración de estradiol o estrona en:

Niñas y mujeres:

- Pubertad precoz
- Tumores de ovario o de glándulas suprarrenales

Niños y hombres:

- Aumento del tamaño de los pechos (ginecomastia)
- Tumores de testículos (cáncer testicular) o de glándulas suprarrenales
- Retraso de la pubertad

Tanto en hombres como en mujeres:

- Hipertiroidismo
- Cirrosis (Medlineplus,2017), (LabTest. 2014).

En mujeres, se puede observar una disminución en la concentración de estrógenos en:

- Síndrome de Turner, alteración cromosómica en la que falta (o está alterado) un cromosoma X; se caracteriza por falta de desarrollo de las características sexuales femeninas
- Disminución de la concentración de hormonas hipofisarias (hipopituitarismo)
- Disfunción de los ovarios (hipogonadismo)
- Abortos (estriol)
- Anorexia nerviosa
- Después de la menopausia (estradiol)
- Síndrome del ovario poliquístico (Síndrome de Stein-Leventhal)
- Ejercicio intenso (Medlineplus,2017), (LabTest. 2014).

6.1.2.- Diagnóstico.

Muestra: Suero o Plasma no Hemolizado.

Técnica: ELISA, RIA, Quimioluminiscencia.

6.1.3.- Valores de Referencia.

A continuación se muestran los valores de referencia reportados para estrógenos.

6.1.3.1.- Estradiol.

Los resultados pueden variar, dependiendo del sexo y la edad de la persona (MedlinePlus,2017), (LabTest. 2014) .

HOMBRES	MUJERES	
10 a 50 pg/MI	Premenopausia	30 a 400 pg/mL
	Posmenopausia	0 a 30 pg/ml

Tabla 6.1.- Valores de referencia reportados para estradiol (MedlinePlus, 2017), (LabTest, 2014).

6.1.3.2.- Estrógenos totales.

HOMBRES	MUJERES	
0.0 - 130.0 pg/MI	FASE LUTEA	42.0 - 382.0 pg/mL
	FASE FOLICULAR	0.0 - 248.0 pg/mL
	ANTICONCEPTIVOS	0.0 - 158.0 pg/mL
	POST MENOPAUSIA C/T	0.0 - 144.0 pg/mL
	POST MENOPAUSIA S/T	0.0 - 46.0 pg/mL

Tabla 6.2.- Valores de referencia reportados para estrógenos totales (MedlinePlus,2017), (LabTest. 2014).

Los rangos de los valores normales pueden variar ligeramente entre diferentes laboratorios. Algunos laboratorios utilizan diferentes mediciones o analizan muestras diferentes. (Medlineplus,2017), (LabTest. 2014)

6.2.- Progesterona.

La progesterona, es una hormona esteroidea C-21 involucrada en el ciclo menstrual femenino, embarazo (promueve la gestación) y embriogénesis de los humanos y otras especies. La progesterona pertenece a una clase de hormonas llamadas progestágenos, y es el principal progestágeno humano de origen natural. Su fuente principal es el ovario (cuerpo lúteo) y la placenta, la progesterona también puede sintetizarse en las glándulas adrenales y en el hígado (Medlineplus,2017), (LabTest, 2014).

La progesterona es una de las hormonas sexuales que se desarrollan en la pubertad y en la adolescencia en el sexo femenino, actúa principalmente durante la segunda parte del ciclo menstrual, parando los cambios endometriales que inducen los estrógenos y estimulando los cambios madurativos, preparando así al endometrio para la implantación del embrión. Estos efectos también ocurren en las mamas. La progesterona también se encarga de engrosar y mantener sujeto al endometrio en el útero: al bajar sus niveles, el endometrio se cae, produciendo la menstruación. Es la hormona responsable del desarrollo de caracteres sexuales secundarios en una mujer, y sirve para mantener el embarazo (Ecured, 2015).

En la siguiente imagen se observa el mecanismo de síntesis de la progesterona a partir del colesterol.

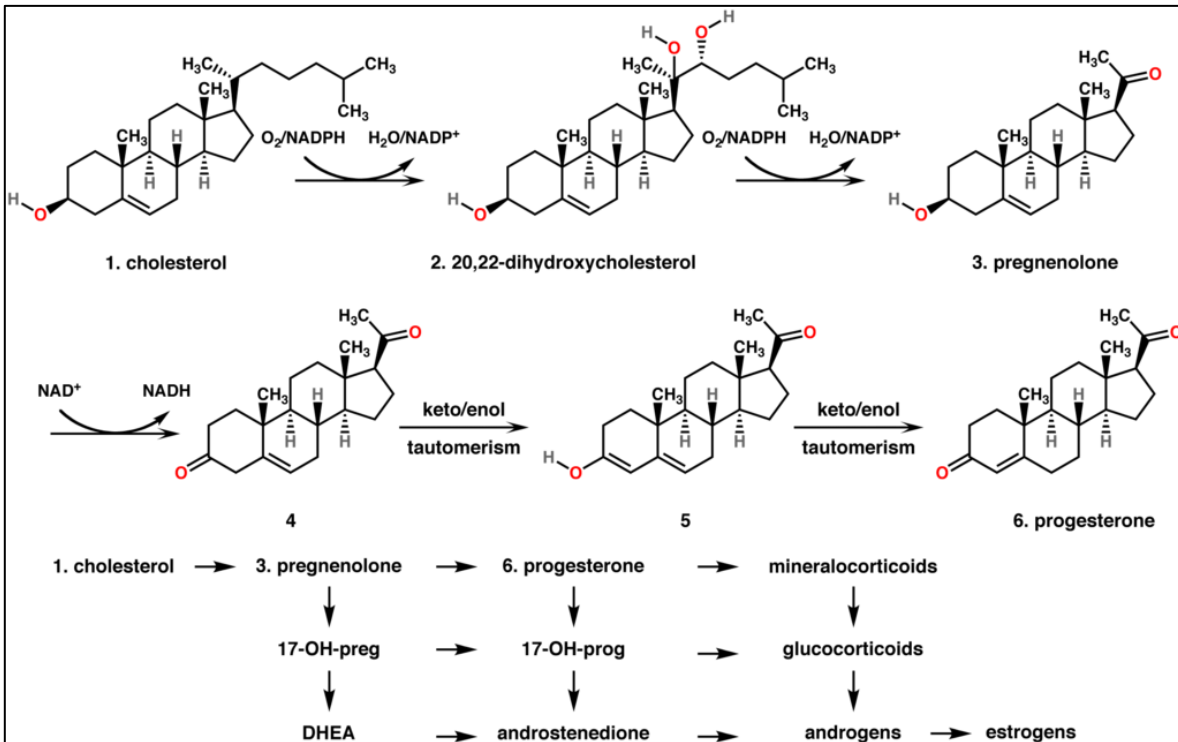


Imagen 6.2.- Representación del mecanismo de síntesis de la progesterona a partir del colesterol (Slideplayer, 2016).

6.2.- Historia.

La progesterona fue descubierta independientemente por cuatro grupos de investigación. Willard Myron Allen co-descubrió la progesterona con su profesor de anatomía George Washington Corner en la Escuela de Medicina de la Universidad de Rochester en 1933. Allen determinó primero su punto de fusión, peso molecular, y estructura molecular parcial. Él también le dio el nombre progesterone derivado de progestational steroidal ketone. Como otros esteroides, la progesterona consiste en cuatro hidrocarburos cíclicos interconectados. La progesterona contiene grupos funcionales de cetona y oxigenados, como también dos ramas de metil. Tal como todas las hormonas esteroides, la progesterona es hidrofóbica (Ecured, 2017).

6.2.2.- Enfermedades en las que se involucra (MedlinePlus, 2017), (LabTest, 2014).

Los niveles por encima de lo normal pueden deberse a:

- Embarazo
- Cáncer suprarrenal
- Cáncer ovárico
- Hiperplasia suprarrenal congénita

Los niveles por debajo de lo normal pueden deberse a:

- Amenorrea (ausencia de períodos)
- Embarazo ectópico
- Incapacidad para ovular
- Muerte fetal
- Posible aborto espontáneo

6.2.3.- Diagnóstico.

Muestra: Suero no Hemolizado.

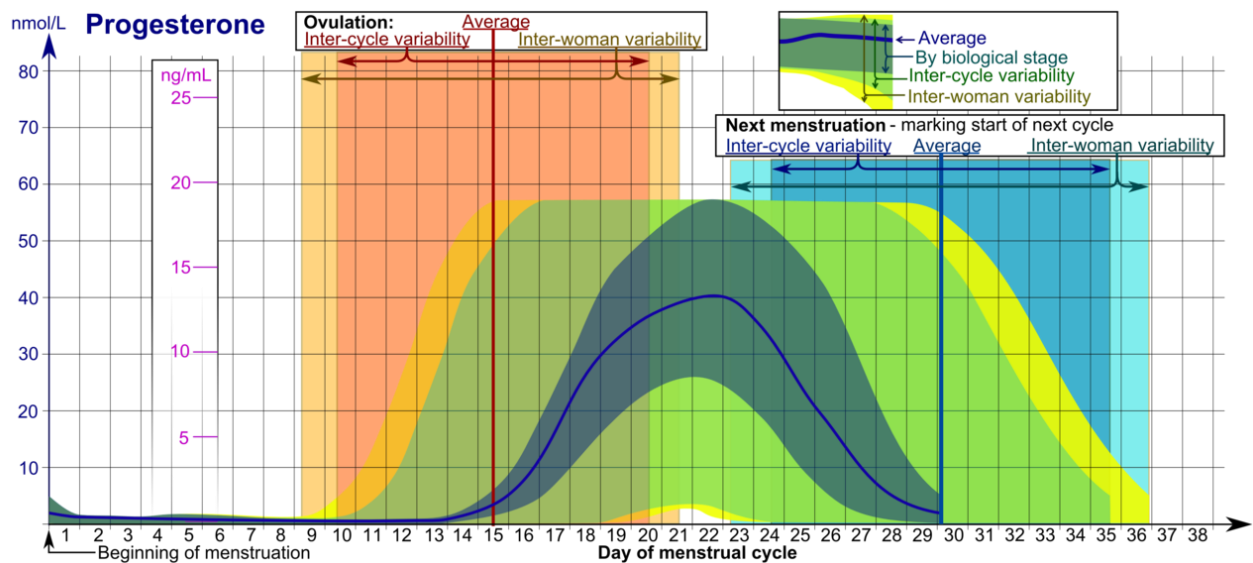
Técnica: RIA, IRMA, QUIMIOLUMINISCENCIA

6.2.3.- Valores de Referencia.

A continuación se muestran los valores de referencia de progesterona en las diferentes etapas de la vida (MedlinePlus, 2017), (LabTest, 2014).

Paciente	Rangos de referencia para exámenes de sangre		
	Límite inferior	Límite superior	Unidad
Mujer – posmenopáusica	≤0.2	1	ng/mL
	<0,6	3	nmol/L
Mujer con anticonceptivos orales	0.34	0.92	ng/mL
	1.1	2.9	nmol/L
Varones ≥16 años	0.27	0.9	ng/mL
	0.86	2.9	nmol/L
Mujer o varón 1-9 años	0.1	4.5	ng/mL
	0.3	13	nmol/L

Tabla 6.3.- Valores de referencia reportados para progesterona en las diferentes etapas de la vida (MedlinePlus,2017), (LabTest, 2014).

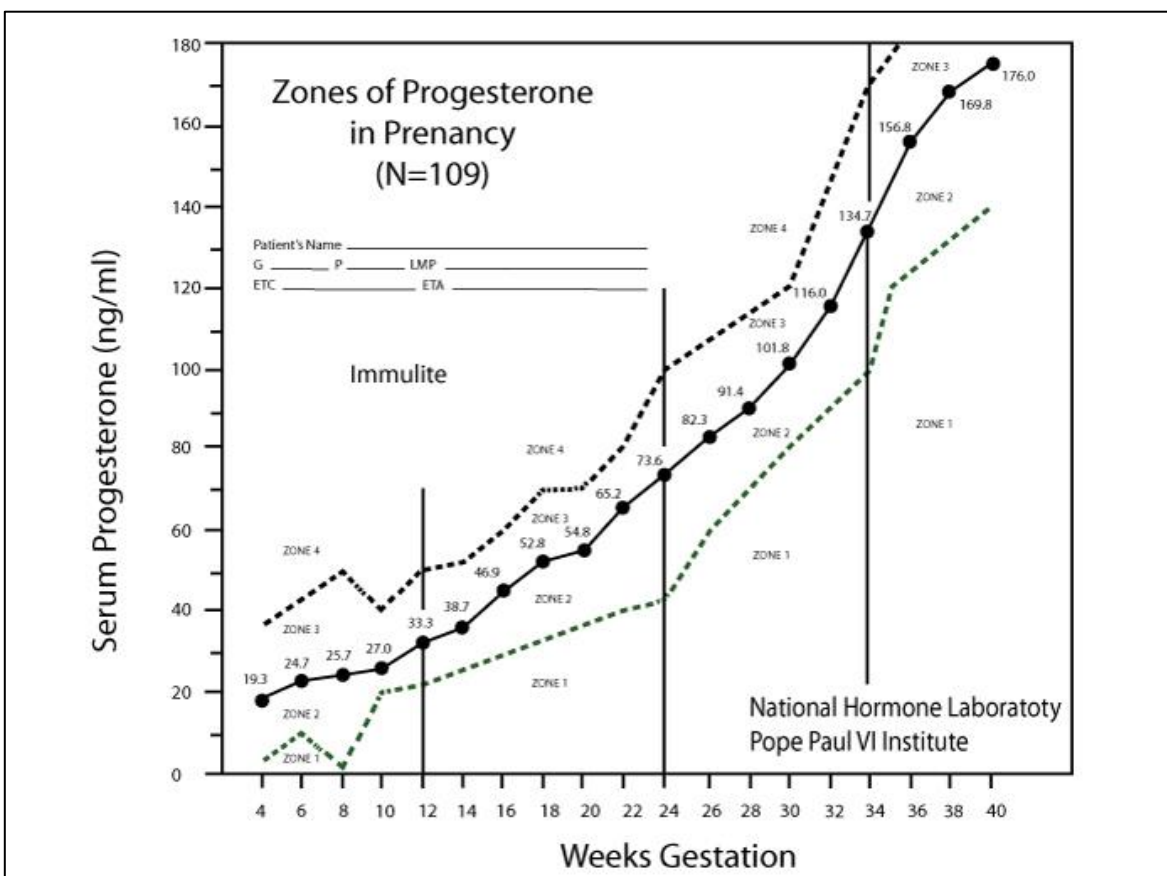


Grafica 6.1.- Niveles de progesterona durante el ciclo menstrual (MedlinePlus,2017), (LabTest, 2014).

A continuación se muestran los valores de referencia para progesterona durante la etapa del embarazo (MedlinePlus,2017), (LabTest, 2014).

Primer trimestre del embarazo	11.2 a 90.0 ng/mL o 35.62 a 286.20 nmol/L.
Segundo trimestre del embarazo	25.6 a 89.4 ng/mL o 81.41 a 284.29 nmol/L.
Tercer trimestre del embarazo	48 a 150 a 300 o más ng/mL o 152.64 a 477 a 954 o más nmol/L .

Tabla 6.4.- Valores de referencia reportados para progesterona durante el embarazo (MedlinePlus,2017), (LabTest. 2014).



Grafica 6.2.- Niveles de progesterona a lo largo de la gestación (MedlinePlus,2017), (LabTest, 2014).

6.3.- Inhibina.

Hormona glicoprotéica, inhibe la producción de FSH y la liberación de GnRH del hipotálamo. Está conformada por cuatro sub unidades que forman dos complejos para cumplir con su función. A continuación se muestra una tabla donde se resumen estos complejos

Clase	Actividad	Complejo	Subunidades dímeras	
			1	2
Inhibina	inhibe la secreción de FSH	Inhibina A	α	β_A
		Inhibina B	A	β_B

Tabla 6.5.- Subunidades formadoras de los dos complejos de inhibina (Chen VG, et al, 2006).

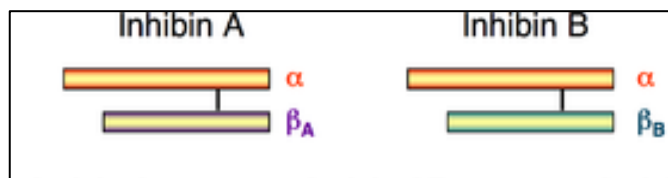


Imagen 6.5.- Representación gráfica de los complejos de Inhibina A y B (Chen VG, et al, 2006).

El mecanismo en general difiere entre los géneros:

En mujeres: La inhibina es producida en las gónadas, glándula pituitaria, placenta, y otros órganos. En las mujeres, la FSH estimula la secreción de inhibina de las células de granulosa del folículo ovárico en los ovarios. A su vez, la inhibina suprime la FSH (Chen VG, et al, 2006).

- La inhibina B alcanza un máximo a principios y mediados de la fase folicular, y alcanza un segundo máximo en la ovulación.
- La inhibina A llega a su punto máximo a mediados de la fase lútea.

La secreción de inhibina es disminuida por la GnRH, e incrementada por el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1).

En hombres: La inhibina es secretada de las células de Sertoli, ubicadas en los túbulos seminíferos dentro de los testículos. Los andrógenos estimulan la producción de inhibina; este péptido también podría regular localmente la espermatogénesis. La cuantificación de inhibina A es parte de la prueba prenatal triple test que se puede administrar durante el embarazo a una edad gestacional de 16-18 semanas. Una inhibina A elevada (junto con un aumento de beta-hCG, disminución de la AFP, y una disminución de estriol) es sugerente de la presencia de un feto con el síndrome de Down. Como prueba de detección, los resultados anormales necesitan un seguimiento con pruebas más definitivas (Chen VG, et al, 2006).

6.3.1 Otras Aplicaciones.

La inhibina B podría ser usada como marcador de la función espermatogénesis y esterilidad masculina. Los niveles promedio de inhibina B es significativamente mayor entre los hombres fértiles (aproximadamente 140 pg/mL) que los hombres estériles (aproximadamente 80 pg/mL). En hombres con azoospermia, un test positivo para la inhibina B incrementa levemente las probabilidades de lograr un embarazo con éxito a través de la extracción de espermatozoides testiculares (TESE), aunque la asociación no es muy sustancial, teniendo una sensibilidad de 0,65 (95% intervalo de confianza [IC]: 0,56–0,74) y una especificidad de 0,83 (IC: 0,64–0,93) para la predicción de la presencia de espermatozoides en los testículos en azoospermia no obstructiva (Chen VG, et al, 2006), (MedlinePlus, 2016).

6.3.2.- Diagnóstico.

Método: IRMA, RIA, ELISA, Quimioluminiscencia.

Muestra: plasma con EDTA, suero. Obtener la muestra en tubo de plástico con EDTA disódico, colocar en baño de hielo para evitar la acción de las proteasas séricas, centrifugar en centrífuga refrigerada. Guardar a -20°C inmediatamente. Mantener congelado hasta el procesamiento. (MedlinePlus, 2016)

6.3.3.- Valores de Referencia e Interpretación.

La concentración sérica de Inhibina durante el ciclo menstrual es caracterizada por bajas concentraciones, durante la etapa folicular temprana y un aumento gradual durante la fase folicular tardía con un pequeño pico coincidente con la elevación de LH y FSH de mitad de ciclo. Durante la etapa lútea la concentración de Inhibina sérica asciende a un segundo pico que es mayor que el primero. (Chen VG, et al, 2006) (MedlinePlus, 2016).

En las mujeres postmenopausicas, la concentración de Inhibina normalmente desciende a <menos de 5pg/mL. (Chen VG, et al, 2006) (MedlinePlus, 2016)

La concentración de Inhibina se encuentra marcadamente aumentada ($> 122 \text{ U/L}$) en mujeres con tumor ovárico de las células de la granulosa, y la concentración disminuye con la terapia, indicando que la Inhibina es un buen marcador para el monitoreo del tumor ovárico de las células de la granulosa (Chen VG, et al, 2006) (MedlinePlus, 2016).

La Inhibina se encuentra elevada en el suero de pacientes con mola hidatiforme (promedio: 5000 +- 1100 U/L) comparada con los embarazos normales (1600 +- 1000 U/L) disminuyendo rápidamente luego de la evacuación. (Chen VG, et al, 2006) (MedlinePlus, 2016).

La Inhibina B es secretada solamente por las células foliculares de la granulosa y sus niveles reflejan la potencialidad del ovario para el crecimiento folicular, que sería “la reserva ovárica”. Las mujeres con bajos niveles de Inhibina B presentaban ovulaciones alteradas en los ciclos de FIV, menores tasas de embarazo, mayor tasa de cancelación y mayor tasa de abortos (Chen VG, et al, 2006) (MedlinePlus, 2016).

6.4.- Folistatina.

Proteína ampliamente distribuida que se une directamente a las activinas. Funciona como antagonista de las activinas, inhibe la secreción de hormonas estimuladoras de los folículos, regula la diferenciación celular y desempeña una función importante en la embriogénesis. La folistatina es una cadena simple de polipéptidos glicosilados de aproximadamente 37-kDa y no es miembro de la familia de la inhibina. También se une a o neutraliza varios miembros de la familia beta del factor de crecimiento de transformación (Walton KL, et al,2012).

La FST es una proteína glicosilada de una sola cadena, rica en cisteína la cual existe de dos formas principales, la FS288 y FS355 producto de splicing alternativo. La forma más corta, FS288 se une intrínsecamente a los proteoglicanos que contienen heparán sulfato asociado normalmente con las superficies celulares, pero puede ser liberado en la circulación por la heparina. Por el contrario, FS355 es la forma circulante principal y sólo pueden unirse al heparán sulfato después de unirse a la activina. Estudios previos han informado de niveles elevados de FST en el líquido folicular ovárico y en sangre durante la fase lútea tardía, lo que sugiere que la folistatina juega un papel clave en el desarrollo de la nueva cohorte de folículos y participa en la luteolisis. La FST se une con alta afinidad a la activina bloqueando su actividad biológica mediante la inhibición del ligando a su receptor. Además, FST es capaz de inhibir la actividad de diversos ligandos de la superfamilia del TGF- β que contiene vías de señalización similares a la de los receptores heteroméricos de la activina como la miostatina GDF8), GDF9, proteína morfogenética del hueso BMPs 2,5,7 y 8 y TGF- β 3 (Walton KL, et al, 2012).

En la siguiente imagen se presenta la acción antagonista de la folistatina sobre la activina (Walton KL, et al, 2012).

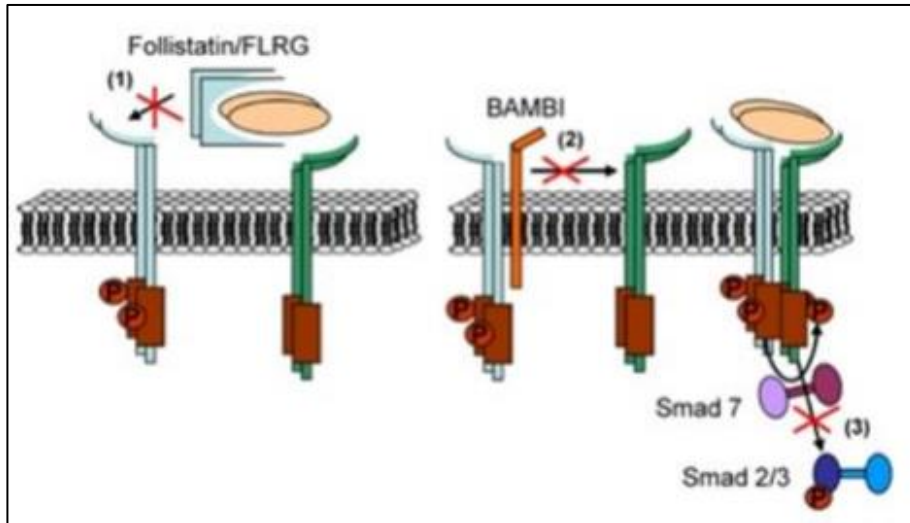


Imagen 6.6.- Acción antagonista de la folistatina sobre la activina (Walton KL, et al, 2012).

6.5.- Hormona Antimulleriana.

Es una glicoproteína dimérica que inhibe el desarrollo de los conductos de Müller en el embrión masculino. Su nombre proviene de su descubridor Johannes Peter Müller. También ha sido llamada factor inhibidor mulleriano (FIM), hormona inhibidora mulleriana (HIM) o sustancia inhibidora mulleriana (SIM). Sustancia producida por las células de Sertoli inmaduras y células de la granulosa postnatales, cuya estimación puede ser útil para la detección de tejido testicular y su evaluación funcional prepuberal y en la búsqueda de tumores de células de la granulosa en adultos. FIM es una hormona proteínica estructuralmente relacionada a la inhibina y la activina, y es miembro de la familia del factor transformante de crecimiento (TGF- β). Está presente en peces, reptiles, pájaros, marsupiales y en mamíferos placentarios. En los humanos el gen para la FIM es el AMH, que se encuentra en el cromosoma 19p13.3, mientras el gen AMH-RII codifica para su receptor en el cromosoma 12 (Rodríguez, 2006).

6.5.1.- Funciones.

Embriogénesis: En los mamíferos el FIM es secretada por las células de Sertoli en los testículos durante la embriogénesis del feto masculino y previene el desarrollo de los tubos mullerianos en útero u otras estructuras mullerianas. El efecto es ipsilateral, quiere decir que la supresión del desarrollo mulleriano se produce en cada testículo en su mismo lado. En los humanos esta actividad se lleva a cabo durante la 8.^a semana. En la embriogénesis femenina la FIM es la encargada del desarrollo de la vagina, el útero, el cérvix, y los oviductos. La cantidad de FIM, que puede ser medida en la sangre varía de acuerdo a la edad y al sexo. La FIM trabaja interactuando con receptores específicos en la superficie de las células blanco o diana. El efecto más conocido y

más específico, mediado a través de los receptores tipo II del FIM, incluyen muerte celular programada (apoptosis) de la célula diana (los tubos müllerianos fetales) (Rodríguez, 2006).

Función ovárica: Mientras el FIM es medible en varones durante la infancia y la adultez, no puede ser detectada en las mujeres hasta la pubertad. La FIM es expresada por células granulosas en el ovario durante la edad reproductiva y controla la formación de los folículos primarios inhibiendo el excesivo reclutamiento folicular por el FSH. También tiene un rol en la foliculogénesis y algunas autoridades la sugieren como medida para algunos aspectos de la función ovárica, útil en condiciones de acceso como el síndrome poliquístico ovárico y el fallo ovárico prematuro (Rodríguez, 2006).

6.5.2.- Enfermedades en las que se involucra.

Patologías en las que se involucra la hormona antimülleriana (AMH) puede solicitarse para evaluar la función ovárica y la fertilidad, especialmente cuando se considera la posibilidad de aplicar técnicas de reproducción asistida, como una fertilización *in vitro* (FIV); también cuando interesa determinar si se acerca la fase de la menopausia (Rodríguez, 2006), (MedlinePlus, 2016).

La AMH se puede solicitar si una mujer presenta signos o síntomas de un síndrome del ovario poliquístico (SOP), como por ejemplo (Rodríguez, 2006):

- Sangrados uterinos anómalos
- Acantosis nigricans
- Acné
- Ausencia del ciclo menstrual (amenorrea)
- Pechos pequeños
- Ovarios grandes
- Exceso de vello facial y corporal (hirsutismo), con patrones de crecimiento de vello masculinos como: presencia de vello en la cara, patillas, barbilla, labio superior, línea media del abdomen, tórax, areola, parte baja de la espalda, nalgas y parte interior del muslo
- Obesidad o ganancia de peso, con distribución central de la grasa corporal
- Pequeñas verrugas en axilas o cuello
- Cabello fino y patrón de calvicie masculino

La AMH se puede solicitar periódicamente en casos de cáncer de ovario productor de AMH, para monitorizar la eficacia del tratamiento y monitorizar posibles recurrencias. También puede solicitarse la AMH en casos de genitales ambiguos en bebés o cuando en un bebé varón los testículos no han descendido apropiadamente (Rodríguez, 2006), (MedlinePlus, 2016).

6.5.3.- Diagnóstico

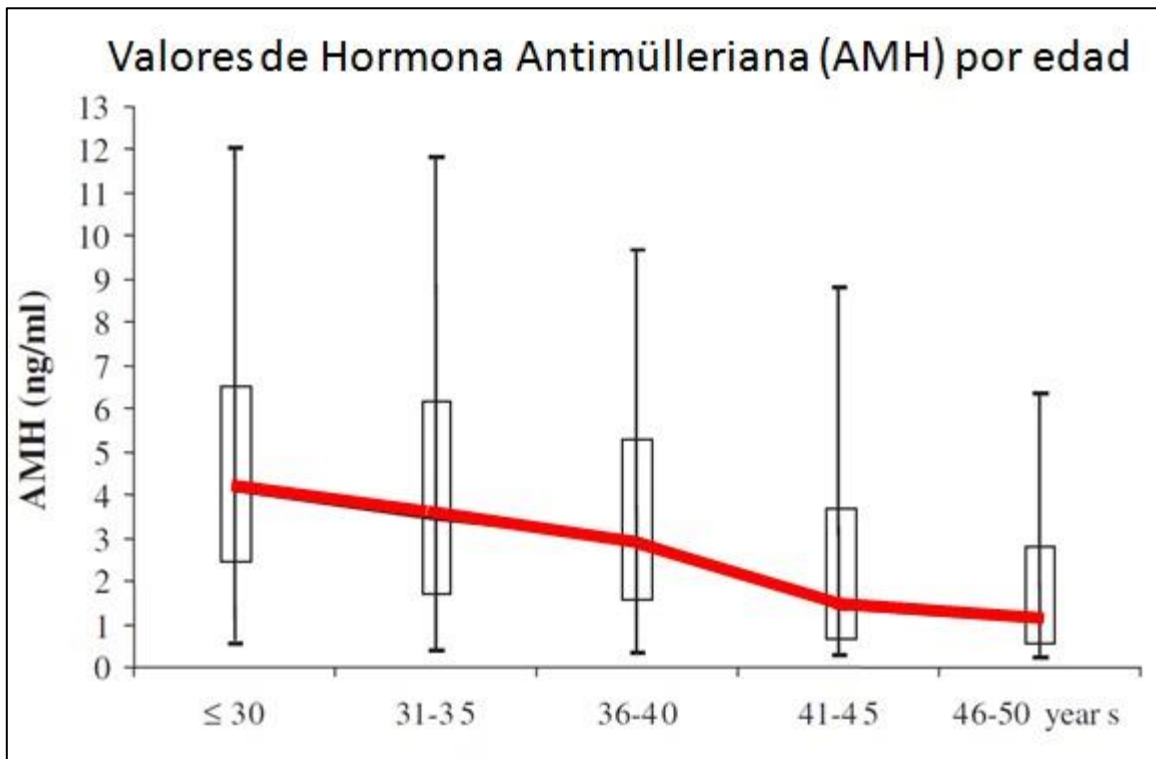
Muestra: Plasma no Hemolizado.

Técnica: ELISA, RIA, Quimioluminiscencia.

6.5.4.- Valores de referencia.

Los niveles de hormona antimulleriana se evalúan en la sangre entre el 3º y 5º día del ciclo menstrual. Los valores disminuyen normalmente con la edad o por trastornos como el fallo ovárico precoz (Rodríguez, 2006), (MedlinePlus, 2016).

En la siguiente grafica se observan los valores medios de HAM dependiendo de la edad (Rodríguez, 2006).



Gráfica 6.3.- Valores de referencia reportados para la AMH por intervalos de edad (Rodríguez, 2006), (MedlinePlus, 2016).

En la siguiente tabla se observa los valores de referencia para la AMH por intervalos de edad (Rodríguez, 2006), (MedlinePlus, 2016).

NIVELES DE HAM POR INTERVALOS DE EDAD	
< 33 años	2.1 ng/mL
33 - 37 años	1.7 ng/mL
38 – 40 años	1.1 ng/ mL
> 40 años	0.5 ng/mL

Tabla 6.6.- Valores de referencia para la AMH por intervalos de edad (Rodríguez, 2006), (MedlinePlus, 2016).

6.5.5.- Interpretación.

En mujeres: Durante la vida fértil de una mujer, una concentración baja de AMH puede indicar la existencia de pocos óvulos y de pobre calidad (reserva ovárica baja), y por consiguiente una baja fertilidad, lo que resultaría en una pobre o mínima respuesta a procedimientos de fertilización in vitro (FIV). También puede indicar que los ovarios no funcionan normalmente (fallo ovárico prematuro). Si los niveles de AMH van disminuyendo y/o disminuyen de manera significativa en un momento determinado, se puede pensar en el inicio inminente de la menopausia. Es normal hallar valores muy bajos de AMH en mujeres durante la infancia y después de la menopausia. En el síndrome del ovario poliquístico (SOP) se suelen hallar niveles elevados de AMH, aunque no son diagnósticos de la enfermedad. Aumentos de AMH también pueden indicar una respuesta elevada o excesiva a la FIV y por lo tanto la necesidad de ajustar el procedimiento. Si la AMH se emplea en la monitorización de un cáncer de ovario productor de AMH, una disminución de la hormona indica respuesta al tratamiento mientras que un aumento puede estar indicando una recurrencia de la enfermedad (Rodríguez, 2006), (MedlinePlus, 2016).

En hombres: la ausencia de AMH o unos niveles bajos de AMH pueden indicar la presencia de alteraciones en el gen de la AMH localizado en el cromosoma 19; este gen regula la producción de AMH y puede estar alterado en disfunciones testiculares. La falta de hormonas masculinas puede resultar en una ambigüedad genital, y en consecuencia se pueden formar estructuras reproductoras anómalas. En un bebé al que no le han descendido los testículos, niveles normales de AMH y de andrógenos indican que estos están presentes y que funcionan además normalmente, aunque no se localizan donde fisiológicamente les corresponde. El síndrome de feminización testicular es un pseudohermafroditismo masculino que se caracteriza por presentar testículos y cariotipo XY, con caracteres sexuales secundarios y fenotipo femenino¹. Fue descrito por Steglener en 1817 y completado su estudio en 1953 por Morris. Tiene una frecuencia de 1: 65 000 varones y han sido publicados alrededor de 200 casos. Los estudios genéticos han demostrado que es una afección recesiva ligada al cromosoma X, y en su patogenia se describe una insensibilidad a los andrógenos de los órganos efectores, con aumento de las gonadotropinas que incrementan los estrógenos que feminizan, en estos pacientes faltan útero, ovarios y trompas, los testículos microscópicamente son normales, producen espermatozoides y acumulo de células de Leydin (Rodríguez, 2006), (MedlinePlus, 2016).

6.6.- Dehidroepiandrosterona (DHEA).

Es una prohormona endógena secretada por las glándulas suprarrenales (zona reticularis). Es un precursor de los andrógenos y estrógenos. DHEA es también un potente ligando del receptor sigma-1. La DHEAS, se utiliza para evaluar la función suprarrenal y para distinguir los trastornos suprarrenales de hipersecreción de andrógenos de aquellos que se originan en los ovarios o en los testículos. La DHEAS también puede determinarse para facilitar el diagnóstico de los tumores adrenocorticales (tumores en el córtex de las glándulas suprarrenales), de cánceres suprarrenales y de hiperplasia suprarrenal (que puede ser congénita o de aparición adulta) y para diferenciar estos casos de tumores y cánceres ováricos (Forette, 2000).

En la siguiente imagen se observa la representación de la estructura química de la prohormona DHEA (MedlinePlus, 2016).

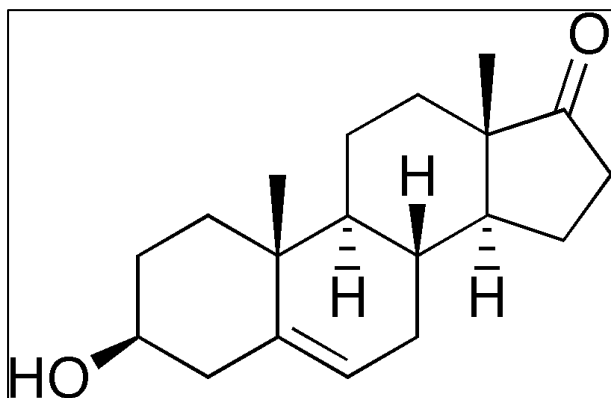


Imagen 6.7.- Representación química de la prohormona DHEA (MedlinePlus, 2016).

La concentración de DHEAS también suele determinarse juntamente con otras hormonas como FSH, LH, prolactina, estrógenos y testosterona para facilitar el diagnóstico del síndrome del ovario poliquístico (SOP) y para ayudar a resolver otras posibles causas de infertilidad, amenorrea e hirsutismo. La determinación de DHEAS también suele solicitarse junto a otras hormonas para investigar y diagnosticar la causa de virilización en niñas y de pubertad precoz en niños (Forette, 2000).

6.6.1.- Enfermedades en las que se involucra.

La concentración de DHEAS no suele determinarse de manera rutinaria. La DHEAS suele determinarse junto a otras hormonas siempre que se sospeche un exceso (o más raramente disminución) de la producción de andrógenos, y también si al médico le interesa evaluar la función de la glándula suprarrenal. Acostumbra a solicitarse en mujeres que presentan signos y síntomas como amenorrea, infertilidad y/o relacionados con una virilización (Forette, 2000).

El grado de severidad de estas alteraciones puede variar entre las distintas personas afectadas e incluyen:

- voz más grave
- hirsutismo (crecimiento excesivo del vello en la cara o en el cuerpo)
- calvicie de patrón masculino
- aumento de la musculatura
- acné
- engrandecimiento de la nuez de Adán
- pecho poco voluminoso

También se solicita cuando una niña presenta una ambigüedad de genitales externos, en los que el clítoris está aumentado de tamaño pero los órganos sexuales internos parecen normales. La DHEAS también suele determinarse en chicos con signos de pubertad precoz, como presencia de un tono de voz muy grave, vello púbico, mucha masa muscular y pene de gran tamaño (MedlinePlus, 2016), (LabTest, 2014).

6.6.2.- Diagnóstico.

MÉTODO:

- Inmunoturbidimetría
- Inmunofluorescencia
- Radioinmunoanálisis
- Espectrofotometría

MUESTRA: Suero

- a) Recolección: debe usarse únicamente suero fresco, no Hemolizado.
- b) Estabilidad e instrucciones de almacenamiento: si la determinación no puede ser efectuada en un plazo de 6 horas, la muestra debe conservarse congelada (- 4° C) ya que a temperatura ambiente o en refrigerador (2-10° C) hay aumento de actividad de 30 a 50% en 24 horas (MedlinePlus, 2016), (LabTest, 2014).

5.6.3.- Valores de referencia.

Los niveles sanguíneos normales para el sulfato de DHEA pueden variar de acuerdo con el sexo y la edad (MedlinePlus, 2016), (LabTest, 2014). A continuación se presentan los valores de referencia reportados en hombres y mujeres para la hormona DHEA (MedlinePlus, 2016), (LabTest, 2014).

Edad (años) Mujeres	µg/dL (microgramos por decilitro)	µmol/L (micromoles por litro)
18-19	145 a 395	3.92 a 10.66
20-29	65 a 380	1.75 a 10.26
30-39	45 a 270	1.22 a 7.29
40-49	32 a 240	0.86 a 6.48
50-59	26 a 200	0.70 a 5.40
60-69	13 a 130	0.35 a 3.51
Más de 69	17 a 90	0.46 a 2.43

Tabla 6.7.- Valores de referencia, en mujeres, reportados para la hormona DHEA (MedlinePlus, 2016), (LabTest, 2014).

Edad (años) Hombres	µg/dL (microgramos por decilitro)	µmol/L (micromoles por litro)
18-19	108 a 441	2.92 a 11.91
20-29	280 a 640	7.56 a 17.28
30-39	120 a 520	3.24 a 14.04
40-49	95 a 530	2.56 a 14.31
50-59	70 a 310	1.89 a 8.37
60-69	42 a 290	1.13 a 7.83
Más de 69	28 a 175	0.76 a 4.72

Tabla 6.8.- Valores de referencia, en hombres, reportados para la hormona DHEA (MedlinePlus, 2016), (LabTest, 2014).

6.6.3.1.- Interpretación.

Un aumento en el sulfato de DHEA puede deberse a:

- Un trastorno genético común llamado hiperplasia suprarrenal congénita.
- Un tumor de la glándula suprarrenal que puede ser benigno o ser cáncer.
- Un problema común en mujeres menores de 50 años llamado síndrome del ovario poliquístico.
- Cambios en el cuerpo de una niña en la pubertad que se presentan antes de lo normal.

Una disminución de sulfato de DHEA puede deberse a:

- Trastornos de la glándula suprarrenal que produce cantidades inferiores a las normales de hormonas suprarrenales, incluyendo insuficiencia suprarrenal y enfermedad de Addison
- La glándula pituitaria no produce cantidades normales de estas hormonas (hipopituitarismo)
- Tomar medicamentos glucocorticoides (MedlinePlus, 2016), (LabTest, 2014).

7.- HORMONAS TESTICULARES.

Los testículos son las gónadas masculinas, productoras de los espermatozoides y de las hormonas sexuales (testosterona), las células responsables de la fabricación de testosterona son las células de Leydig, que responden a FSH y LH (que son producidas por la hipófisis gracias a la acción de la GnRH) y producen testosterona de forma pulsátil. La concentración de esta hormona en los testículos es 500 veces superior a la del plasma sanguíneo (Cambbell, 2007).

7.1.- Testosterona.

Es una hormona esteroidea sexual del grupo andrógeno y se encuentra en mamíferos, reptiles, aves y otros vertebrados. En los mamíferos, la testosterona es producida principalmente en los testículos de los machos y en los ovarios de las hembras, y las glándulas suprarrenales secretan también pequeñas cantidades. Es la principal hormona sexual masculina y también un esteroide anabólico (Cambbell, 2007).

En los varones, la testosterona juega un papel clave en el desarrollo de los tejidos reproductivos masculinos como los testículos y la próstata, y también en la promoción de los caracteres sexuales secundarios como, por ejemplo, el incremento de la masa muscular y ósea y en el crecimiento del pelo corporal. Además, es esencial para la salud y el bienestar, además de la prevención de la osteoporosis (Cambbell, 2007).

En promedio, la concentración de testosterona en el plasma sanguíneo en un adulto humano masculino es diez veces mayor que la concentración en el plasma de adultas humanas femeninas, pero como el consumo metabólico de la testosterona en los hombres es mayor, la producción diaria es de aproximadamente 20 veces mayor en los hombres. Además, las mujeres son más sensibles a la hormona (Cambbell, 2007).

7.1.1.- Estructura.

La testosterona es un andrógeno, esteroide derivado del ciclopentanoperhidrofenantreno, que tiene 19 átomos de carbono, un doble enlace entre C4 y C5, un átomo de oxígeno en C3 y un radical hidroxilo (OH) en C17. Su fórmula es C₁₉H₂₈O₂. Esta estructura es necesaria para el mantenimiento de la actividad androgénica. La testosterona puede ser aromatizada en varios tejidos para formar estradiol, de tal manera que en el hombre es normal una producción diaria de 50 microgramos. El papel del estradiol en el hombre aún no está aclarado, pero su exceso absoluto o relativo puede provocar feminización. La testosterona del testículo es producida por las células de Leydig, pero también es sintetizada en otros tejidos a partir de los andrógenos circulantes (DHEA, DHEA-S), provenientes de la corteza suprarrenal (zona reticular) (Martínez. 2017).

A continuación se presenta una imagen con el mecanismo de la esteroidogénesis humana (Cambbell, 2007).

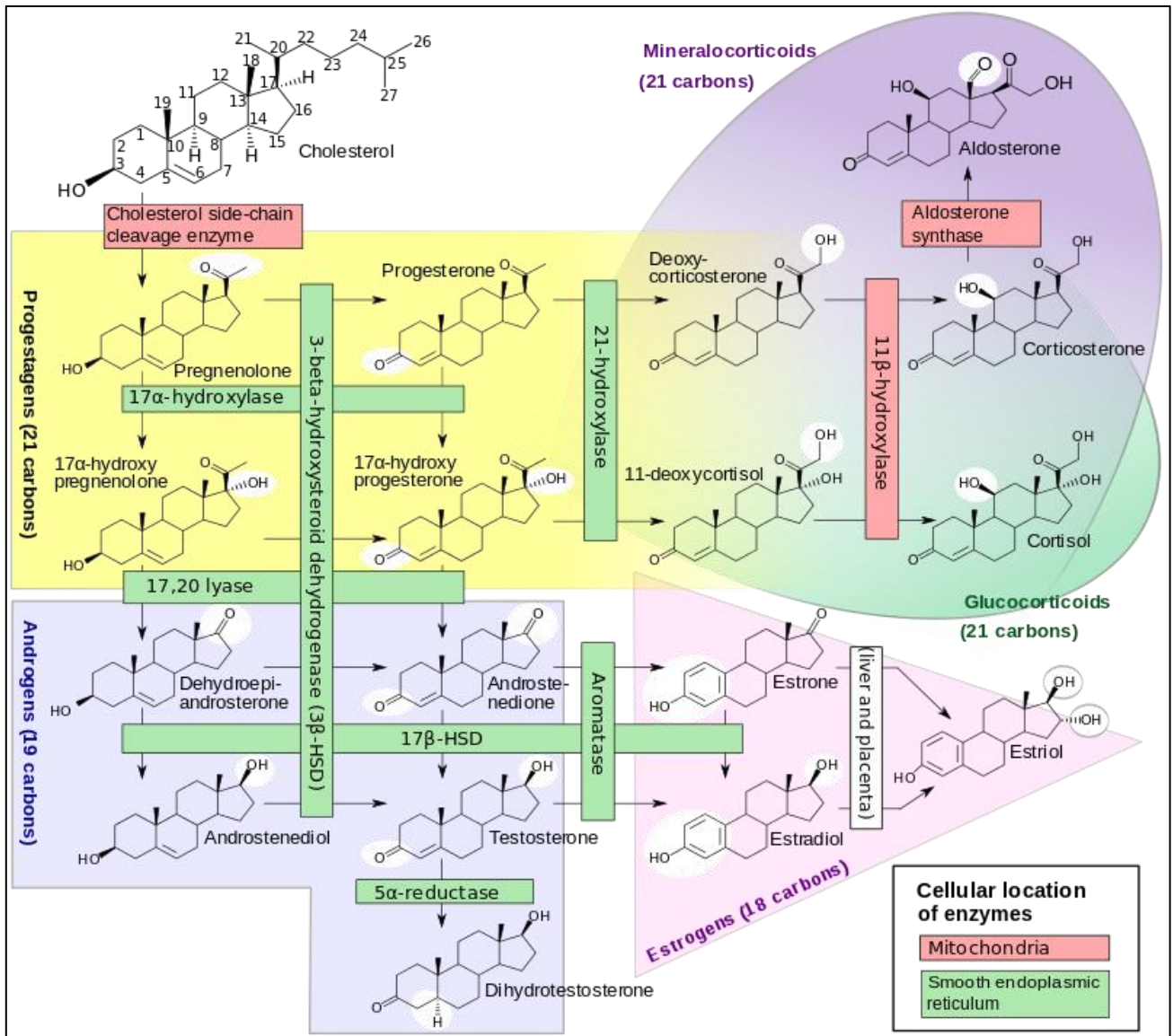


Imagen 7.1.- Representación de la esteroidogénesis humana (Cambbell, 2007).

En general, los andrógenos promueven la biosíntesis proteica y el crecimiento de los tejidos con receptores androgénicos. Los efectos de la testosterona se pueden clasificar como virilizante y anabólico, aunque la distinción es un poco artificial, ya que muchos de los efectos se podrían considerar como ambos. La testosterona es anabólica, significando que promueve el crecimiento de masa ósea y muscular (Martínez, 2017).

Efectos anabólicos incluyen el crecimiento de la masa muscular y fuerza, el incremento de la densidad ósea y fuerza, y la estimulación del crecimiento longitudinal y la maduración de los huesos. Efectos androgénicos incluyen la maduración de los órganos sexuales, particularmente el pene y la formación del escroto en el feto, y después del nacimiento (usualmente en la pubertad)

una profundización de la voz, crecimiento de la barba y vello axilar. Muchos de estos caen en la categoría de caracteres sexuales secundarios (Cambbell, 2007). Los efectos de la testosterona también pueden ser clasificados por la edad de su ocurrencia. Para los efectos postnatales en ambos hombres y mujeres, estos son mayoritariamente dependientes de los niveles y duración de la testosterona libre circulante (Martínez, 2017).

7.2.- Enfermedades en las que se involucra.

En los hombres, los testículos producen la mayor parte de la testosterona en el cuerpo. Los niveles casi siempre se analizan para evaluar signos de testosterona anormal (MedlinePlus. 2015), (Cambbell, 2007):

- Pubertad precoz o tardía (en niños)
- Impotencia, disfunción eréctil, bajo nivel de interés sexual, esterilidad, adelgazamiento de los huesos (en hombres)

En las mujeres, los ovarios producen la mayor parte de la testosterona. Las glándulas suprarrenales también pueden producir demasiada cantidad de otros andrógenos que se convierten en testosterona. Los niveles casi siempre se analizan para evaluar signos de niveles más altos de testosterona, como (MedlinePlus. 2015), (Cambbell, 2007):

- Acné, piel grasosa
- Cambio en la voz
- Disminución del tamaño de las mamas
- Crecimiento de vello en exceso (vello oscuro y grueso en la zona del bigote, la barba, las patillas, el pecho, las nalgas y la parte interna de los muslos)
- Aumento del tamaño del clítoris
- Ausencia o irregularidad en los periodos menstruales
- Calvicie de patrón masculino o adelgazamiento del cabello

Algunos hombres que tienen niveles bajos de testosterona no presentan ningún síntoma. Otros pueden presentar (MedlinePlus. 2015), (Cambbell, 2007):

- Falta de deseo sexual
- Problemas para conseguir una erección
- Conteo de espermatozoides bajo
- Problemas para dormir, como el insomnio
- Disminución de la fuerza y el tamaño de los músculos
- Pérdida ósea
- Aumento de la grasa corporal
- Depresión
- Problemas para concentrarse.

7.3.- Diagnóstico.

MUESTRA: Suero no hemolizado.

TÉCNICA: Quimioluminiscencia, RIA, IRMA

7.4.- Valores de Referencia.

A continuación se presentan los valores de referencia de testosterona reportados en hombres y mujeres (MedlinePlus. 2015), (Ecured, 2016).

Genero	nanogramos por decilitro (ng/dL)	nanomoles por litro (nmol/L)
Hombres	300 a 1000	10.41 a 34.7
Mujeres	15 a 70	0.52 a 2.43

Tabla 7.1 Valores de referencia para la hormona testosterona reportados para ambos géneros (MedlinePlus. 2015), (Ecured, 2016).

7.4.1.- Interpretación.

El aumento en los niveles de testosterona puede deberse a:

- Enfermedad crónica
- Hipófisis que no produce cantidades normales de algunas de sus hormonas
- Problemas en las zonas del cerebro que controlan las hormonas
- Tiroides hipoactiva
- Retraso en la pubertad
- Enfermedades de los testículos (traumatismo, infección, inmunitaria)
- Tumor benigno de las células de la hipófisis que producen demasiada hormona prolactina
- Demasiada grasa corporal (obesidad) (MedlinePlus. 2015), (Cambbell, 2007).

La disminución en la testosterona puede deberse a:

- Resistencia a la acción de las hormonas masculinas (resistencia a los andrógenos)
- Tumor de los ovarios
- Cáncer testicular
- Hiperplasia suprarrenal congénita
- Tomar medicamentos o drogas que incrementen los niveles de testosterona (MedlinePlus. 2015), (Cambbell, 2007).

8.- HORMONAS SUPRARRENALES.

Las glándulas suprarrenales son dos estructuras retroperitoneales, la derecha de forma piramidal y la izquierda de forma semilunar, ambas están situadas encima de los riñones. Su función consiste en regular las respuestas al estrés, a través de la síntesis de corticosteroides (principalmente cortisol) y catecolaminas (sobre todo adrenalina) (O'Hare, A. Munro Neville, Michael J. 2012).

8.1.- Cortisol.

El cortisol (hidrocortisona) es una hormona esteroidea, o glucocorticoide, producida por la glándula suprarrenal. Se libera como respuesta al estrés y a un nivel bajo de glucocorticoides en la sangre. Sus funciones principales son incrementar el nivel de azúcar en la sangre (glucemia) a través de la gluconeogénesis, suprimir el sistema inmunológico y ayudar al metabolismo de las grasas, proteínas y carbohidratos. Además, disminuye la formación ósea. Varias formas sintéticas de cortisol se usan para tratar una gran variedad de enfermedades diferentes. El cortisol es sintetizado a partir del colesterol. La síntesis tiene lugar en la zona media de la corteza suprarrenal (zona fasciculada), lo que da origen a su nombre (cortisol proviene de "cortex"). Aunque la corteza suprarrenal (en la zona glomerulosa) y algunas hormonas sexuales (en la zona reticular) también producen aldosterona, el cortisol es su secreción principal. La médula de la glándula suprarrenal se encuentra bajo la corteza secretando principalmente catecolaminas, adrenalina (epinefrina) y noradrenalina (norepinefrina) bajo estimulación simpática (O'Hare, A. Munro Neville, Michael J. 2012).

A continuación se muestra la representación química de la hormona cortisol.

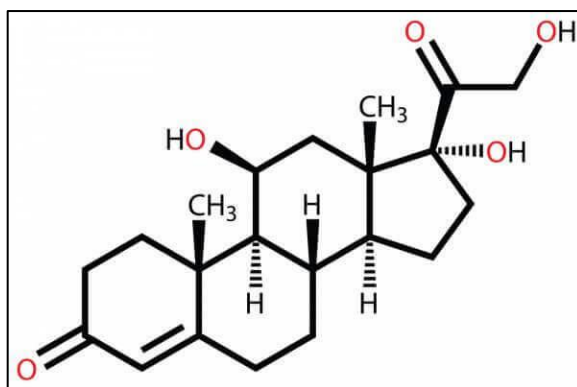


Imagen 8.1.- Representación de la estructura química del cortisol (MedlinePlus, 2017).

La síntesis de cortisol en la glándula suprarrenal es estimulada por el lóbulo anterior de la glándula pituitaria mediante la hormona adrenocorticotropica (ACTH), a su vez estimulada por la hormona liberadora de corticotropina (CRH) que el hipotálamo libera. La ACTH incrementa la concentración de colesterol en la membrana mitocondrial interna a través de la regulación de la STAR (proteína reguladora de la respuesta esteroideal aguda). Además, la ACTH estimula el principal paso limitante en la síntesis de cortisol donde el colesterol es convertido en pregnenolona, catalizado por el Citocromo P450 (O'Hare, A. Munro Neville, Michael J. 2012).

8.1.1.- Producción y secreción.

El cortisol es secretado por la zona reticular y almacenado en la zona fascicular de la corteza suprarrenal, una de las dos partes de la glándula suprarrenal. Esta liberación está controlada por el hipotálamo, una parte del cerebro, en respuesta al estrés o a un nivel bajo de glucocorticoides en la sangre. La secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) por parte del hipotálamo desencadena la secreción de la hipófisis de la hormona suprarrenal corticotropina (ACTH); esta hormona es transportada por la sangre hasta la corteza suprarrenal, en la cual desencadena la secreción de glucocorticoides (Chernecky, 2006).

La secreción de cortisol está gobernada por el ritmo circadiano de la hormona adrenocorticotropa (ACTH); aumenta significativamente tras despertar, debido a la necesidad de generar fuentes de energía (glucosa) después de largas horas de sueño; aumenta significativamente también al atardecer, ya que esto nos produce cierto estrés. El cortisol se une a proteínas en el plasma sanguíneo, principalmente a la globulina fijadora de cortisol (CBG) y un 5% a la albúmina; el resto, entre 10 y 15% se encuentra circulando libre. Cuando la concentración del cortisol alcanza niveles de 20-30 µg/dL en la sangre, la CBG se encuentra saturada y los niveles de cortisol plasmáticos aumentan velozmente. La vida media del cortisol es de 60 - 90 minutos, aunque tiende a aumentar con la administración de hidrocortisona, en el hipertiroidismo, la insuficiencia hepática o en situaciones de estrés (O'Hare, A. Munro Neville, Michael J. 2012).

8.1.2.- Principales funciones en el cuerpo.

Las funciones principales de la hidrocortisona en el cuerpo son:

- Metabolismo de hidratos de carbono, proteínas y grasas (acción glucocorticoide).
- Homeostasis del agua y los electrolitos (acción mineralcorticoide).
- Incrementar el nivel de azúcar en la sangre a través de la gluconeogénesis.
- Suprimir la acción del sistema inmunitario (MedlinePlus, 2016).

En la siguiente imagen se presentan las principales funciones de la hormona cortisol.

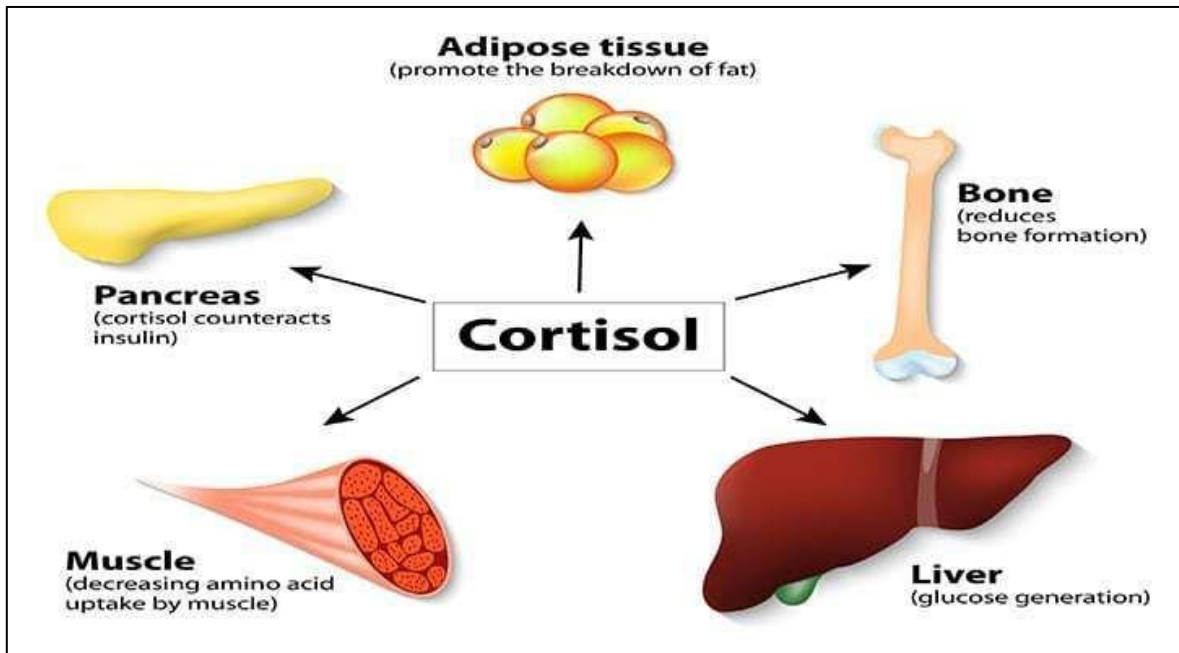


Imagen 8.2.- Principales funciones del cortisol en el cuerpo humano (O'Hare, A. Munro Neville, Michael J. 2012).

Sin embargo, uno de los efectos del cortisol es que disminuye la formación ósea, problemas de crecimiento. El cortisol (hidrocortisona) se usa para tratar varias dolencias y enfermedades como la enfermedad de Addison, enfermedades inflamatorias, reumáticas y alergias. La hidrocortisona de baja potencia, disponible sin receta en algunos países, se utiliza para tratar problemas de la piel tales como erupciones cutáneas y eczemas, entre otros. La hidrocortisona previene la liberación en el cuerpo de sustancias que causan inflamación (Stewart. 2016).

Estimula la gluconeogénesis, la descomposición de las proteínas y las grasas para proporcionar metabolitos que pueden ser convertidos en glucosa en el hígado. Además, activa las vías antiestrés y antiinflamatorias. El cortisol, a diferencia de los otros esteroides suprarrenales, ejerce un control por realimentación negativa sobre la síntesis de ACTH al suprimir la transcripción del gen de la ACTH en la hipófisis y suprime la formación de la hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa (O'Hare, A. Munro Neville, Michael J. 2012).

8.1.3.- Enfermedades en las que se Involucra.

El cortisol afecta muchos sistemas corporales diferentes y juega un papel en:

- El crecimiento de los huesos.
- El control de la presión arterial.
- El funcionamiento del sistema inmunitario.
- El metabolismo de grasas, carbohidratos y proteínas.
- El funcionamiento del sistema nervioso (MedlinePlus, 2016).

8.1.3.1.- La respuesta al estrés.

Diversas enfermedades, como el síndrome de Cushing y la enfermedad de Addison, pueden llevar ya sea a demasiada o a muy baja producción de cortisol. La medición del nivel de cortisol puede ayudar a diagnosticar estas afecciones. También se mide para evaluar qué tan bien están funcionando la hipófisis y las glándulas suprarrenales (O'Hare, A. Munro Neville, Michael J. 2012).

8.1.3.2.- Otras afecciones incluyen:

- Crisis suprarrenal aguda, una afección potencialmente mortal que sucede cuando no hay suficiente cortisol.
- Sepsis, una enfermedad en la cual el cuerpo tiene una respuesta severa a una bacteria u otros microbios.
- Presión arterial baja (MedlinePlus, 2016).

8.1.4.- Diagnóstico.

Método:

- Inmunoturbidimetría.
- Inmunofluorescencia.
- Radioinmunoanálisis.
- Espectrofotometría.

Muestra: Suero o plasma

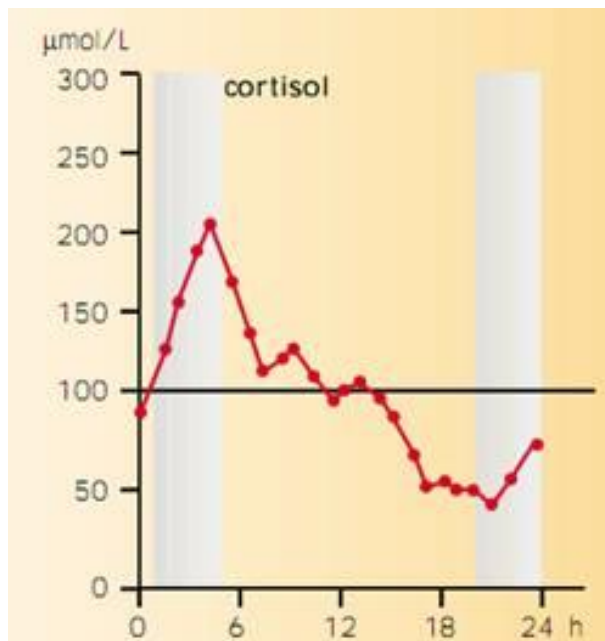
- a) Recolección: debe usarse únicamente suero fresco, no hemolisado.
- b) Estabilidad e instrucciones de almacenamiento: si la determinación no puede ser efectuada en un plazo de 6 horas, la muestra debe conservarse congelada (- 4° C) ya que a temperatura ambiente o en refrigerador (2-10° C) hay aumento de actividad de 30 a 50% en 24 horas (O'Hare, A. Munro Neville, Michael J. 2012).

8.1.5.- Valores de Referencia.

Los valores normales de una muestra de sangre tomada a las 8 de la mañana son de: 6 a 23 microgramos por decilitro (mcg/dL) o 165.53 a 634.52 nanomoles por litro (nmol/L).

Los rangos de los valores normales pueden variar ligeramente entre diferentes laboratorios (O'Hare, A. Munro Neville, Michael J. 2012)., (MedlinePlus, 2016).

A continuación se presenta una gráfica donde muestra la tendencia de los valores de cortisol a lo largo del día.



Grafica 8.1.- Representación de los niveles de Cortisol a lo largo del día (Espinoza, 2017).

8.1.5.1.- Interpretación.

Un nivel más alto de lo normal puede indicar:

- Enfermedad de Cushing: en la cual la hipófisis produce demasiada hormona corticotropina, debido al crecimiento excesivo de dicha glándula o a un tumor en ella.
- Síndrome de Cushing ectópico: en el cual un tumor por fuera de la hipófisis o las glándulas suprarrenales produce demasiada corticotropina.
- Tumor de la glándula suprarrenal que está produciendo demasiado cortisol.

Un nivel por debajo de lo normal puede indicar:

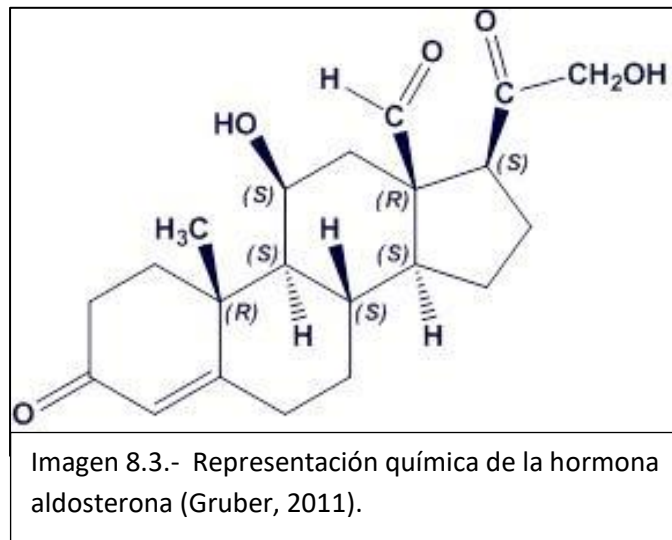
- Enfermedad de Addison, en la cual las glándulas suprarrenales no producen suficiente cortisol.
- Hipopituitarismo, en el cual la hipófisis no le da la señal a la glándula suprarrenal para producir suficiente cortisol.
- Inhibición del funcionamiento normal de la hipófisis o las glándulas suprarrenales por medio de medicinas glucocorticoides como píldoras, cremas para la piel, gotas para los ojos, inhaladores, inyecciones en las articulaciones, quimioterapia (O'Hare, A. Munro Neville, Michael J. 2012), (MedlinePlus, 2016).

8.2.- Aldosterona.

La aldosterona es una hormona esteroidea de la familia de los mineralocorticoides, sintetizada en la zona glomerular de la corteza suprarrenal de la glándula suprarrenal. Actúa en la conservación del sodio, en la secreción de potasio y en el incremento de la presión sanguínea. Su secreción está disminuida en la Enfermedad de Addison e incrementada en el Síndrome de Conn. Fue aislada por primera vez por Simpson y Tait en 1953 (Gruber, 2011).

La aldosterona, así como todas las hormonas esteroideas, es sintetizada a partir del colesterol. Su síntesis se lleva a cabo en la zona glomerular de la corteza suprarrenal mediante la acción de la colesterol desmolasa (CYP11A1), la 21-hidroxilasa (CYP21A2), la aldosterona sintasa (CYP11B2) y la 3beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3β-HSD) (Gruber, 2011).

A continuación se presenta la estructura química de la hormona aldosterona.



La mayoría de las reacciones estereidogénicas son catalizadas por enzimas de la Familia del citocromo P450. Estos están localizados en la mitocondria y requieren la adrenotoxina como un cofactor (excepto la 21-hidroxilasa y la 17α-hidroxilasa). La aldosterona y la corticosterona comparten la primera parte de su mecanismo de biosíntesis. La última parte es mediada por la aldosterona sintasa (para la aldosterona) o por la 11β-hidroxilasa (para la corticosterona). Estas enzimas son muy parecidas (porque comparten la hidroxilación 11β y la 18-hidroxilación). Pero la aldosterona sintasa es capaz de realizar una oxidación. Además, la aldosterona sintasa se encuentra en el límite exterior de la corteza suprarrenal; la 11β-hidroxilasa se encuentra en la zona fascicular y en la zona reticular (Gruber, 2011), (Ecured, 2016).

8.2.1.- Función.

La aldosterona es el principal mineralocorticoide endógeno en seres humanos seguido por la 11-desoxicorticoesterona (DOC). Si bien la aldosterona se produce en la corteza de las glándulas suprarrenales, tiene su efecto principalmente en el riñón, específicamente a nivel del túbulo contorneado distal y del túbulo colector de la nefrona (Gruber, 2011). Los mecanismos para cada uno son:

Actuando sobre los receptores de mineralocorticoides (MR) de las células principales en el túbulo contorneado distal, que incrementan la permeabilidad en su membrana apical luminal al potasio y al sodio y activa las bombas Na^+/K^+ basolaterales, estimulando la hidrólisis de ATP que conduce a la fosforilación de la bomba, lo cual provoca un cambio conformacional en esta proteína de membrana. La forma fosforilada de la bomba tiene una afinidad baja por los iones Na^+ , por lo que los expulsa hacia el espacio extracelular que existe entre cada célula epitelial del túbulo. Esto conducirá a la reabsorción de dichos iones (y del agua que estos arrastran) hacia los capilares sanguíneos adyacentes, aumentando de esta forma la concentración de Na^+ en la sangre. Asimismo, disminuye la concentración de iones K^+ (potasio) en el espacio extracelular (que es justamente una de las señales que gatilla la secreción de Aldosterona); esto significará un aumento intracelular K^+ , por lo que se abrirán canales de potasio mayormente en la región apical de la membrana celular, excretando este ion hacia la zona luminal del túbulo, en donde será incorporado a la orina. (Los aniones cloruro también son reabsorbidos en conjunto con los cationes de sodio para mantener el equilibrio electroquímico del sistema) (MedlinePlus, 2016).

La aldosterona estimula la secreción de H^+ por las células intercaladas en el túbulo colector, regulando los niveles plasmáticos de bicarbonato (HCO_3^-) y su equilibrio ácido-base. (Gruber, 2011) La aldosterona puede actuar sobre el sistema nervioso central mediante la liberación de la hormona antidiurética (ADH) que estimula directamente la reabsorción tubular (MedlinePlus, 2016).

La aldosterona es responsable de la reabsorción de cerca de 2% del sodio filtrado en los riñones, que es aproximadamente todo el contenido de sodio en la sangre humana con una Tasa de Filtración Glomerular normal. La aldosterona, probablemente actuando la mayoría de las veces mediante receptores de mineralocorticoides, puede influenciar positivamente la neurogénesis en el giro dentado (Gruber, 2011).

8.2.2.- Enfermedades en las que se involucra.

- Ciertos trastornos de líquidos y electrolitos.
- Presión arterial difícil de controlar.
- Presión arterial baja al pararse (hipotensión ortostática).
- La aldosterona es una hormona segregada por las glándulas suprarrenales y ayuda al cuerpo a regular la presión arterial. La aldosterona aumenta la reabsorción de sodio y agua y la liberación de potasio en los riñones. Esta acción eleva la presión arterial (Gruber, 2011).

8.2.3.- Diagnóstico.

MÉTODO: Inmunoturbidimetria, Inmunofluorescencia, Radioinmunoanálisis, Espectrofotometría

MUESTRA: Suero.

Recolección: debe usarse únicamente suero fresco, no Hemolizado.

Estabilidad e instrucciones de almacenamiento: si la determinación no puede ser efectuada en un plazo de 6 horas, la muestra debe conservarse congelada (- 4° C) ya que a temperatura ambiente o en refrigerador (2-10° C) hay aumento de actividad de 30 a 50% en 24 horas (MedlinePlus, 2016).

8.2.4.- Valores de Referencia.

Los niveles normales varían según si el paciente está parado, sentado o acostado, cuando se tome la muestra de sangre (MedlinePlus, 2016).

- Acostado: 2 a 16 ng/dL
- De pie: 5 a 41 ng/dL

8.2.4.1.- Interpretación.

Los niveles de aldosterona más altos de lo normal pueden indicar:

- Síndrome de Bartter (extremadamente raro).
- Síndrome de Cushing (poco frecuente).
- Hiperaldosteronismo secundario por cardiopatía o nefropatía.
- Dieta muy baja en sodio.

Los niveles de aldosterona por debajo de lo normal pueden indicar:

- Enfermedad de Addison (poco frecuente).
- Hiperplasia suprarrenal congénita.
- Hiperaldosteronismo hiporreninémico.
- Dieta muy rica en sodio (Gruber, 2011), (MedlinePlus, 2016).

9.- HORMONAS DEL METABOLISMO ÓSEO.

El tejido óseo es una forma especializada de tejido conjuntivo que, como otros tejidos conjuntivos está compuesto por células y matriz extracelular. La característica que lo distingue de los demás es la mineralización de su matriz, que produce un tejido muy duro capaz de proveer soporte para el sistema musculoesquelético y protección para órganos vitales (cerebro, corazón, pulmones) y como reserva metabólica en la hematopoyesis. El mineral es fosfato de calcio en la forma de hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) (Ross, 2006).

Gracias a su contenido mineral, sirve también como depósito de calcio y fósforo, ambos pueden ser movilizados de la matriz ósea y captados por la sangre según sea necesario para mantener las concentraciones adecuadas en todo el organismo. Por lo que además de brindar sostén y protección, desempeña un papel secundario como regulador homeostático de la calcemia (Ross, 2006).

El colágeno tipo I y V, aunque en menor medida que el anterior son los principales componentes estructurales de la matriz ósea, también se han encontrado vestigios de otros tipos de colágeno, como el III, XI y XIII los cuales en conjunto constituyen alrededor del 90% del peso total de las proteínas de matriz ósea, la cual también contiene otras proteínas no colágenas que forman la sustancia fundamental del tejido óseo como componentes menores, dado que constituyen tan solo el 10% del peso total de las proteínas de matriz ósea, son indispensables para el desarrollo, crecimiento, remodelado y reparación del hueso (Ross, 2006).

El recambio no se realiza simultáneamente en toda la superficie ósea sino únicamente en áreas predeterminadas, llamadas Unidades de Remodelamiento Óseo. El proceso de recambio óseo tiene varias etapas:

- Activación.
- Resorción.
- Reversión.
- Formación (Ross, 2006).

El concepto actual de “calidad ósea” se basa en conocimientos sobre la regulación mecánica de la eficiencia estructural ósea y las distintas maneras como se perturba su acción: hereditarias, mecánicas y endocrino-metabólicas. Es importante considerar los factores condicionantes para el aumento del recambio óseo durante la menopausia y las intervenciones para la prevención primaria de la enfermedad (Cañas, 2002).

Tanto el colágeno como los demás componentes se mineralizan para formar el tejido óseo. Los principales grupos de proteínas no colágenas en la matriz ósea son (Ross, 2006):

Macromoléculas de proteoglicanos: Contienen una proteína central con cantidades diversas de cadenas laterales de glucosaminoglicanos (hialuronano, controitín sulfato y queratán sulfato)

unidos de forma covalente. Lo cual ayuda a que el tejido óseo ofrezca resistencia a la compresión, además de tener a su cargo la fijación de los factores de crecimiento e inhibirán la mineralización (Ross, 2006), (Cañas, 2002).

Glucoproteínas multiadhesivas: Actúan en la adhesión de las células óseas y fibras colágenas a la sustancia fundamental mineralizada. Algunas de las más importantes son:

- Osteonectina (adhesivo entre colágeno y los cristales de hidroxapatita) y
- Sialoproteínas como la osteopontina (media la adhesión de las células a la matriz ósea) y las sialoproteínas I y II (median adhesión celular e inician la formación de fosfato de calcio durante la mineralización) (Ross, 2006), (Cañas, 2002).

Proteínas dependientes de la vitamina K osteoespecíficas: Incluyen la osteocalcina (captura el calcio de la circulación, atrae y estimula los osteoclastos en el remodelado óseo), la proteína S y la proteína Gla matricial (MGP) (Cañas, 2002).

Factores de crecimiento y citosinas: Proteínas reguladoras pequeñas; factores de crecimiento similar insulina (IGF), el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), factor de crecimiento transformante β (TGF- β), factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF), las proteínas morfogénicas óseas (BMP) y las interleucinas (IL-1, IL-6). En la matriz ósea hay espacios llamados lagunas u osteoplastos, cada uno de los cuales contiene una célula ósea u osteocito. El osteocito extiende una gran cantidad de prolongaciones en túneles estrechos denominados canalículos, los cuales atraviesan la matriz mineralizada para conectar las lagunas contiguas y permitir contacto entre las prolongaciones de osteocitos vecinos, formando una red en toda la masa de tejido mineralizado (Cañas, 2002).

El tejido óseo depende de los osteocitos para mantener su viabilidad. Además de los osteocitos en el tejido óseo existen otro tipo de células (Ross, 2006):

Células osteoprogenitoras: Derivadas de la célula madre mesenquimáticas que dan origen a los osteoblastos (Cañas, 2002).

Osteoblastos: Células que secretan la matriz extracelular del tejido óseo; una vez que la célula ya está rodeada por la matriz secretada pasa a llamarse osteocito (Ross, 2006).

Los osteoblastos sintetizan la mayoría de las proteínas encontradas en el hueso: colágeno tipo I, osteocalcina, osteonectina, osteopontina, proteoglicanos y proteínas morfogénicas del hueso. Además sintetiza fosfatasa alcalina y receptores de superficie para vitaminas, hormonas y citoquinas. La osteopontina y la osteonectina se encargan de la adhesión celular. Los osteoblastos tienen progenitores mesenquimatosos los cuales se diferencian en “unidades formadoras de colonias de fibroblastos” (CFU-F). La diferenciación se lleva a cabo en un microambiente especial donde participan diversas hormonas, factores de crecimiento y citoquinas. Por ejemplo, el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), estimula la quimiotaxis de precursores de osteoblasto

y el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), activa el osteoblasto para formación de hueso (Cañas, 2002).

Células de revestimiento óseo: Permanecen en la superficie ósea cuando no hay crecimiento activo. Derivan de los osteoblastos que quedan después del cese del depósito óseo (Ross, 2006).

Osteoclastos: Células de resorción ósea presentes en superficies óseas en las que el hueso se está eliminando o remodelando (reorganizando) o donde el hueso ha sido lesionado (Ross, 2006).

Además, la PTH induce la liberación de factores solubles estimulantes de la diferenciación osteoclástica como son el MSF, el GMSF y la IL-11, aumentando el número de precursores osteoclásticos¹. Sin embargo, la PTH puede inducir la formación de hueso cuando se administra en forma intermitente a través de la liberación de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) y el TGF- β (Cañas, 2002).

A continuación se muestra una imagen representando la estructura de un hueso, así como las células que lo conforman.

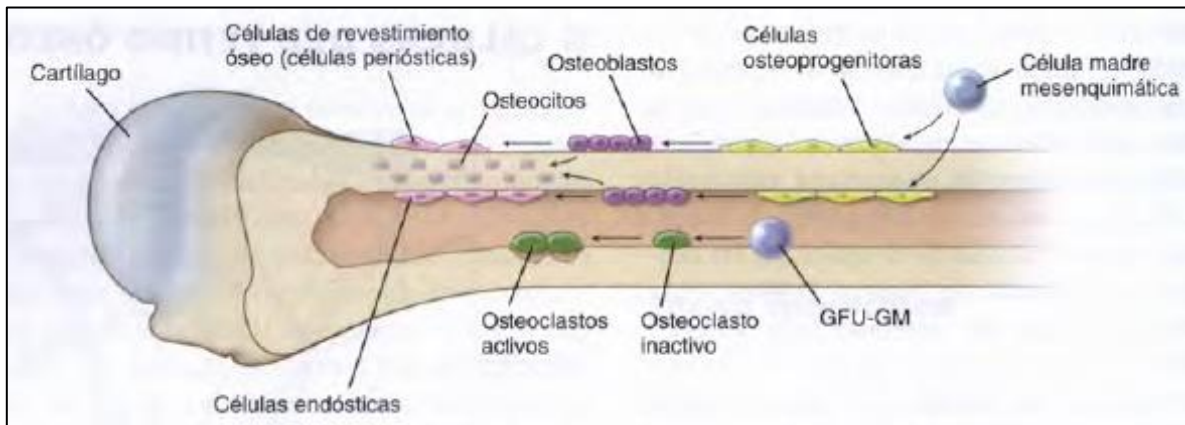


Imagen 9.1.- Representación esquemática de las células asociadas con el hueso (Ross, 2006).

9.1.- Osteocalcina.

La osteocalcina, también llamada proteína Gla debido a los residuos de ácido 3-gamma carboxiglutámico (Gla) en su estructura primaria, implicados en la unión de calcio e hidroxapatita es dependiente de la vitamina K, esta hormona peptídica lineal, con un peso de aproximadamente 5 800 Daltons, formada por 49 aminoácidos es producida por los osteoblastos durante la formación ósea y segregada al espacio extracelular, incorporándose a la matriz del hueso, también se encuentra en la dentina. Es una de las proteínas no colágenas más abundantes del hueso y constituye hasta el 3% de la proteína ósea total. Tiene un importante papel en la formación del

hueso y en su remodelado, por lo que se utiliza como marcador biológico. Alrededor del 20% de la osteocalcina sintetizada no se incorpora al hueso, pasando a la circulación sanguínea y pudiendo ser medida en suero (Larragay, M. 1995).

Las pruebas no están estandarizados y diferentes anticuerpos reconocen diferentes fragmentos de la OC. Los fragmentos amino-terminal (20-49aa) e intactos son los más abundantes en el plasma. La OC es muy inestable in vitro, se hidroliza rápidamente a temperatura ambiente y más lentamente a 4 ° C. Se reduce en sueros lipémicos debido a su unión a lípidos. Su lanzamiento es el ritmo circadiano, en el que entre el pico (04h) y el punto más bajo (7h 1) la diferencia puede llegar al 30%. También debe tener en cuenta las variaciones en el ciclo menstrual (fase lútea superior) y genética (hasta 40%). Este péptido tiene una vida media muy corta, se metaboliza en hígado y riñón rápidamente (Larragay, M. 1995).

A continuación se observa una imagen con la representación tridimensional de la hormona osteocalcina.

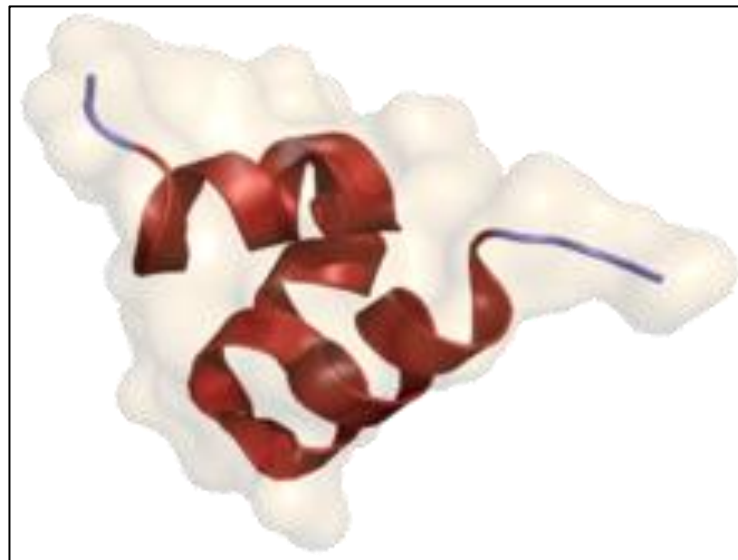


Imagen 9.2.- Representación tridimensional de la hormona osteocalcina (Larragay, M. 1995).

9.1.1.- Historia.

A partir del descubrimiento de la osteocalcina (BGP, Bone Gla Protein) en 1975 y 1976 y una vez realizada su caracterización química y estructural, los esfuerzos de los investigadores se han centrado en el estudio del posible papel fisiológico de la misma. (Larragay, M. 1995)

9.1.2.- Enfermedades en las que se Involucra.

Aumentado:

- Enfermedad de Paget
- Hiperparatiroidismo
- Hipertiroidismo
- Osteo-malacia
- Osteodistrofia renal y acromegalia
- Metástasis óseas (ocasionalmente)
- Recuperación de fracturas óseas
- Osteoporosis
- Insuficiencia renal crónica
- Osteítis deformante.

Disminuido:

- Hipotiroidismo
- Hipoparatiroidismo
- Déficit de hormona de crecimiento
- Cirrosis biliar (MedlinePlus, 2016).

9.1.3.- Diagnóstico.

Método: Radioinmunoanálisis es el método más utilizado, ELISA y QL.

Muestra: Suero o plasma

Condiciones de almacenamiento: Refrigerar a 3-4 °C durante maximo 7 días o -70°C indefinidamente.

Utilidad clínica: Marcador del metabolismo óseo. Es marcador de la formación y remodelación ósea (MedlinePlus, 2016).

9.1.4.- Valores de Referencia.

Los intervalos de referencia dependen de la prueba de estudio. (MedlinePlus, 2016)

Paciente	Cantidad ng/mL
Mujeres sanas •Premenopausia, >20	108

años	
•Postmenopausia (sin TRH)	102
•Pacientes con osteoporosis	120
Hombres sanos	Cantidad ng/mL
•18-<30 años	183
•30-50 años	179

Tabla 9.1.- Valores de referencia reportados para la hormona osteocalcina (MedlinePlus, 2015).

9.1.4.1.- Interpretación.

Variables por drogas: Aumentado: 1,25-dihidroxitamina D, esteroides anabólicos, vitamina D3, vitamina K, pamidronato.

Disminuido: Calcitonina, glucocorticoides, estrógenos, prednisona. (MedlinePlus, 2016)

Variables preanalíticas: Aumentado en: Castración, menopausia, lactancia, neonatos. Obesidad, uremia.

Disminuido: Adolescencia, raza (es menor en personas de color que en blancos), trasplante renal. Alcoholismo, Embarazo (MedlinePlus, 2016).

9.2.- Osteonectina.

Glicoproteína ácida ligada del calcio que tiene gran afinidad por el colágeno, se trata de una proteína específica del hueso, al unirse a la fibra colágena y al cristal de hidroxiapatita proporcionan los núcleos de crecimiento de los cristales. Se parece a la fibronectina y está unida a las células óseas a través de integrinas. Es una fosfoproteína que interacciona con colágeno y sales inorgánicas. La osteonectina, la osteocalcina y la osteopontina son componentes de la matriz ósea no colágena que se cree que desempeñan un papel en la mineralización y en la unión de la fase mineral a la matriz. Se encuentra en los osteoblastos. Proteína altamente reactiva se localiza preferentemente en las áreas de mayor grado de calcificación (Guitierrez, 2008). A continuación se muestra la representación tridimensional de la hormona osteonectina.

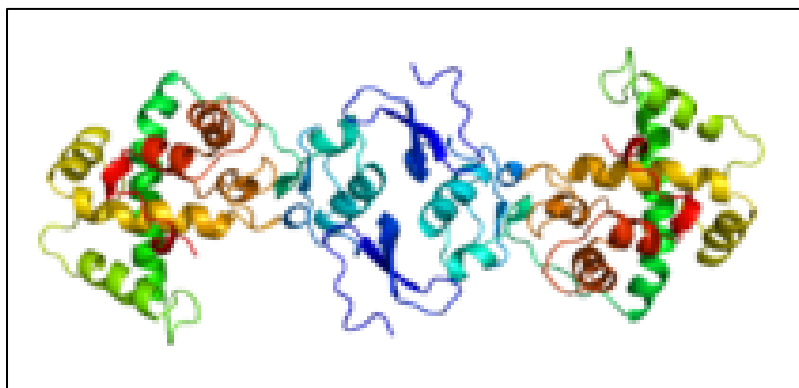


Imagen 9.3.- Representación tridimensional de la hormona osteonectina (Gutiérrez, 2008).

9.3.- Osteopontina.

Su función es similar a la fibronectina como mediador de agregación celular. (Gómez, E. Campos, A. 2009) La osteopontina (OPN), también conocida como sialoproteína ósea I (BSP-1 o BNSP), es una proteína que en los humanos está codificada por el gen SPP1 (fosfoproteína 1 secretada). El prefijo *osteo* indica que la proteína se expresa en el hueso, aunque también se expresa en otros tejidos. El sufijo *pontin* se deriva de "puente", la palabra latina para el puente, y significa el papel de la osteopontina como una proteína de unión. La osteopontina es una proteína estructural extracelular y, por tanto, un componente orgánico del hueso. La proteína es rica en restos ácidos: 30-36% son o aspártico o ácido glutámico. Es una proteína de la matriz extracelular altamente cargada negativamente que carece de una amplia estructura secundaria (Denhardt, 2003). Se compone de alrededor de 300 aminoácidos (297 en ratón; 314 en humanos). Puede pasar por modificaciones posteriores a la traducción, lo que aumenta su peso molecular aparente de aproximadamente 44 kDa (Yeatman, T. Chambers, F. 2003).

La osteopontina se biosintetiza por una variedad de tipos de tejidos incluyendo fibroblastos [19] preosteoblastos, osteoblastos, osteocitos, odontoblastos, algunas células de médula ósea, condrocitos hipertróficos, células dendríticas, macrófagos, de músculo liso, los mioblastos de músculo esquelético, células endoteliales y células extraóseas (no-hueso) en el interior del oído, cerebro, riñón, deciduum, y la placenta. La síntesis de osteopontina es estimulada por calcitriol (1,25-dihidroxi-vitamina D3). El ortólogo Murino es Spp1. La osteopontina fue identificada por primera vez en 1986 en los osteoblastos (Ramaiah, K. Rittling, S. 2007).

A continuación se muestra la representación tridimensional de la hormona osteopontina.

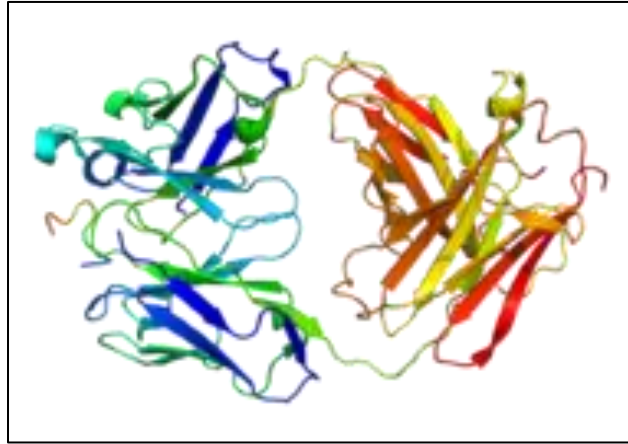


Imagen 9.4.- Representación tridimensional de la hormona osteopontina (Yeatman, T. Chambers, F. 2003).

9.3.1.- Enfermedades en las que se involucra.

Elevada:

- Fibrosis Pulmonar Idiopática
- Respuesta inflamatoria, la expresan diversos tejidos (Yeatman, T. Chambers, F. 2003).

9.3.2.- Diagnóstico

Métodos:

- ELISA
- RIA
- RT-PCR
- Western Blot

9.3.3.- Valores de referencia

No hay valores de referencia reportados.

10.- HORMONAS DEL TEJIDO ADIPOSO.

Tradicionalmente, el tejido adiposo fue visto como el sitio de almacenamiento de energía en forma de triacilglicéridos (TAG) durante la alimentación y liberador de ácidos grasos durante el ayuno para proporcionar combustible a otros tejidos. Sin embargo, hoy es evidente que tiene funciones fisiológicas importantes, secretando numerosas proteínas, las cuales participan en la regulación autócrina y parácrina dentro del propio tejido y además tienen efectos en la función de órganos distantes, tales como el músculo, páncreas, hígado y cerebro. Estas proteínas secretadas, las cuales fueron denominadas bajo el término común de adipocitoquinas o adipocinas se hallan implicadas en (Moreno, 2002):

- La regulación del peso corporal (leptina, CRP30/adipoQ).
- La función del sistema inmune (TNF α , IL-1, IL-6).
- La función vascular (angiotensina e inhibidor del plasminógeno tipo 1).
- La función reproductiva (estrógenos).
- Desarrollo de la resistencia a la insulina (resistina).

Por lo tanto, se reconoce que el tejido adiposo, especialmente el visceral, funciona como un órgano mayor endócrino. Estos nuevos conocimientos tienen implicancias importantes para entender la relación fisiopatológica entre el exceso de grasa del cuerpo y los estados patológicos, tales como la resistencia a la insulina y diabetes mellitus, solo por nombrar algunas. (Moreno, 2002)

El tejido adiposo está formado por células adiposas (adipocitos) y un componente estromático/vascular en el que residen los preadipocitos. Los adipocitos, con un tamaño de 10 a 200 micras, son células redondeadas que contienen una vacuola lipídica que representa el 95% del peso celular y que desplaza al resto de los organelos hacia la periferia. Existen dos tipos de tejido adiposo, y por lo tanto dos tipos de adipocitos diferentes que los forman (Moreno, 2002):

- El tejido adiposo blanco, es el más abundante del organismo humano adulto y por lo tanto el mayor reservorio energético, el cual, éste depósito se hace en forma de TAG, proveniente estos de los quilomicrones y VLDL circulantes. Es en éste tejido adiposo blanco donde se pone de manifiesto como órgano productor de sustancias con acción endócrina, parácrina y autócrina (Moreno, 2002).
- El tejido adiposo pardo es el encargado de la termogénesis, su color se debe por la gran cantidad de mitocondrias que posee, las cuales expresan altas cantidades de UCP (uncoupling protein); proteínas desacoplantes que producen una fosforilación oxidativa desacopladora, lo que produce disipación de energía en forma de calor (Moreno, 2002).

10.1.- Leptina.

La leptina fue la primera hormona descubierta en el adipocito de roedores. Es una proteína que consta de 167 aminoácidos; su masa molecular es de 16 kilodaltons. Se ha demostrado que establece una comunicación directa con el sistema nervioso central, participando en la regulación del apetito e interactuando con varios neuropéptidos y con la insulina. El descubrimiento de la leptina permitió establecer que una mutación del gen que codifica a esta hormona ocasiona obesidad masiva y diabetes en el ratón. Posteriormente se demostró que la mutación del gen que codifica los receptores de esta hormona originaba el mismo trastorno metabólico. Con base en estos experimentos, surgió la idea de que la leptina podría ser la “hormona antiobesidad”, pero hasta ahora los estudios clínicos no han mostrado su efectividad en el tratamiento de la obesidad, excepto en casos excepcionales, en familias que tienen una mutación genética similar a la encontrada en los roedores (Moreno, 2002).

10.1.1.- Síntesis y Secreción.

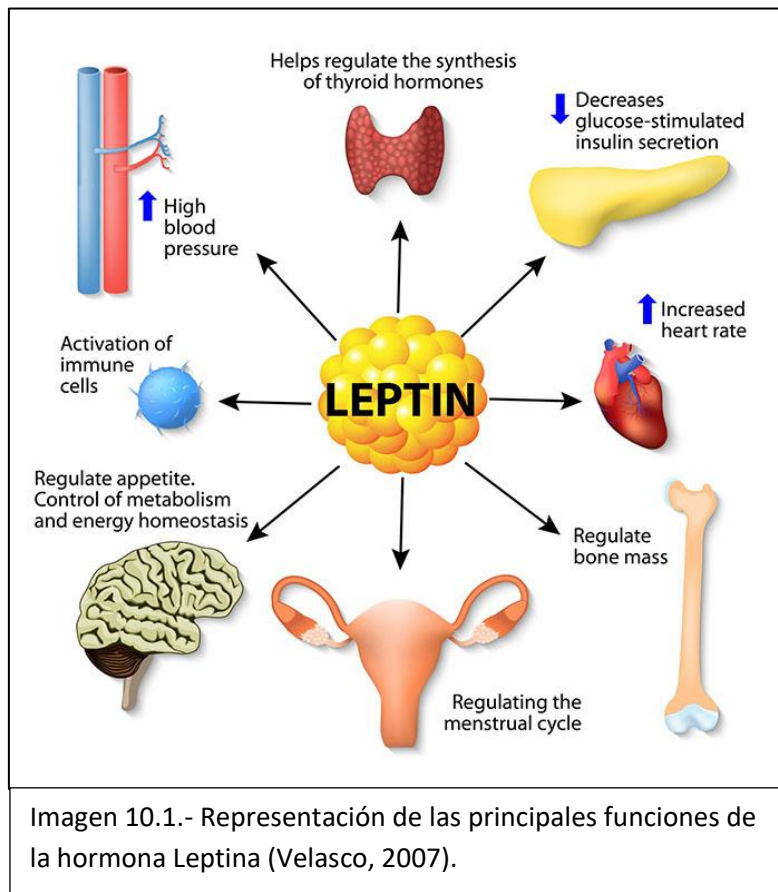
Es producida principalmente, pero no exclusivamente por el tejido adiposo (en proporción a la grasa corporal). Nuevas evidencias demuestran que la placenta, el músculo esquelético y posiblemente el fundus gástrico son sitios adicionales de síntesis. También puede ser secretada por células inmunocompetentes y endoteliales. La secreción es pulsátil y esta modulada por diversas hormonas; entre quienes aumentan su producción se encuentran los glucocorticoides, la insulina, interleucina-1 y factor de necrosis tumoral- ; en tanto las que atenúan su expresión son la testosterona y las hormonas tiroideas (Moreno, 2002).

10.1.2.- Receptores.

Son denominados Ob R, pertenece a la familia de los receptores de citoquinas. La unión de la leptina al receptor induce la dimerización del receptor. Existen varias isoformas del receptor de leptina y se encuentran distribuidos por casi todos los tejidos (Sánchez, 2005):

- Los receptores más largos (OB-Rb) predominan en hipotálamo y sus funciones consisten en mediar las acciones de la leptina a nivel del SNC. Presentan dominios extracelular, transmembranal e intracelular, lo que indica una posible función de transducción de la señal al interior de la célula (Moreno, 2002):
- Las formas cortas (OB-Ra, OB-Rc, OB-Rd y OB-Rf) se localizan además del hipotálamo en tejidos como el cerebro, riñones, pulmones, tejido adiposo, hígado, páncreas, endotelio y corazón. Carecen de dominio intracelular y sus funciones se han relacionado con el transporte, depuración de la leptina y con la regulación del sistema inmune, entre otras (Moreno, 2002).
- El receptor más pequeño, la isoforma OB-Re, carece de dominio intracelular. Parece probable que este receptor, al ser una forma soluble, esté relacionado con el transporte de leptina en plasma y a través de la barrera hematoencefálica (Moreno, 2002).

A continuación se muestra una imagen resumiendo las principales funciones de la hormona Leptina.



La leptina actúa como un lipostato: cuando la cantidad de grasa almacenada en los adipocitos aumenta, se libera leptina en el flujo sanguíneo, lo que constituye una señal (retroalimentación negativa) que informa al hipotálamo que el cuerpo tiene bastantes reservas y que debe inhibir el apetito (Moreno, 2002).

- Cuando aumenta la masa de tejido adiposo más allá del punto de equilibrio, aumenta la síntesis y secreción de leptina por lo que se estimulan varios efectos compensadores en el hipotálamo (Moreno, 2002).
- Disminución del apetito por estimulación de péptidos anorexigénicos (que producen pérdida de apetito) y supresión de la producción de los péptidos orexigénicos (del griego orexis que significa apetito) (Moreno, 2002).
- Aumento del gasto energético elevando la tasa de metabolismo basal y la temperatura corporal, además de la modificación del punto de equilibrio hormonal para reducir la lipogénesis y aumentar la lipólisis en el tejido adiposo (Moreno, 2002).

A continuación se muestra una representación del mecanismo de acción de la hormona Leptina.

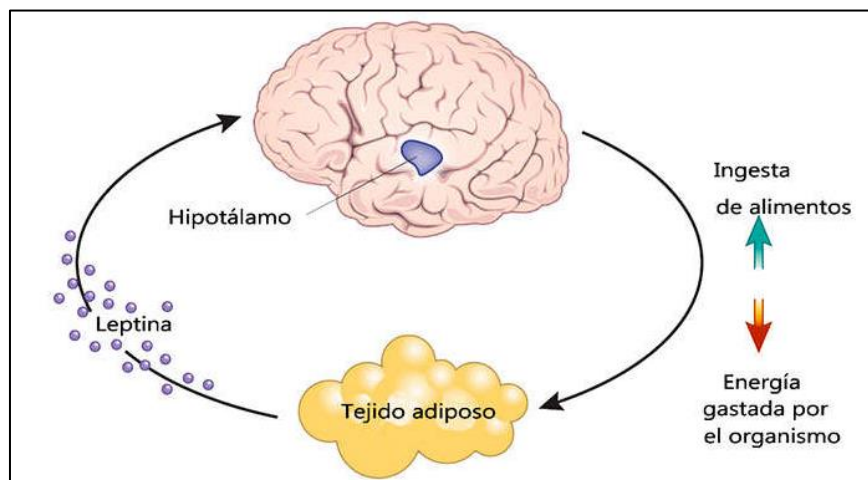


Imagen 10.2 Mecanismo de acción de la hormona Leptina (Moreno, 2002).

La regulación de la secreción de leptina es a largo plazo, principalmente por variación del nivel de masa corporal y efectos estimulantes de la insulina. Sin embargo, muchos obesos tienen altas concentraciones de leptina en suero o resistencia a la leptina, lo que indica que otras moléculas como la ghrelina, la serotonina, la colecistoquinina y el neuropéptido Y tienen también un efecto sobre la sensación de saciedad y contribuyen a la regulación del peso corporal (Moreno, 2002).

10.2.- Adiponectina.

La siguiente hormona descubierta en el tejido adiposo fue la adiponectina, proteína de 247 aminoácidos. Su actividad biológica la ejerce particularmente sobre el hígado y el músculo, donde regula el equilibrio metabólico y la disposición de la reserva energética corporal. Una de las acciones favorables y esenciales de la adiponectina es la sensibilización al efecto de la insulina: existe una relación directa entre los niveles circulantes de adiponectina y la sensibilidad a la insulina (Sánchez, 2005).

Al aumentar la cantidad del tejido adiposo bajan los niveles de adiponectina, y esto pudiera ser una explicación indirecta de por qué la obesidad incrementa el riesgo de diabetes y la enfermedad cardiovascular, que es una de las complicaciones tardías de esta enfermedad. En la actualidad se estudia el beneficio de prevenir la enfermedad cardiovascular isquémica con la administración de adiponectina (Sánchez, 2005).

A continuación se muestra una representación de la hormona Adiponectina.

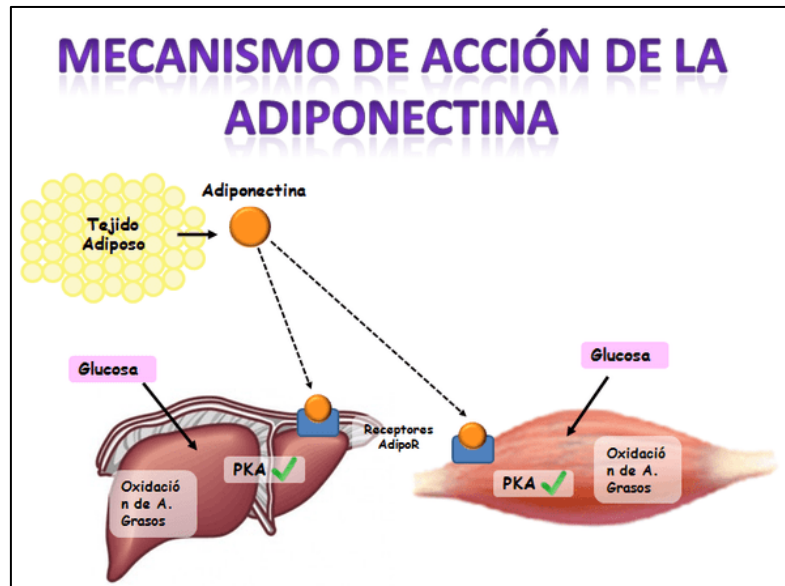


Imagen 10.3.- Mecanismo de acción de la Adiponectina (Sánchez, 2005).

10.2.1.- Funciones.

Músculo esquelético: Aumenta la fosforilación de la tirosina del receptor de insulina y del sustrato del receptor de insulina-1(IRS-1) lo que favorece la insulinosensibilidad. Aumenta la captación de glucosa, por estímulo de GLUT-4, aumenta la producción de lactato. Se produce la fosforilación de la enzima Acetil-CoA Carboxilasa y con ello su inhibición; lo que favorece la -oxidación de los AGL. Incrementa la actividad del PPAR- induciéndose aún más la oxidación de los AGL. **Hígado:** Regula dos enzimas clave para la gluconeogénesis como la Fosfoenol-piruvato-carboxi-kinasa y la Glucosa 6-fosfatasa, por lo que produce descenso de los niveles glucémicos. **Tejido adiposo:** Regula positivamente la acción de la LPL-1, por lo que aumenta el catabolismo de las PRTG (Sánchez, 2005).

Endotelio vascular: inhibe la expresión de moléculas de adhesión (VCAM e ICAM). Activa la enzima Óxido Nítrico Sintetasa (NOS), produciendo la formación de óxido nítrico (ON). Inhibe la inducción del factor nuclear kappa beta (NFkB) por parte del factor de necrosis tumoral- . Suprime la expresión de diferentes factores de crecimiento, lo cual impide la proliferación y migración de células del músculo liso vascular. Además inhibe la expresión del receptor scavenger y consecuentemente la transformación de macrófagos en células espumosas (Sánchez, 2005).

10.3.- Resistina.

La resistina es una proteína rica en cisteína secretada por el tejido adiposo de ratones y ratas. En los demás mamíferos, al menos en los primates, los cerdos y los perros, la resistina es secretada por células inmunes y epiteliales. La resistina también se conoce como CEBPE precursora de la proteína secretora rica en cisteína encontrada en la zona inflamada 3 (FIZZ3), o "factor secretor

específico de adipocito" (ADSF). La longitud de la resistina pre-peptido en el ser humano es de 108 aminoácidos (en el ratón y la rata es de 114 aa); el peso molecular es de 12.5 kDa (Sánchez, 2005).

La resistina fue descubierta en 2001 por el grupo del Dr Mitchell A. Lazar de la Escuela de Medicina de la Universidad de Pennsylvania. Fue llamada "resistina" por la observada resistencia a la insulina en ratones con insulina inyectada. La resistina fue encontrada para ser producida y soltada del tejido adiposo para realizar funciones endocrinas envueltas en la resistencia a la insulina. La idea primaria proviene de estudios que demuestran que los niveles de resistina en el suero aumentan con la obesidad en numerosos modelos de sistemas (humanos, ratas, y ratones). Desde estas observaciones, investigación adicional ha relacionado la resistina a otros sistemas fisiológicos como la inflamación y la homeostasis energética. (Sánchez, 2005), (Moreno, 2002)

10.3.1.- Síntesis y Secreción.

Producida en el estroma vascular del tejido adiposo y monocitos principalmente, se la encuentra además en medula ósea, células mononucleares periféricas, pulmón, placenta, células pancreáticas, hipotálamo, hipófisis, glándulas adrenales, miocitos y bazo (Sánchez, 2005), (Moreno, 2002).

Está fuertemente controlada por condiciones nutricionales y hormonales. Se encuentran bajas concentraciones en el ayuno y su nivel aumenta con la ingesta. La insulina suprimiría el gen de expresión en adipocitos y la hiperglucemia promovería la expresión del gen de la resistina. El IGF (insulin-like growth factor) por ser estimulante del proceso de adipogénesis disminuye la expresión del gen de resistina. Mecanismo de acción: aún no se conocen los mecanismos de señalización (Sánchez, 2005), (Moreno, 2002).

10.3.2.- Acción.

Se sugiere un rol de la resistina en los estados inflamatorios. Se ha reportado una correlación positiva entre resistina sérica y proteína C reactiva (Moreno, 2002).

- Tiene efectos antagonicos a la insulina. Reduce el transporte de glucosa dependiente de insulina al músculo esquelético y al tejido adiposo, aumenta la producción hepática de glucosa y la glucemia en ayunas e inhibe la adipogénesis (mediadora de la resistencia insulina).
- Produce descenso de los niveles séricos de HDL.
- A nivel vascular, reduce la vasorrelajación, disminuye la expresión de óxido nítrico. Promueve la proliferación y activación de células musculares lisas y células endoteliales y estimula la expresión de moléculas de adhesión (Sánchez, 2005), (Moreno, 2002).

10.4.- Diagnóstico.

Método:

- Inmunoturbidimetría
- Inmunofluorescencia
- Radioinmunoanálisis
- Espectrofotometría

- ELISA
- Western Blot

Muestra: Suero

- a) Recolección: debe usarse únicamente suero fresco, no Hemolizado.
- b) Estabilidad e instrucciones de almacenamiento: si la determinación no puede ser efectuada en un plazo de 6 horas, la muestra debe conservarse congelada (- 4° C) ya que a temperatura ambiente o en refrigerador (2-10° C) hay aumento de actividad de 30 a 50% en 24 horas (MedlinePlus, 2016).

10.5.- Valores de Referencia.

10.5.1.- Leptina.

Los niveles séricos de leptina en personas con peso normal oscilan en el rango de 1 a 15 ng/mL, en cambio en individuos con un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 se pueden encontrar valores de 30 ng/mL o incluso superiores.

La leptina plasmática se correlaciona positivamente con el índice de masa corporal (IMC) y con el porcentaje de grasa total en humanos. En la población en general existe una gran variación en la concentración de leptina lo que sugiere una modulación multifactorial de su secreción. Otro factor que determina los valores de leptina es el sexo, las mujeres presentan niveles más altos que los hombres, incluso después de ajustar los valores de acuerdo con el IMC, el porcentaje de grasa corporal, el grosor de los pliegues de la piel y la edad. Por otro lado, en ayunas o tras una restricción calórica, los niveles de leptina caen en mayor proporción de lo esperable en función de la disminución de los depósitos grasos. Dicha reducción de los niveles de leptina causa un aumento del apetito y una disminución del gasto energético. (Sánchez, 2005), (Moreno, 2002)

10.5.2.- Adiponectina.

Las concentraciones plasmáticas de adiponectina rondan los 5-10 µg/mL y presentan dimorfismo sexual, ya que las mujeres presentan niveles de esta hormona superiores a los hombres.

10.6.- Irisina.

En la búsqueda continua de los investigadores por combatir de manera más efectiva la obesidad, se descubre una mioquina llamada Irisina. En el año 2012 Bostrom y Cols, descubren una mioquina noble a la que llamó Irisina, por la diosa griega de la mensajería "IRIS". La Irisina es una hormona polipeptídica pequeña de 112 aminoácidos, secretada como producto de la fibronectina tipo III teniendo en su dominio la proteína 5 (FNDC5) y es inducida por el receptor activado por proliferador de peroxi-somas y (PPAR γ) y el coactivador transcripcional 1 α (PGC-1 α) en el músculo esquelético (Trujillo, 2008).

Se le atribuye a la Irisina el rol de mediar alguna de las ventajas que se conocen del ejercicio físico, encontrándose como principal función la de actuar sobre células adiposas subcutáneas, transformando "grasa blanca en grasa parda", la que es altamente termogénica, por medio del aumento de la expresión de la proteína de desacoplamiento mitocondrial. A su vez, tiene el rol de ser mediador de otros de los efectos benéficos del ejercicio como son el aumento de la biogénesis mitocondrial y del metabolismo oxidativo (Trujillo, 2008).

A continuación se presenta con una imagen la acción de la hormona Irisina.

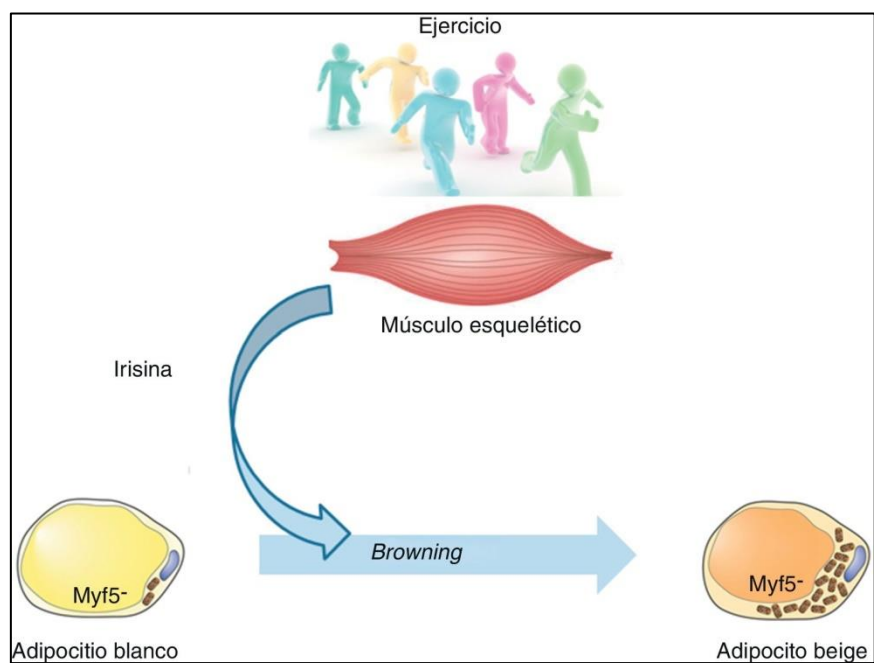


Imagen 10.4.- Representación gráfica de la acción de la hormona Irisina (LabTest, 2016).

La Irisina es secretada principalmente por el músculo esquelético en respuesta al ejercicio, ya sea aeróbico, de fuerza o de alta intensidad, donde se incluyen, ejercicios de intervalo de alta intensidad (HIIT). Esta hormona polipeptídica actúa principalmente sobre células adiposas subcutáneas, transformando grasa blanca en grasa parda. La grasa parda es altamente termogénica, lo que favorece el aumento del gasto energético total y ayuda a mantener o incluso a perder peso corporal. La concentración de Irisina plasmática se relaciona positivamente con la sensibilidad a la insulina y la pérdida de peso. Además, se ha descubierto que una mayor concentración de Irisina plasmática se relaciona con el alargamiento de los telómeros, y también, con una mayor concentración de T4 libre y con un recién descubierto efecto antitumoral en algunos tipos de cáncer. Todas las funciones mediadas por la Irisina, le atribuyen una acción protectora contra distintas enfermedades, especialmente metabólicas (Trujillo, 2008).

10.6.1.- Funciones.

- Activa el consumo de oxígeno y termogénesis en células de tejido adiposo blanco o unilocular.
- Activa biogénesis mitocondrial y la expresión de la proteína desacoplante 1 (UCP1), lo cual conduce a la producción de calor en la mitocondria y facilita el gasto de energía cuando se está realizando ejercicio.
- Funciona como un primer mensajero para aumentar la termogénesis, ya que aumenta el desacoplamiento respiratorio en células de tejido adiposo.
- Relaciona la homeostasis energética y la actividad física. Por lo tanto, participa en los mecanismos de control de peso en los organismos.
- Interviene en la neurogénesis. Traspasa la barrera hematoencefálica, aumentando la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro BDNF y se activan genes implicados en la cognición. El ejercicio físico de resistencia estimula la producción de irisina (Trujillo, 2008).

A continuación se presenta una imagen donde se representa el mecanismo de acción de la hormona Irisina.

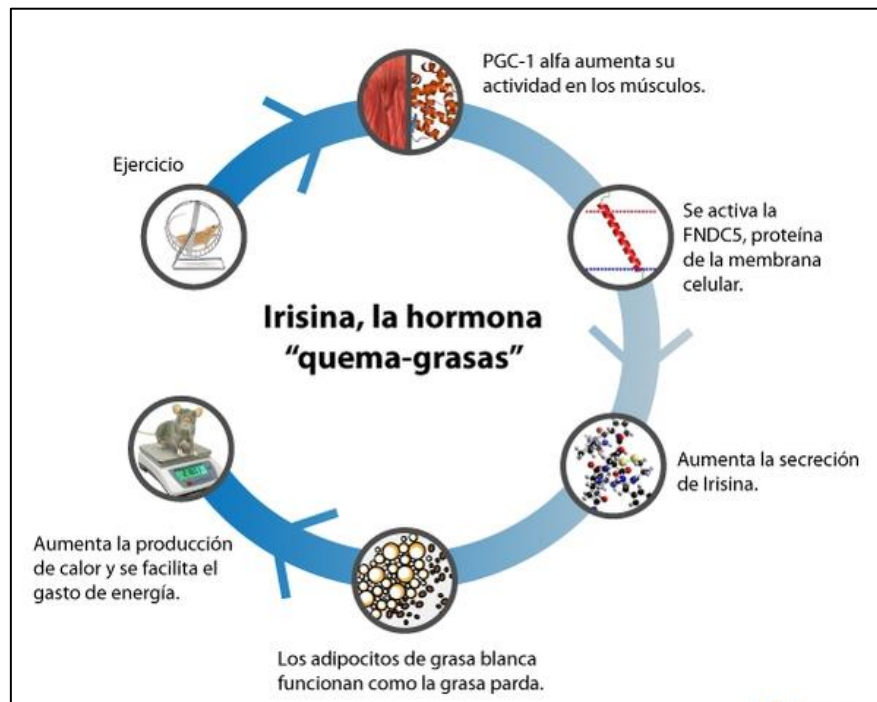


Imagen 10.5.- Representación gráfica del mecanismo de acción de la Irisina (Trujillo, 2008).

10.6.2.- Diagnóstico.

Método:

- Inmunofluorescencia.
- Radioinmunoanálisis.
- Espectrofotometría.
- ELISA.
- Western Blot.
- Quimioluminiscencia.

MUESTRA: Suero

- b) Recolección: debe usarse únicamente suero fresco, no Hemolizado.
- b) Estabilidad e instrucciones de almacenamiento: si la determinación no puede ser efectuada en un plazo de 6 horas, la muestra debe conservarse congelada (- 4° C) ya que a temperatura ambiente o en refrigerador (2-10° C) hay aumento de actividad de 30 a 50% en 24 horas (MedlinePlus, 2016).

11.- HORMONAS GASTROINTESTINALES.

El descubrimiento por Bayliss y Starling en 1902 de la secretina como estimulante de la secreción pancreática constituye la piedra angular de la endocrinología moderna. Los péptidos del tracto digestivo regulan funciones diversas; las que al inicio se estudiaron incluyen la digestión y la absorción de nutrientes. En la actualidad se considera que existe el eje neuroenteral regulado por un sistema neuroendocrino, el cual optimiza las funciones digestivas que se mencionaron y algunas más. Muchas hormonas digestivas actúan en el hipotálamo y otras regiones como el núcleo arcuato, el cual integra las señales que gobiernan el apetito, con frecuencia por vía vagal, por ejemplo, al aumentar o disminuir el vaciamiento gástrico (García, 2007).

A continuación se muestra una imagen esquematizando las principales hormonas gastrointestinales así como su función.

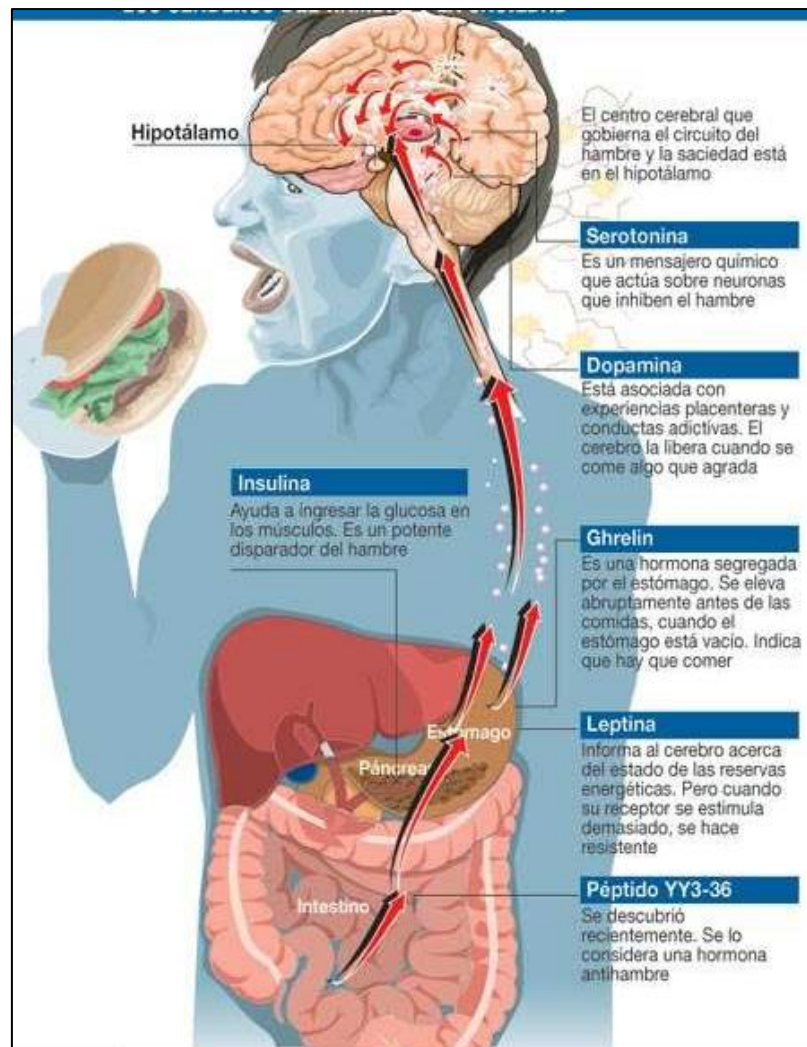


Imagen 11.1.- Esquema de los principales moduladores del hambre y saciedad (McGlone, 2008).

Las hormonas gastrointestinales son en realidad un conjunto de péptidos (con algunas excepciones) que se producen en el aparato digestivo e intervienen en la regulación de las diferentes etapas de la digestión. A diferencia de otras hormonas, estos péptidos no suelen estar producidos por glándulas concretas, sino que son vertidos al líquido extracelular y a la sangre por células secretoras aisladas distribuidas a lo largo del tubo digestivo, constituyendo los que algunos autores denominan sistema endocrino intrínseco del sistema gastrointestinal. En otras ocasiones, son producidos por neuronas de los plexos mientérico y submucoso, o por los islotes pancreáticos (García. 2007).

11.1.- Secretina.

El descubrimiento de la secretina marcó el inicio de la Endocrinología en 1902, y se produjo al observar que el ácido clorhídrico dentro del intestino estimulaba la secreción pancreática. Es un péptido de 27 aminoácidos producido en las porciones distales de duodeno y en yeyuno por células endocrinas. Su principal función consiste en estimular la secreción acuosa y de bicarbonato en el páncreas y el flujo sanguíneo en este órgano. Además, la secretina inhibe la secreción de gastrina y la secreción de ácido y el vaciamiento del estómago, estimula la secreción de somatostatina, relaja el esfínter de Oddi, estimula la secreción de las glándulas de Brunner, estimula la secreción de PTH y tiene efecto trófico sobre la mucosa del aparato digestivo (Varela, 2015).

A continuación se muestra una imagen con las principales funciones de la secretina.

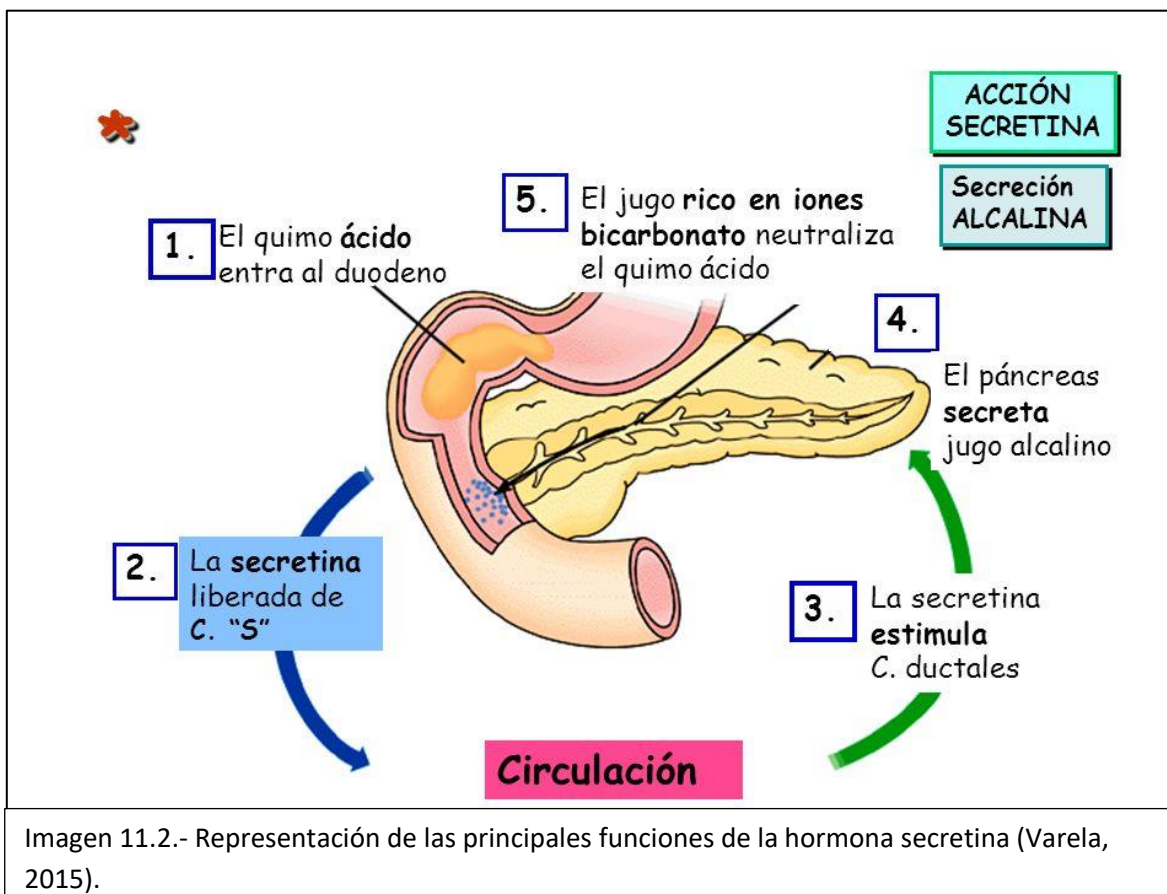
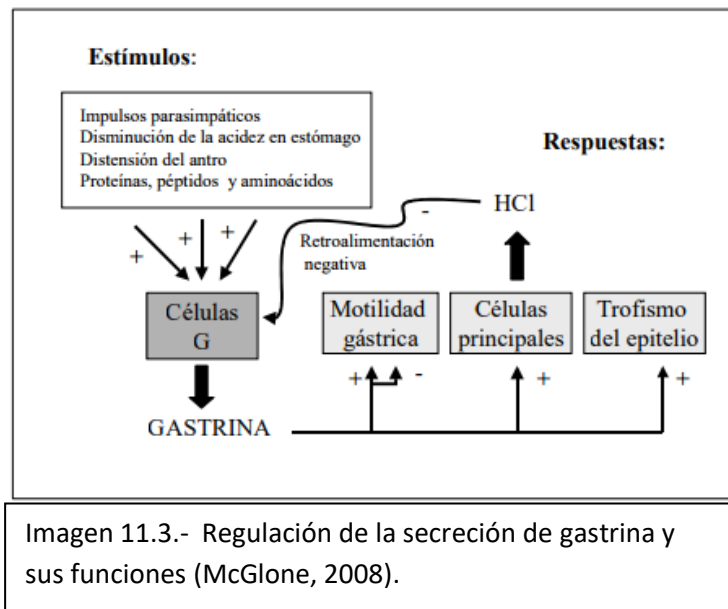


Imagen 11.2.- Representación de las principales funciones de la hormona secretina (Varela, 2015).

11.2.- Gastrina.

La gastrina es un péptido de 17 aminoácidos producido por las células G de la mucosa gástrica en respuesta a estímulos químicos, mecánicos o nerviosos. Su principal función es estimular la secreción ácida gástrica, y la realiza o bien actuando directamente sobre las células parietales, o bien estimulando la liberación de histamina y potenciando la acción de ésta última. Es un potente agente trófico de la mucosa gástrica, intestinal y del páncreas. Estimula la secreción de pepsina e incrementa el flujo sanguíneo en la mucosa gástrica. Aunque aumenta la actividad eléctrica, la frecuencia y la fuerza de las contracciones gástricas a nivel del estómago proximal, el efecto final de la gastrina sobre la motilidad gástrica produce un enlentecimiento de la evacuación del contenido del estómago. Es también un estimulador de la secreción enzimática del páncreas y tiene un efecto colerético sobre el árbol biliar. Finalmente, la gastrina parece favorecer la liberación de insulina en respuesta a una elevación de la glucemia (McGlone, 2008).

A continuación se muestra un esquema de la regulación de la hormona Gastrina así como su función.



11.2.1.- Interpretación de los resultados anormales.

Demasiada gastrina causa úlcera péptica grave. Un nivel superior a lo normal también puede deberse a (MedlinePlus, 2016):

- Nefropatía crónica.
- Gastritis prolongada.
- Hiperactividad de las células estomacales productoras de gastrina (hiperplasia de las células G).

- Infección estomacal por *Helicobacter pylori*.
- Uso de antiácidos o medicamentos para tratar la acidez gástrica.
- Síndrome de Zollinger-Ellison, un tumor productor de gastrina que se puede presentar en el estómago o el páncreas (McGlone, 2008).

11.2.2.- Diagnóstico.

Método: Radioinmunoanálisis es el método más utilizado, ELISA y QL.

Muestra: Suero o plasma

Condiciones de almacenamiento: Refrigerar a 3-4 °C durante máx 7 días o -70°C indefinidamente (MedlinePlus, 2016).

11.2.3.- Valores de Referencia.

Los valores normales generalmente son de menos de 100 picogramos por mililitro (pg/mL) o 48.10 picomoles por litro (pmol/L). Los rangos de los valores normales pueden variar ligeramente entre diferentes laboratorios (MedlinePlus, 2016), (LabTest, 2017).

11.3.- Adiponectina.

La adiponectina es una proteína de 244 aminoácidos (Mr 30 kDa) codificada por el gen APN localizado en el cromosoma 3. Consta de 4 dominios. El primer dominio es un péptido señal situado en la zona amino-terminal que permite la secreción de la hormona al exterior de los adipocitos; el segundo dominio es una región de 28 aminoácidos que varía entre especies; el tercer dominio es un dominio colágeno constituido por 22 tripletes glicina-X-tirosina; y por último, un dominio globular en la región carboxi-terminal. (también conocida como Acrp30, Adiponectin30, AdipoQ, apM1 o GBP28) es una hormona sintetizada por el tejido adiposo que participa en el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos. Es la adipokuina (sustancias derivadas de los adipocitos) más abundante secretada por los adipocitos. Inicialmente se pensaba que su síntesis estaba limitada exclusivamente al tejido adiposo, sin embargo algunos trabajos sugieren que puede ser secretada por otros tejidos, como por ejemplo, cardiomiocitos. Diversos estudios han comprobado que la adiponectina aumenta la sensibilidad a la insulina en diversos tejidos como hígado, músculo esquelético y tejido adiposo. Los niveles circulantes de adiponectina son inversamente proporcionales al índice de masa corporal (IMC) y el porcentaje de grasa corporal. Las concentraciones de adiponectina se pueden encontrar alteradas en diversas patologías, así sus niveles se encuentran reducidos en la obesidad, diabetes mellitus de tipo 2 y la enfermedad arterial coronaria, pudiendo ser indicativo de un peor pronóstico de dichas enfermedades (McGlone, 2008).

La adiponectina es una de las proteínas plasmáticas más abundantes, constituyendo el 0,01% de las proteínas plasmáticas totales. Las concentraciones plasmáticas de adiponectina rondan los 5-

10 µg/mL y presentan dimorfismo sexual, ya que las mujeres presentan niveles de esta hormona superiores a los hombres (Scherer, 2002).

11.3.1.- Adiponectina y obesidad.

Una de las características más importantes de la adiponectina es que, a diferencia de otras adipocitocinas, su expresión en el tejido adiposo y su concentración plasmática se reducen en individuos con sobrepeso y obesidad. En humanos, la concentración plasmática de adiponectina se correlaciona negativamente con la obesidad, sobre todo con la grasa visceral, que es la que se asocia con un mayor riesgo cardiovascular. La adiponectina también parece ser un modulador muy importante de la acción de la insulina, pues valores reducidos de ésta se han asociado con la resistencia periférica a la insulina presente en la diabetes mellitus tipo 2 y la lipodistrofia. También se ha descrito la presencia de hipoadiponectinemia en pacientes con enfermedad cardiovascular. Distintos polimorfismos genéticos en el propio gen de la adiponectina, o en genes que codifican para proteínas reguladoras de ésta, podrían estar relacionados con la disminución de la concentración de adiponectina asociada con estas enfermedades (Palomer, 2010).

11.3.2.- Diagnóstico.

Método: Radioinmunoanálisis es el método más utilizado, ELISA y QL.

Muestra: Suero o plasma

Condiciones de almacenamiento: Refrigerar a 3-4 °C durante máx 7 días o -70°C indefinidamente (MedlinePlus, 2016).

11.3.3.- Valores de referencia.

Concentraciones séricas bajo condiciones normales 5-30µg/mL (MedlinePlus, 2016).

11.4.- Ghrelina.

La ghrelina es una hormona sintetizada fundamentalmente por el estómago que se definió como el ligando natural del receptor de secretagogos de la hormona del crecimiento (GHS-R). Además de estimular la secreción de hormona del crecimiento (GH) en la hipófisis, la ghrelina favorece la regulación del metabolismo energético. La administración de ghrelina en roedores da lugar a un aumento del peso corporal y la adiposidad, ya que esta hormona estimula ciertas neuronas hipotalámicas provocando un aumento del apetito. También ha demostrado tener un efecto antiinflamatorio y antifibrótico en modelos murinos con fibrosis pulmonar inducida. La ghrelina es un péptido de 28 aminoácidos que a nivel de la serina en posición 3 presenta una esterificación con ácido n-octanoico. Esta isoforma es conocida como la forma activa de la hormona (MedlinePlus, 2016).

La desacil-ghrelina es una isoforma de ghrelina carente de la modificación de ácido octanoico. En un principio fue considerada como la forma inactiva de la hormona, aunque en la actualidad se ha descubierto su participación en distintos procesos biológicos (MedlinePlus, 2016).

A continuación se muestra un esquema representando el mecanismo de acción de la hormona Ghrelina.

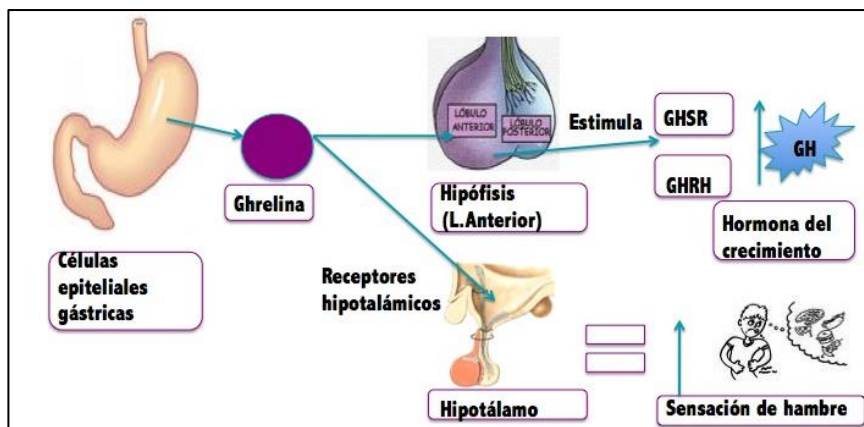


Imagen 11.4.- Mecanismo de acción de la hormona Ghrelina, así como sus funciones (MedlinePlus, 2016).

Esta hormona es sintetizada por las células endocrinas P/D1 ubicadas en el fundus gástrico, aunque también se han descubierto pequeños porcentajes en intestino, páncreas, glándula pituitaria, riñón y placenta (Varela, 2007).

11.4.1.- Diagnóstico.

Método: Radioinmunoanálisis es el método más utilizado, ELISA y QL.

Muestra: Suero o plasma

Condiciones de almacenamiento: Refrigerar a 3-4 °C durante máx 7 días o -70°C indefinidamente. (MedlinePlus, 2016)

11.4.2.- Valores de Referencia.

Rango edad (días)	Insulina (pmol/L)		Ghrelina (pmol/L)		GH (ug/l)	
	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Alto
0-30	205,64 ^{baa}	392,62 ^{ba}	58,89 ^a	61,30 ^a	9,52 ^{bc}	17,86 ^a
31-60	260,95 ^a	310,89 ^b	58,21 ^{ba}	59,92 ^{bc}	11,46 ^c	15,30 ^a
61-90	173,92 ^{bc}	385,08 ^{ba}	57,57 ^{bc}	59,10 ^c	9,68 ^{bc}	15,46 ^a
91-120	224,79 ^{ba}	376,83 ^{ba}	57,20 ^{bc}	59,01 ^c	8,23 ^c	11,14 ^b
121-150	153,55 ^c	378,05 ^{ba}	57,28 ^{bc}	60,81 ^{ba}	10,76 ^{bc}	15,89 ^a
151-180	264,90 ^a	435,95 ^a	56,41 ^c	60,35 ^{ba}	10,17 ^{ba}	19,12 ^a

Imagen 11.5.- Valores de referencia reportados para la Hormona Ghrelina (MedlinePlus, 2016).

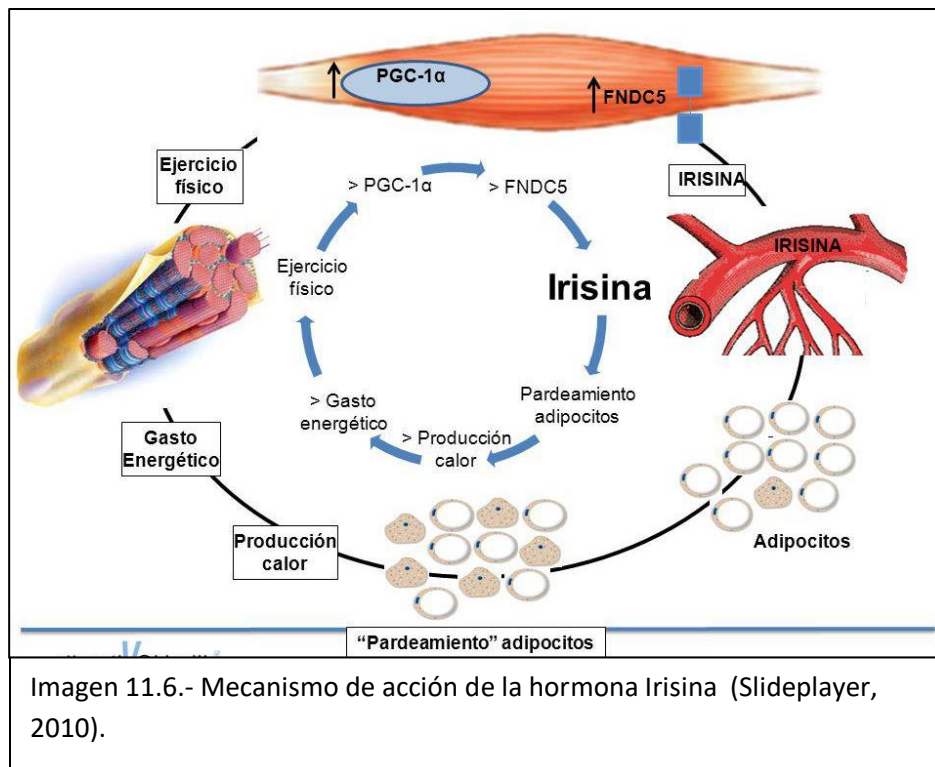
Los niveles de ghrelina se encuentran disminuidos en sujetos obesos. En el caso de estados de mal nutrición como la anorexia y caquexia, los niveles plasmáticos de Ghrelina se encuentran muy elevados y en el caso de la anorexia nerviosa se ha comprobado como la recuperación de peso normaliza los niveles plasmáticos de Ghrelina hasta valores idénticos a los obtenidos en sujetos normales. Los niveles circulantes de ghrelina aumentan antes de las comidas y disminuyen tras la ingesta de alimento. Por lo que es conocida popularmente como la "hormona del hambre" (García, 2007), (Rondón, 2011).

11.5.- Irisina.

El año 2012 Bostrom y cols, descubren una mioquina noble a la que llamó Irisina, por la diosa griega de la mensajería "IRIS". La Irisina es una hormona polipeptídica pequeña de 112 aminoácidos, secretada como producto de la fibronectina tipo III teniendo en su dominio la proteína 5 (FNDC5) y es inducida por el receptor activado por proliferador de peroxi-somas y (PPAR γ) y el coactivador transcripcional 1 α (PGC-1 α) en el músculo esquelético (Varela, 2007).

Causa la degradación de la masa grasa, convirtiéndola en tejido adiposo pardo. La consecuencia principal es un aumento en el gasto energético, provocado por la naturaleza termogénica de la grasa parda. Este fenómeno contribuye a la regulación de la temperatura corporal como efecto más inmediato, pero otras consecuencias potenciales incluyen la pérdida de peso y tanto un descenso en los niveles plasmáticos como una mejoría en la tolerancia a la insulina. Por tanto, la irisina podría tener un efecto beneficioso como agente antidiabético y anti obesidad (McGlone, 2008).

A continuación se muestra el mecanismo de acción de la hormona Irisina.



Se le atribuye a la Irisina el rol de mediar alguna de las ventajas que se conocen del ejercicio físico, encontrándose como principal función la de actuar sobre células adiposas subcutáneas, transformando "grasa blanca en grasa parda", la que es altamente termogénica, por medio del aumento de la expresión de la proteína de desacoplamiento mitocondrial 1 (UCP1) (12-14). A su vez, tiene el rol de ser mediador de otros de los efectos benéficos del ejercicio como son el aumento de la biogénesis mitocondrial y del metabolismo oxidativo. (Trujillo, 2016)

11.5.1.- Diagnóstico.

Método: Radioinmunoanálisis es el método más utilizado, ELISA y QL.

Muestra: Suero o plasma

Condiciones de almacenamiento: Refrigerar a 3-4 °C durante máximo 7 días o -70°C indefinidamente (MedlinePlus, 2016).

11.5.2.- Valores de Referencia.

Irisina: 215,6 ng/mL (MedlinePlus, 2016).

11.6.- Somatomedina.

El factor de crecimiento insulínico tipo 1, también conocido como somatomedina C, o IGF-1 (del inglés: insulin-like growth (factor-1) es una proteína que en humanos es codificada por el gen IGF1. Se le ha referido a el IGF-1 como "factor de sulfatación"³ y sus efectos fueron denominados "actividad insulínica no suprimible" en los años 1970. El IGF-1 es una hormona similar en estructura molecular a la insulina. Juega un papel importante en el crecimiento infantil (los mayores niveles se producen en la pubertad, los menores en la infancia y la vejez), y en el adulto continúa teniendo efectos anabolizantes. El IGF-1 consiste de 70 aminoácidos en una sola cadena con tres puentes disulfuro intermoleculares; su peso molecular es de 7649 daltons (Varela, 2016). A continuación se muestra una imagen con la representación tridimensional de la hormona somatomedina.

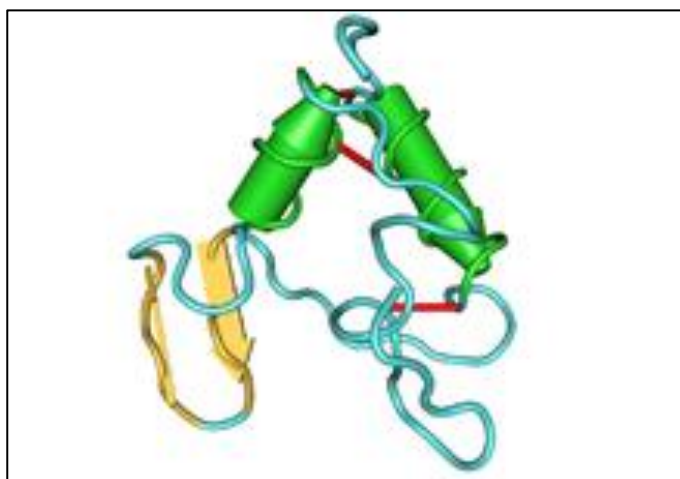


Imagen 11.7.- Representación tridimensional de la hormona Somatomedina (MedlinePlus, 2016).

El IGF-1 es una proteína liberada por muchos tejidos y afecta prácticamente a casi todas las células del cuerpo. Los principales órganos sintetizadores del IGF-1 es el hígado, aunque también se produce a nivel local en la placenta, el corazón, el pulmón, el riñón, el páncreas, el bazo, el intestino delgado, los testículos, los ovarios, el intestino grueso, el cerebro, la médula ósea y la hipófisis. La producción es estimulada por la hormona del crecimiento (GH) y puede ser retardada por la desnutrición, la falta de sensibilidad a la hormona del crecimiento, la falta de receptores de hormona del crecimiento, o fallas en la ruta de señalización post-receptores (segundo mensajero) de GH incluyendo la SHP2 y STAT5B (Marroni, et al. 2004).

Su acción principal es mediada por la unión a su receptor específico, el receptor de factor de crecimiento insulínico tipo 1, abreviado como IGF1R, presente en muchos tipos de tejidos. En la unión al IGF1R, un receptor tirosina quinasa, inicia la señalización intracelular; el IGF-1 es uno de los activadores naturales más potentes de la transducción de señal PKB, un estimulador del crecimiento y proliferación celular, y un potente inhibidor de la muerte celular programada (Marroni, et al. 2004).

El IGF-1 es un mediador principal de los efectos de la hormona del crecimiento (GH). La hormona del crecimiento es producida en la adenohipófisis y liberada al torrente sanguíneo, y luego estimula el hígado a producir IGF-1. El IGF-1 luego estimula el crecimiento del cuerpo de forma sistémica, y tiene efectos promotores del crecimiento en casi todas las células del cuerpo, especialmente el músculo esquelético, cartílago, hueso, hígado, nervios, piel, células hematopoyéticas, y pulmón. Además de los efectos similares a la insulina, el IGF-1 también puede regular el desarrollo y crecimiento celular, especialmente en las células nerviosas, como también la síntesis de ADN celular (Heurtz, 1999).

Por lo tanto, la deficiencia de ya sea de hormona del crecimiento o IGF-1 resultaría en una estatura disminuida. Los niños deficientes de GH son dados GH recombinante para incrementar su tamaño. Los humanos deficientes de IGF-1, quienes están clasificados de padecer del síndrome de Laron, o enanismo de Laron, son tratados con IGF-1 recombinante. En el ganado bovino, el IGF-1 circulante está relacionado con el desempeño reproductivo (Gijón, 2007).

11.6.1.- Diagnóstico.

Método: Radioinmunoanálisis, Quimioluminiscencia

Muestra: Suero o plasma (MedlinePlus, 2017).

11.6.2.- Valores de referencia.

Edad	0-3 años	4-6 años	7-11 años	12-18 años	Adultos
UI/mL	0,16-0,46	0,16-0,82	0,19-2,02	0,42-3,41	0,25-2

Tabla 11.1.- Valores de referencia reportados para la hormona Somatomedina (MedlinePlus, 2017).

11.6.3.- Interpretación.

Aumentado: Acromegalia, gigantismo, hiperfunción de corteza adrenal (exceso de mineralocorticoides), Acantosis nigricans (MedlinePlus, 2017).

Disminuido: Déficit de hormona de crecimiento, enanismo de Laron, diabetes mellitus, craneofaringioma, hipotiroidismo, cirrosis hepática, falla hepática (MedlinePlus, 2017).

Variables por drogas: Aumentado: Octreotide. Disminuido: Clonidina (MedlinePlus, 2017).

Variables preanalíticas: Aumentado: Embarazo, pubertad y Obesidad (MedlinePlus, 2017).

Disminuido: Desnutrición, aumento de edad (sobre todo después del período de crecimiento prepuberal) (MedlinePlus, 2017).

11.7.- Somatostatina.

La somatostatina, también conocida como hormona inhibidora de la liberación de la hormona de crecimiento, es una hormona proteica con 14 aminoácidos producida por las células delta del páncreas, en los denominados islotes de Langerhans. Interviene indirectamente en la regulación de la glucemia e inhibe la secreción de insulina y glucagón (LabTest, 2016).

La secreción de la somatostatina está estimulada a nivel gastrointestinal (por la mucosa gastrointestinal) y regulada por los altos niveles de glucosa, aminoácidos, glucagón, ácidos grasos libres y de diversas hormonas gastrointestinales. Su déficit o su exceso provocan indirectamente trastornos en el metabolismo de los carbohidratos. También es secretada por el hipotálamo y por otras zonas del sistema nervioso central (región paraventricular anterior, capa externa de la eminencia media, órgano subcomisural, glándula pineal) (MedlinePlus, 2017).

Inhibe la síntesis y/o secreción de la hormona del crecimiento (GH, STH o somatotropina) por parte de la adenohipófisis o hipófisis anterior, por lo que es una hormona de anti-crecimiento. También inhibe el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, bloqueando la respuesta de la hormona estimulante de la tiroides (TSH o tirotropina) a la hormona liberadora de tirotropina o TRH. Además, los tumores carcinoides pueden expresar receptores para la somatostatina y, por otra parte, se ha descubierto que tiene funciones como neurotransmisor en el sistema nervioso central (García, et al. 2007).

Otros efectos fisiológicos de la somatostatina pancreática son: Disminución de la tasa de digestión y la absorción de nutrientes por el tracto gastrointestinal para su posterior utilización. Inhibición de la secreción de glucagón e insulina. Inhibición de la motilidad gástrica, duodenal y de la vesícula biliar, pues limita la absorción a través del tubo digestivo. Reducción de la secreción de ácido clorhídrico, pepsina, gastrina, secretina, jugo intestinal y enzimas pancreáticas. Inhibición de la absorción de glucosa y triacilglicerol a través de la mucosa intestinal (Ecured, 2015).

11.7.1.- Diagnóstico.

Método: Radioinmunoanálisis es el método más utilizado, ELISA y QL.

Muestra: Suero o plasma.

Condiciones de almacenamiento: Refrigerar a 3-4 °C durante máx 7 días o -70°C indefinidamente (MedlinePlus, 2017).

11.7.2.- Valores de Referencia.

25 pg/mL (< 25 ng/L) (MedlinePlus, 2017).

11.8.- Leptina.

También conocida como proteína PN, es una hormona producida en su mayoría por los adipocitos (células grasas) aunque también se expresa en el hipotálamo, el ovario y la placenta. La leptina es una proteína de 167 aminoácidos, que incluyen un péptido señal de 21 aminoácidos. Su estructura tridimensional presenta cuatro hélices alfa y un puente disulfuro entre las cisteínas en posición 96 y 146, siendo este último necesario para la actividad biológica de la hormona. Fue descubierta en 1994 en experimentos con ratones. Hace más de cuatro décadas Kennedy (1953) propuso la existencia de un mecanismo de regulación de la grasa corporal por medio de una señal producida por los mismos adipocitos. En 1978 los estudios de Coleman y casi diez años más tarde Hervey y colaboradores, detectaron la presencia de un factor circulante que regulaba la magnitud de los depósitos corporales de grasa y el balance energético. En diciembre de 1994, el equipo de Friedman clonó exitosamente el gene OB en el ratón y su homólogo humano e identificó su producto proteico: la hormona leptina. Este descubrimiento constituyó uno de los más importantes avances en la investigación de la fisiopatología de la obesidad. El nombre de leptina deriva de la raíz griega leptos que significa delgado, lo que se debe a su evidente función en el control del peso corporal a través de la regulación del apetito y la termogénesis. Posteriormente, el gen Ob humano se localizó en el cromosoma 7. Se cree que la leptina actúa como un lipostato: cuando la cantidad de grasa almacenada en los adipocitos aumenta, se libera leptina en el flujo sanguíneo, lo que constituye una señal (retroalimentación negativa) que informa al hipotálamo que el cuerpo tiene bastantes reservas y que debe inhibir el apetito (Fukasawa, et al. 2007).

Cuando aumenta la masa de tejido adiposo más allá del punto de equilibrio, aumenta la síntesis y secreción de leptina por lo que se estimulan varios efectos compensadores en el hipotálamo:

Disminución del apetito por estimulación de péptidos anorexigénicos (que producen pérdida de apetito) y supresión de la producción de los péptidos orexigénicos (del griego orexis que significa apetito) (Fukasawa, et al. 2007).

Aumento del gasto energético elevando la tasa de metabolismo basal y la temperatura corporal, además de la modificación del punto de equilibrio hormonal para reducir la lipogénesis (producción de grasas) y aumentar la lipólisis (uso de grasa acumulada para producir energía) en el tejido adiposo. (Fukasawa, et al. 2007)

A continuación se muestra el mecanismo de acción de la hormona Leptina.

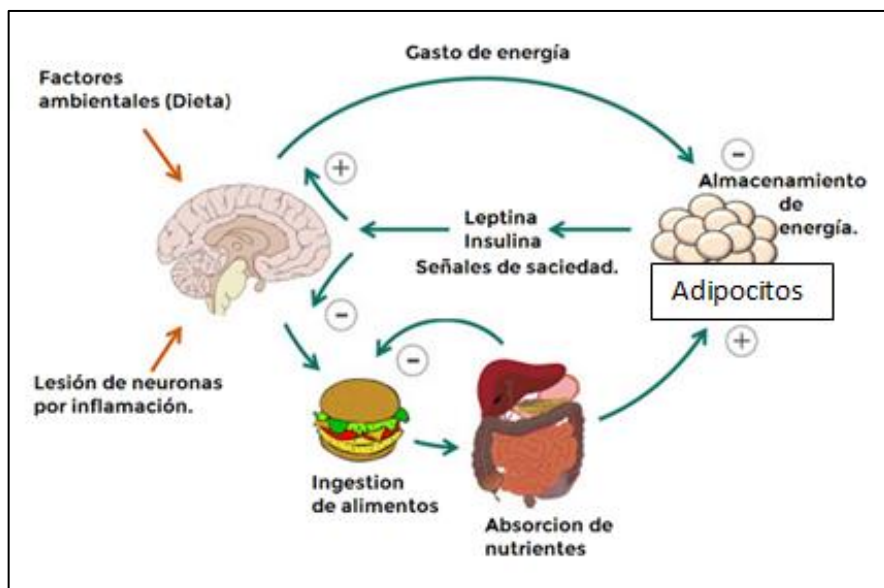


Imagen 11.8.- Representación del mecanismo de acción de la hormona Leptina (MedlinePlus, 2016).

La regulación de la secreción de leptina es a largo plazo, principalmente por variación del nivel de masa corporal y efectos estimulantes de la insulina. Sin embargo, muchos obesos tienen altas concentraciones de leptina en suero o resistencia a la leptina, lo que indica que otras moléculas como la ghrelina, la serotonina, la colecistoquinina y el neuropéptido Y, tienen también un efecto sobre la sensación de saciedad y contribuyen a la regulación del peso corporal (Fukasawa, et al. 2007).

11.8.1.- Diagnóstico.

Método: Radioinmunoanálisis es el método más utilizado, ELISA y QL.

Muestra: Suero o plasma.

Condiciones de almacenamiento: Refrigerar a 3-4 °C durante máx 7 días o -70°C indefinidamente (Ecured, 2011).

11.8.2.- Valores de referencia.

Leptinemia (ng/dL)	< 20 años	20-29 años	30-39 años	40-49 años	50-59 años	60-69 años	70-79 años	≥ 80 años
Mujeres	20,13 ± 1,24	19,27 ± 0,61	17,58 ± 0,55	20,25 ± 0,54	23,25 ± 0,65	23,25 ± 0,65	29,77 ± 0,97	25,55 ± 2,06
Varones	2,94 ± 0,57	4,17 ± 0,26	5,93 ± 0,29	6,95 ± 0,25	7,90 ± 0,32	9,14 ± 0,34	9,33 ± 0,52	9,73 ± 1,20

Tabla 11.2.- Valores de referencia reportados para la hormona Leptina (Gijón, 2007).

11.9.- Péptido YY

Es un polipéptido de 36 aminoácidos El PYY es encontrado en las células L en la mucosa del tracto digestivo, especialmente en el íleon y el colon. También hay una pequeña cantidad de PYY, alrededor de 1-10 por ciento, en el esófago, estómago, duodeno y yeyuno.4 Las concentraciones de PYY en circulación incrementan postprandialmente (después de la ingesta de comida) y disminuyen con el ayuno. Además, el PYY es producido por una discreta población de neuronas en el tronco encefálico, específicamente ubicadas en el núcleo gigantocelular reticular del bulbo raquídeo. (Fukasawa, et al. 2007)

A continuación se muestra el mecanismo de acción del Péptido YY.

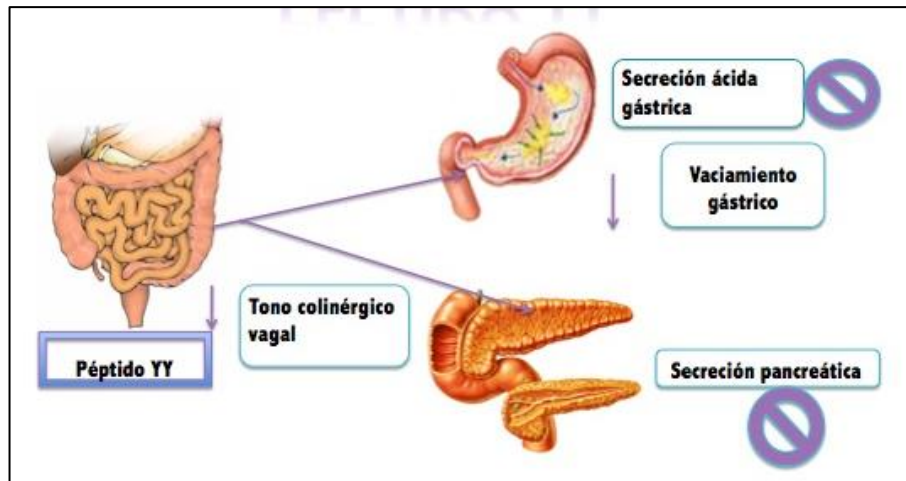


Imagen 11.9.- Mecanismo de acción del Péptido YY (Fukasawa, et al. 2007).

El PYY ejerce su función a través del receptor de neuropéptido Y, inhibe la motilidad gástrica e incrementa la absorción de agua y electrolitos en el colon. El PYY también podría suprimir la secreción pancreática. Es secretado por las células neuroendocrinas en el íleon y el colon en respuesta a una comida, y se ha demostrado que reduce el apetito. El PYY trabaja frenando el vaciado gástrico; por ende, incrementa la eficiencia de la digestión y la absorción de nutrientes después de una comida. Investigaciones también han indicado que el PYY podría ser útil en la eliminación de aluminio acumulado en el cerebro (Murphy, 2006).

A continuación se muestra la representación tridimensional del péptido YY.

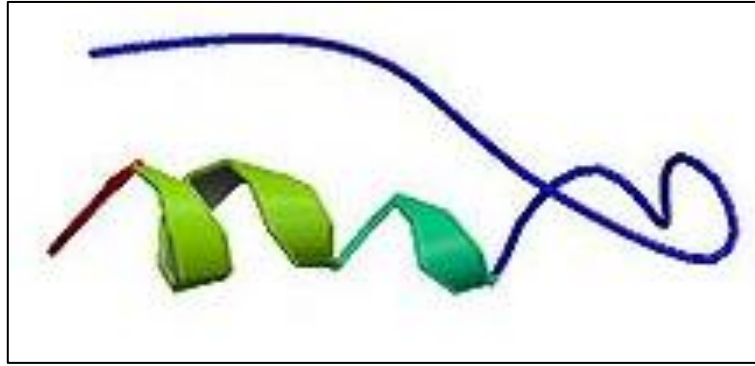


Imagen 11.10.- Estructura tridimensional del Péptido YY (Fukasawa, et al. 2007).

11.10.- Colecistocinina-Pancreozimina.

La colecistocinina-pancreozimina (CCK:PZ) es un péptido de 33 aminoácidos distribuido por todo el tubo digestivo, aunque su mayor concentración está en duodeno y yeyuno. En zonas proximales, la CCK se encuentra en las células endocrinas, mientras que en el colon se encuentra en las terminaciones nerviosas de los plexos mientérico y submucoso. La CCK se libera en respuesta a la presencia de grasas y proteínas en intestino. Su principal función es el estímulo de la contracción de la vesícula biliar y de la secreción enzimática del páncreas, de ahí su nombre. Además, estimula la secreción de bicarbonato y la de insulina en el páncreas endocrino. Otras funciones de la CCK son el aumento de la motilidad del intestino delgado y de las contracciones gástricas y del esfínter pilórico, la disminución de la contracción del esfínter esofágico inferior, el aumento del flujo biliar, el aumento de la secreción de pepsinógeno gástrico y de la secreción duodenal de las glándulas de Brunner, y una inhibición débil de la secreción ácida gástrica. A nivel general, la CCK disminuye la presión arterial. (kissin, 2000) a continuación se muestra una representación tridimensional del péptido YY.

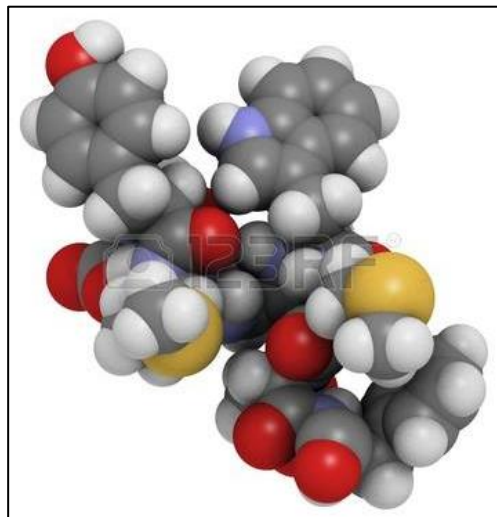


Imagen 11.11.- Representación tridimensional de la hormona CCK (Kissin, 2000).

11.11.- Péptido Inhibidor Gástrico.

El péptido inhibidor gástrico (GIP) está compuesto por 43 aminoácidos y se produce en la zona media del duodeno y en el yeyuno, en las células K de las vellosidades intestinales. En el tracto gastrointestinal, se le considera una enterogastrona, es decir, una sustancia que se libera en el intestino por contacto con ácido, soluciones hipertónicas o grasa, y que actúa inhibiendo la secreción ácida y la motilidad gástrica. Sobre el páncreas endocrino, el GIP estimula la secreción de insulina. Sobre el metabolismo, el GIP potencia la acción de la lipoprotein-lipasa y favorece el aclaramiento de quilomicrones y triglicéridos de la circulación (Mejer. 2005). A continuación se muestra una representación tridimensional de GIP.

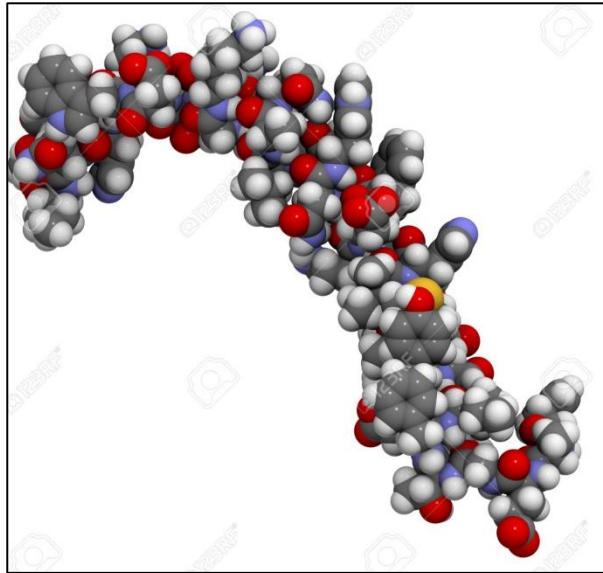


Imagen 11.12.- Representación tridimensional del péptido inhibidor gástrico (Fukasawa, et al. 2007).

11.12.- Péptido Intestinal Vasoactivo.

El péptido intestinal vasoactivo (VIP) está compuesto por 28 aminoácidos y se encuentra en las neuronas de numerosas zonas del organismo. Hay VIP en las fibras nerviosas de todas las capas intestinales, especialmente alrededor de los vasos, pero siempre asociado al sistema nervioso intrínseco en esta región. Se localiza, a lo largo de todo el intestino, en el fundus gástrico, en el páncreas, las glándulas salivales, el sistema nervioso central, especialmente en el hipotálamo y los sistemas cardiovascular, respiratorio y genitourinario gástrico (Fukasawa, et al. 2007).

A continuación se muestra una representación tridimensional del péptido intestinal vasoactivo.

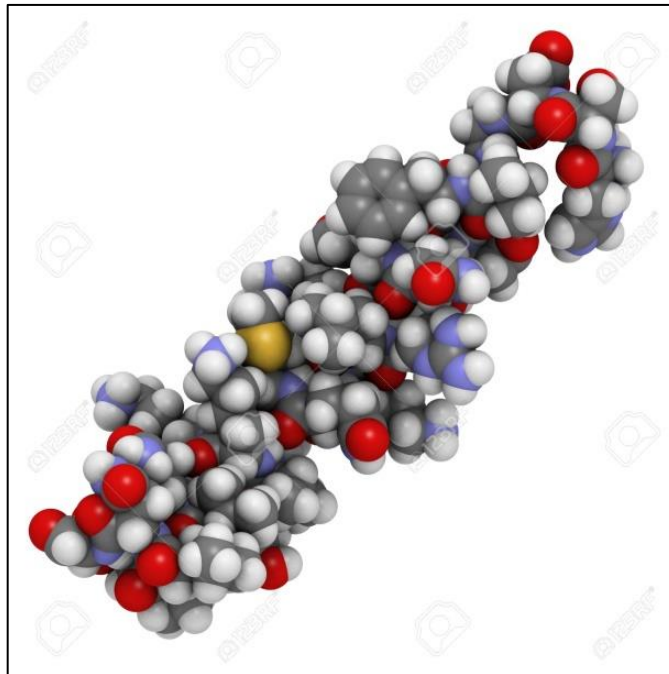


Imagen 11.13.- Representación tridimensional del péptido intestinal vasoactivo (Suárez, 2010).

El VIP produce vasodilatación en la mayoría de las regiones del organismo. En el tracto gastrointestinal, inhibe la secreción de ácido y pepsina en el estómago, estimula la secreción de somatostatina, inhibe la secreción de gastrina, estimula la secreción intestinal y revierte el proceso normal de absorción al provocar inhibición de la absorción de sodio y estímulo de la absorción clorhídrica en intestino. El VIP aumenta la liberación de bicarbonato en el páncreas y estimula la secreción biliar. Sobre el músculo liso intestinal, el VIP inhibe el tono de reposo del esfínter esofágico inferior y antagoniza los efectos de contracción producidos por la gastrina (Suárez, 2010), (Bradford, 2010).

En el riñón, provoca un aumento del volumen de orina y de la excreción de sodio y potasio. Sobre el metabolismo, el VIP tiene efecto lipolítico en los adipocitos y estimula la liberación de ácidos grasos libres por los mismos; en el hígado, estimula la liberación de glucosa y en el hueso favorece la resorción. Sobre otras hormonas, el VIP estimula la secreción de prolactina GH, LH y ACTH en la hipófisis, y de insulina, glucagón y somatostatina en el páncreas (Suárez, 2010), (Bradford, 2010).

11.13.- Motilina.

Este péptido se localiza desde el esófago hasta el colon, con máxima concentración en duodeno y yeyuno. Además, se ha encontrado en la hipófisis y en la glándula pineal. Sus funciones, como su nombre indica, se relacionan con la motilidad del tracto gastrointestinal. Produce contracción del

músculo liso intestinal, incluyendo la vesícula biliar. Su efecto ocurre en los periodos interdigestivos, en los cuales estimula la actividad motora intestinal desde el estómago y duodeno, propagándose distalmente (Suárez, 2010), (Bradford, 2010).

A continuación se muestra la representación tridimensional de la Motilina.

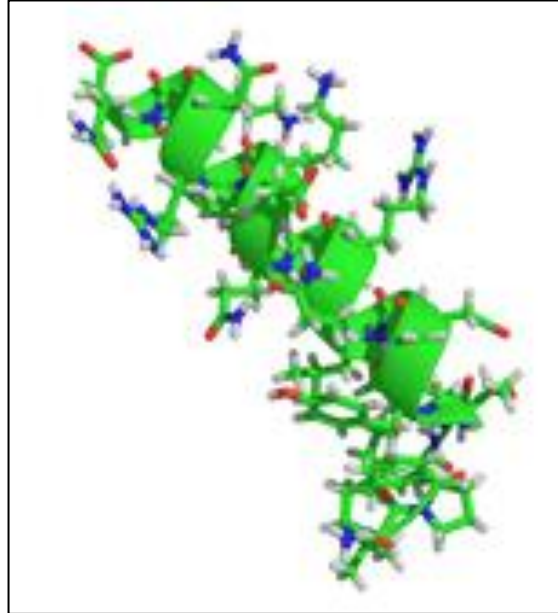


Imagen 11.14.- Representación tridimensional de la Motilina (Bradford, 2010).

11.14.- Bombesina.

La bombesina es un péptido de 14 aminoácidos que se encuentra en el estómago, páncreas, intestino delgado, colon, sistema nervioso central, médula espinal y nervios periféricos. Tiene una función estimulante en la mayor parte del tracto gastrointestinal. Estimula la liberación de gastrina, CCK, motilina, neurotensina, PP, glucagón, insulina y somatostatina. Estimula la actividad de los marcapasos gástricos e intestinales y las secreciones gástrica, intestinal y pancreática. (González, 2008).

A continuación se muestra una imagen con la representación tridimensional de la hormona Bombesina.

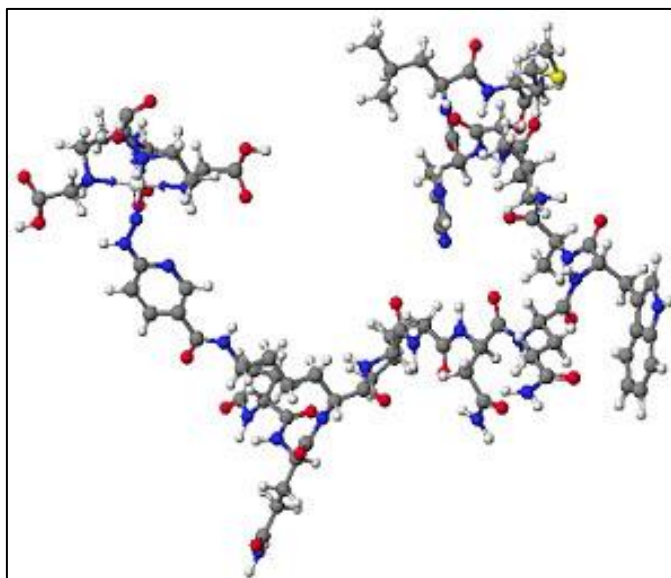


Imagen 11.15.- Representación tridimensional de la Bombesina (Bradford, 2010).

11.15.- Otras hormonas gastrointestinales.

Existen otros tipos de péptidos y agentes candidatos a ser considerados como hormonas gastrointestinales. Entre los primeros podemos mencionar a la sustancia P y entre los segundos a sus derivados (Suárez, 2010), (Bradford, 2010).

12.- HORMONAS PANCREÁTICAS.

El páncreas humano es un órgano impar, constituido por dos tipos de células secretoras, relacionadas ambas con el manejo de los nutrientes. El 98 % del páncreas está constituido por el páncreas exocrino, formado por numerosos conductos y acinis lobulares conectados por tejido conectivo y recubiertos por una delicada cápsula, cuya función es sintetizar, almacenar y secretar al duodeno, las enzimas necesarias para la digestión de los alimentos. El 2% restante está constituido por células endocrinas con una importante función metabólica de la síntesis y secreción vía portal de una serie de hormonas. Esta pequeña porción endocrina es de importancia vital en la homeostasis de la glucosa y constituye el páncreas insular formado por los islotes de Langerhans. El sistema gastroenteropancreático endocrino está compuesto por varios subtipos distintos de células claras, que sintetizan más de 30 hormonas y péptidos relacionados con ellas. El origen embriológico de todas ellas se ha estudiado extensamente. El hecho de que estas células comparten factores funcionales e histoquímicos con células neuroendocrinas sugiere la existencia de una misma célula precursora común (stem cell) (Ronald J. Gillespie; Aurelio Beltrán; David A. Humphreys; N. Colin Baird; Edward A. Robinson, 1988).

A continuación se muestra una imagen con la representación anatómica del páncreas humano así como sus principales partes que lo conforman.

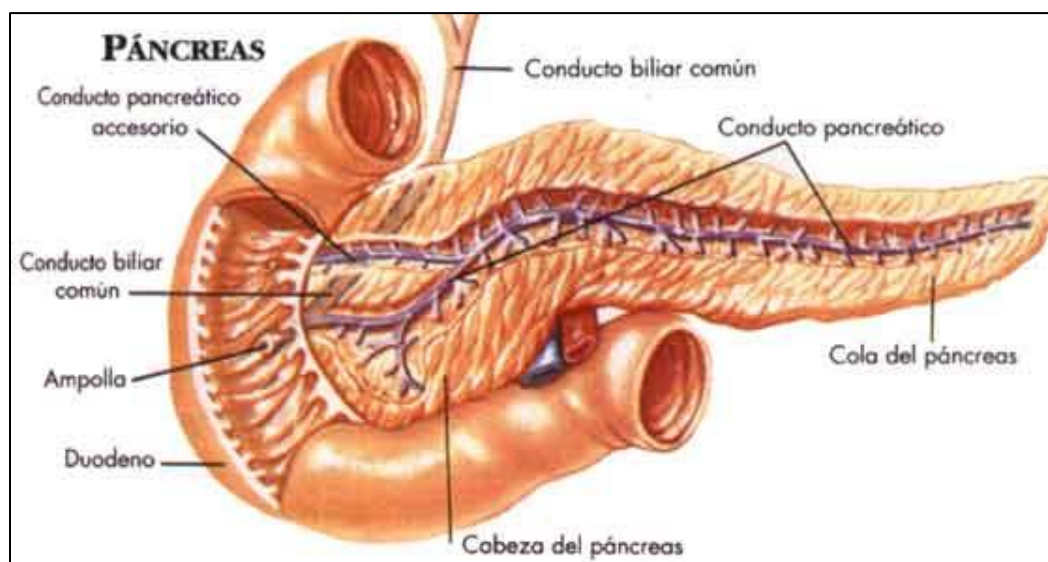


Imagen 12.1.- Representación anatómica del páncreas humano, mostrando las principales partes que lo conforman (Ronald, et al. 1988).

La insulina (del latín insula, "isla") es una hormona polipeptídica formada por 51 aminoácidos, producida y secretada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas. La insulina

interviene en el aprovechamiento metabólico de los nutrientes, sobre todo con el anabolismo de los glúcidos. La síntesis de la insulina pasa por una serie de etapas. Primero la preproinsulina es creada por un ribosoma en el retículo endoplasmático rugoso (RER), que pasa a ser (cuando pierde su secuencia señal) proinsulina. Esta es importada al aparato de Golgi, donde se modifica, eliminando una parte y uniendo los dos fragmentos restantes mediante puentes disulfuro (Ronald, et al. 1988).

Gran número de estudios demuestran que la insulina es una alternativa segura, efectiva, bien tolerada y aceptada para el tratamiento a largo plazo de la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2, incluso desde el primer día del diagnóstico. La insulina es una hormona "Anabólica" por excelencia: permite disponer a las células del aporte necesario de glucosa para los procesos de síntesis con gasto de energía. De esta manera, mediante glucólisis y respiración celular se obtendrá la energía necesaria en forma de ATP. Su función es la de favorecer la incorporación de glucosa de la sangre hacia las células: actúa siendo la insulina liberada por las células beta del páncreas cuando el nivel de glucosa en sangre es alto. El glucagón, al contrario, actúa cuando el nivel de glucosa disminuye y es entonces liberado a la sangre. Por su parte, la Somatostatina, es la hormona encargada de regular la producción y liberación tanto de glucagón como de insulina. La insulina se produce en el Páncreas en los "Islotes de Langerhans", mediante unas células llamadas Beta. Una manera de detectar si las células beta producen insulina, es haciendo una prueba, para ver si existe péptido C en sangre. El péptido C se libera a la sangre cuando las células Beta procesan la proinsulina, convirtiéndola en insulina. Cuando solo entre un 10 y un 20 % de las células Beta están en buen estado, comienzan a aparecer los síntomas de la diabetes, pasando primero por un estado previo denominado luna de miel, en el que el páncreas aún segrega algo de insulina (Brooks, 2009).

La insulina tiene una importante función reguladora sobre el metabolismo, sobre el que tiene los siguientes efectos:

- Estimula la glucogenogénesis.
- Inhibe la glucogenólisis.
- Aumenta el transporte de glucosa en el músculo esquelético y en el tejido adiposo.
- Aumenta la retención de sodio en los riñones.
- Aumenta la re-captación celular de potasio y amino-ácidos.
- Disminuye la gluco-secreción hepática.
- Promueve la glucólisis.
- Favorece la síntesis de triacilglicéridos. Para ello, estimula la producción de acetil-CoA (por ejemplo, al acelerar la glucólisis), y también estimula la síntesis de ácidos grasos (componentes de los triacilglicéridos) a partir de la acetil-CoA.
- Estimula la síntesis de proteínas (Ronald, et al. 1988).

Las células beta de los islotes de Langerhans liberan la insulina en dos fases. La primera fase de la liberación de insulina se desencadena rápidamente en respuesta al aumento de los niveles de glucosa en la sangre. La segunda fase produce una liberación sostenida y lenta de la recién

formadas vesículas que se activan independientemente de la cantidad de azúcar en la sangre (Ronald, et al. 1988).

A continuación se presenta una tabla donde se muestran los factores moduladores de la secreción de insulina.

Factores moduladores de la secreción de Insulina	
<i>Estimuladores</i>	<i>Inhibidores</i>
<ul style="list-style-type: none"> ☞ Aumento de la glucosa plasmática ☞ Aminoácidos ☞ Activación parasimpática ☞ Péptido Inhibidor Gástrico (GIP) ☞ Glucagón ☞ GLP-1 	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Activación simpática: epinefrina y norepinefrina ☞ Somatostatina

Tabla 12.1.- Factores moduladores de la secreción de insulina (Ronald, et al. 1988).

Este es el principal mecanismo para la liberación de insulina. Cierta liberación de insulina ocurre además con la ingesta de alimentos, no solo de glucosa o hidratos de carbono, y las células beta son también en cierta medida influenciadas por el sistema nervioso autónomo. Los mecanismos de señalización que controlan estos vínculos no son del todo comprendidos (Bell GI, Pictet RL, Rutter WJ, Cordell B, Tischer E, 1980).

En la primera fase la liberación de la insulina ocurre de manera inmediata

1. La glucosa entra en las células beta a través del transportador de glucosa GLUT2
2. La glucosa pasa a la glucólisis y el ciclo respiratorio, donde se producen, por oxidación, varias moléculas de ATP de alta energía
3. Los canales de potasio (K^+) dependientes de los niveles de ATP y, por tanto, de los niveles de glucosa en sangre, se cierran y la membrana celular se despolariza.
4. Con la despolarización de la membrana, los canales de calcio (Ca^{2+}) dependientes de voltaje se abren y el calcio entra la célula.
5. Un aumento en el nivel de calcio intracelular produce la activación de fosfolipasa C, que desdobra los fosfolípidos de membrana fosfatidil inositol 4,5-bifosfato en inositol 1,4,5-trifosfato y diacilglicerol.
6. El inositol 1,4,5-trifosfato (IP3) se une a los receptores proteicos sobre la membrana del retículo endoplásmico (RE). Esto permite la liberación de Ca^{2+} del RE a través de los canales IP3 aumentando más aún la concentración intracelular de calcio
7. Estas cantidades significativamente mayores de calcio dentro de las células provoca la activación de la sinaptotagmina, que ayuda a la liberación de la insulina previamente sintetizada y almacenada en las vesículas secretoras (Bell, et al. 1980).

El glucagón Es un péptido de 29 aminoácidos sintetizado y segregado por las células α del páncreas endocrino. La estructura de glucagón es idéntica en todos los mamíferos y ha conservado un alto grado de analogía a lo largo de la evolución. El glucagón induce en el hepatocito una cascada catabólica. Su acción se inicia al unirse a la subunidad reguladora del receptor de membrana, activando la adenilciclase e incrementando los niveles de AMPc intracelular. Este activa a una 6 protein kinasa A, que inicia todas las acciones conocidas del glucagón, fosforilando enzimas clave y redirigiendo su actividad hacia el catabolismo. Existe una segunda vía de acción del glucagón no mediada por AMPc, sino a través de un incremento en el calcio citosólico que activaría una protein kinasa C. Se desconoce qué proteínas son fosforiladas como consecuencia de esta activación. El glucagón desempeña un papel importante como proveedor de combustibles al sistema nervioso central (SNC) en el período de ayuno. En el estado no cetósico, los requerimientos de energía del SNC sólo pueden ser cubiertos por glucosa, sin la cual, la función cerebral se altera y se produce daño celular (Hicks, 2000).

A continuación se muestra una tabla con los principales factores moduladores de secreción de glucagón,

Factores moduladores de la secreción de Glucagón	
<i>Estimuladores</i>	<i>Inhibidores</i>
<ul style="list-style-type: none"> ☞ Hipoglucemia ☞ Ejercicio ☞ Ayuno ☞ Aminoácidos ☞ Estimulo simpático ☞ Estimulo parasimpático ☞ VIP y Acetilcolina ☞ GIP, Gastrina y Colecistoquinina (CCK) 	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Glucosa ☞ Ácidos grasos ☞ Cetonas ☞ GABA ☞ Insulina ☞ Secretina ☞ Somatostatina

Tabla 12.2.- Factores moduladores de la secreción de glucagón (Hicks. 2000).

Las acciones del glucagón tienen lugar fundamentalmente en el hígado y el resultado final es la liberación de glucosa a la sangre: Estimula la glucogenólisis: al fosforilar a la fosforilasa b (inactiva) y convertirla en fosforilasa a (activa). Esta es la enzima limitante de la glucógenolisis. Inhibe la glucogenogénesis: fosforilando la GSa, por lo que se convierte ésta en la forma b ó inactiva.

A continuación se muestra una representación gráfica del mecanismo de acción del glucagón.

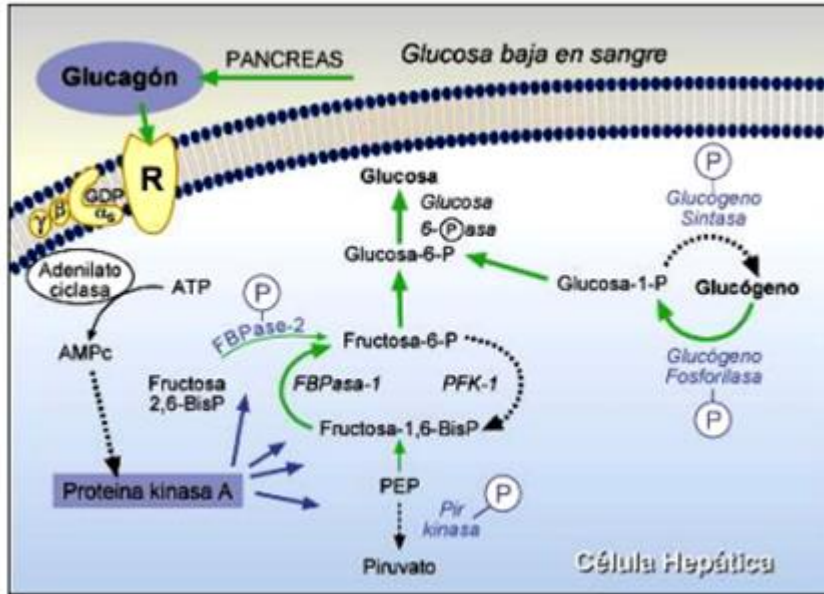


Imagen 12.2.- Mecanismo de acción de la hormona Glucagón (Hicks, 2000).

Estimula la gluconeogénesis e inhibe la glucólisis: disminuyendo los niveles intracelulares de fructosa 2-6 difosfato, al fosforilar una enzima bifuncional, que dependiendo de su estado de fosforilación, puede actuar como: 1) Fosfofructokinasa II que convierte fructosa-6-fosfato en fructosa 2-6 difosfato. 2) Fructosa 2-6 difosfatasa que invierte la reacción convirtiendo fructosa 2-6 difosfato en fructosa-6-fosfato. La fructosa 2-6 difosfato es un estimulador de la glucólisis y un inhibidor de la gluconeogénesis. El resultado de la depleción de fructosa 2-6 difosfato es un incremento de la producción de glucosa a partir de precursores no glucídicos y una disminución del piruvato, sustrato para la lipogénesis. $\frac{3}{4}$ Inhibe la lipogénesis al reducir la concentración de malonil-CoA, el primer producto intermedio de la lipogénesis. El glucagón reduce los niveles de malonil-CoA por un doble mecanismo: 1.) Inhibiendo la glucólisis (limitando la producción de piruvato). 2.) Inhibiendo la acetil-CoA carboxilasa, la cual convierte la acetil-CoA en malonilCoA. $\frac{3}{4}$ Favorece la cetosis. La reducción de los valores de malonil-CoA desinhiben la carnitina-palmitoiltransferasa (CPT), permitiendo que los ácidos grasos sean transportados a las mitocondrias, donde serán oxidados a cuerpos cetónicos. Los cuerpos cetónicos pueden convertirse así en combustibles del SNC en los estados cetóticos (Devlin, 1999).

La somatostatina (GHIH, del inglés Growth Hormone Inhibiting Hormone), es una hormona proteica con 14 aminoácidos producida por las células delta del páncreas, en lugares denominados islotes de Langerhans. Interviene indirectamente en la regulación de la glucemia e inhibe la secreción de insulina y glucagón. La secreción de la somatostatina está regulada por los altos niveles de glucosa, aminoácidos, de glucagón, de ácidos grasos libres y de diversas hormonas gastrointestinales. Su déficit o su exceso provoca indirectamente trastornos en el metabolismo de los carbohidratos. También es secretada por el hipotálamo y por otras zonas del sistema nervioso

central (región paraventricular anterior, capa externa de la eminencia media, órgano subcomisural, glándula pineal). Inhibe la síntesis y/o secreción de la hormona del crecimiento (GH, STH o somatotropina) por parte de la adenohipófisis o hipófisis anterior, por lo que es una hormona de anti-crecimiento. También inhibe el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, bloqueando la respuesta de la hormona estimulante de la tiroides (TSH o tirotropina) a la hormona liberadora de tirotropina TRH. Se secreta a nivel hipotalámico y pancreático y también endocrinamente, en la mucosa gastrointestinal; además, los tumores carcinoides pueden expresar receptores para la somatostatina y, por otra parte, se ha descubierto que tiene funciones como neurotransmisor en el sistema nervioso central (Albarrán, 2001).

A continuación se muestra una tabla con los factores de secreción de la hormona somatostatina.

Factores moduladores de la secreción de Somatostatina	
<i>Estimuladores</i>	<i>Inhibidores</i>
<ul style="list-style-type: none"> ☞ Glucosa ☞ Aminoácidos: arginina y alanina ☞ Péptido intestinal vasoactivo (VIP), CCK y Gastrina ☞ Secretina ☞ Glucagón 	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Ácidos grasos ☞ Agonistas α-adrenérgicos ☞ Galanina

Tabla 12.3.- Factores moduladores de secreción de la hormona somatostatina (Albarrán, 2001).

Otros efectos fisiológicos de la somatostatina pancreática son:

- Disminución de la tasa de digestión y la absorción de nutrientes por el tracto gastrointestinal para su posterior utilización.
- Inhibición de la secreción de glucagón e insulina.
- Inhibición de la motilidad gástrica, duodenal y de la vesícula biliar, pues limita la absorción a través del tubo digestivo.
- Reducción de la secreción de ácido clorhídrico, pepsina, gastrina, secretina, jugo intestinal y enzimas pancreáticas.
- Inhibición de la absorción de glucosa y triglicéridos a través de la mucosa intestinal (Harper, 1997).

12.1.- Insulina.

La insulina es una enzima de cadena de péptidos hormonales; en cada molécula de insulina se encuentran hasta 51 aminoácidos. Pese a las diferencias entre las especies, tanto la insulina bovina como porcina tienen una gran semejanza en su estructura con la humana (Harper, 1997).

A continuación se presenta una imagen con la representación tridimensional de la Insulina.

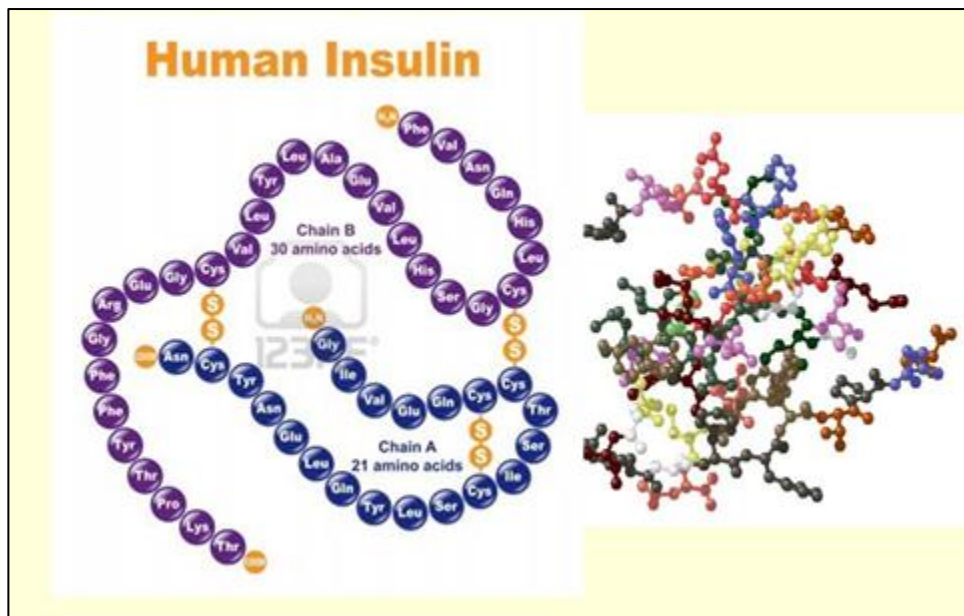


Imagen 12.3.- Representación tridimensional y secuencia de aminoácidos que conforman a la hormona insulina (Brooks, 2009).

La insulina tiene variadas y complejas funciones. Por ejemplo, permite que las células hepáticas y musculares, tomen glucógeno para almacenarlo. También evita que la grasa almacenada en las células sea usada; cuando existe ausencia de insulina, el cuerpo empieza a tomar las células grasas para conseguir energía. (Brooks, 2009) Esta hormona regula otros sistemas del organismo y los ácidos grasos. Es decir que la insulina tiene un papel de gran importancia en cualquier actividad del cuerpo humano. Desde comer, hasta tomar café para levantarnos a tomar la ducha, tienen una intrínseca relación con la insulina (Harper, 1997).

12.2.- Glucagón.

El glucagón es una hormona que actúa en el metabolismo de los datos de carbono y es sintetizada por el páncreas. Esta hormona provoca que el hígado libere glucosa y que ésta llegue a la sangre (Brooks, 2009).

A continuación se muestra una imagen con la representación tridimensional de la hormona Glucagón.

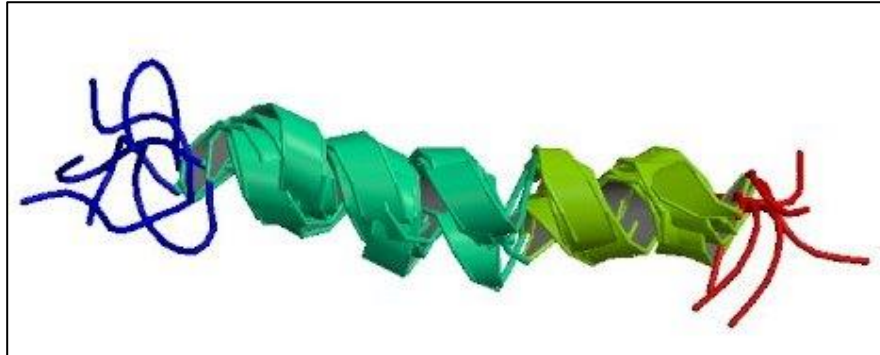


Imagen 12.4.- Representación tridimensional de la hormona glucagón (Brooks, 2009).

La importancia del glucagón está en la relación que tiene con la insulina y como el equilibrio entre estos dos elementos hace que los niveles de glucosa en sangre se mantengan. Su desequilibrio puede provocar diabetes o hipoglucemia. En el caso de la diabetes, estamos hablando de personas con un alto índice de glucosa en sangre, debido a que el páncreas no produce insulina. Esto puede provocar problemas muy importantes en la salud de la persona e incluso la muerte (Harper, 1997).

Por el otro lado, aparece la hipoglucemia, que afecta a un menor número de personas y que consiste en que el nivel de glucosa desciende por debajo de los niveles normales, pudiendo también causar problemas serios en la salud, entrando en los casos más graves en comas hipoglucémicos que pueden producir la muerte. En cualquiera de los dos casos, todo parte de una hormona, que es el glucagón, que es el que avisa al hígado para que produzca glucosa para el torrente sanguíneo (Brooks, 2009).

12.3.- Somatostatina.

La somatostatina tiene un gran espectro de acciones inhibitoras y se encuentra ampliamente distribuida en los tejidos, incluido el hipotálamo, otras áreas del sistema nervioso central, el páncreas y el aparato digestivo (Brooks, 2009).

A continuación se muestra una imagen con la representación tridimensional de la hormona somatostatina.

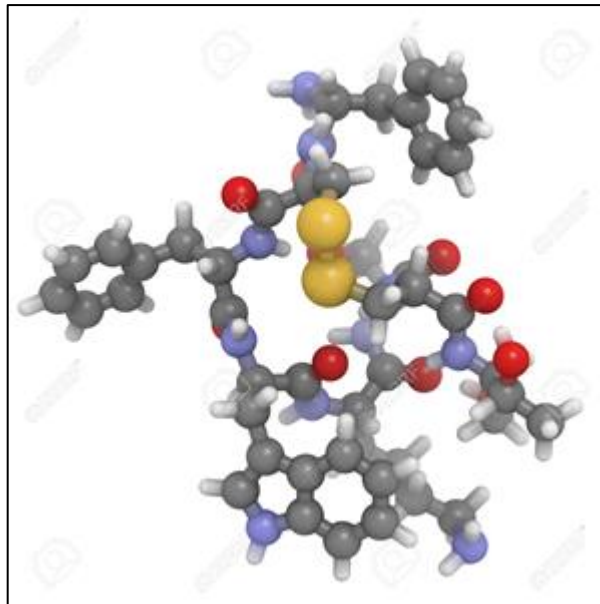


Imagen 12.5.- Representación tridimensional de la hormona Somatostatina (Brooks, 2009).

En el hipotálamo, la SS inhibe principalmente las secreciones de GH y de TSH, comportándose como una verdadera neurohormona. En el páncreas endocrino, la SS inhibe la secreción de insulina, glucagón y polipéptido pancreático por una acción paracrina. También es capaz de autorregularse al inhibir la propia secreción (acción autocrina). Además inhibe la secreción de bicarbonato y enzimas digestivas en el páncreas exocrino. Funciones de la Somatostatina En el tracto gastrointestinal, la SS tiene una doble procedencia: el sistema nervioso autónomo (donde actuaría como un neurotransmisor) y las células δ , que se localizan a lo largo de la mucosa digestiva desde el estómago hasta el colon, siendo más abundantes en el fundus gástrico y en el antro duodenal. La secreción tiene lugar en dos direcciones, hacia el intersticio y hacia la luz intestinal, desde donde podría modular la secreción exocrina del intestino (Harper, 1997).

12.4.- Historia.

Los islotes de Langerhans fueron descritos por vez primera en 1869 por Paul Langerhans, sin embargo, no se les asignó una función endocrina hasta 1889, cuando los clásicos experimentos de Minkowsky y Von Mering establecieron la relación de los mismos con el metabolismo de los hidratos de carbono y la diabetes. Frederick Grant Banting, Charles Best, James Collip, y J.J.R. Macleod de la Universidad de Toronto, Canadá, descubrieron la insulina en 1921. El Doctor Banting recibió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por descubrir esta hormona aunque se demostró que el verdadero descubridor fue Nicolae Paulescu en 1921 (Devlin, 1999).

La existencia de glucagón se postuló por primera vez en 1923 por John Charles Kimball y Murlin, de la Universidad de Rochester, que lo nombraron, probablemente del griego γλυκός, 'dulce' y ἄγειν, 'conducir'. Pero hasta treinta años después, en 1953, fue aislado por Alfred y Staub, que describieron su secuencia de aminoácidos. Todavía hubo que esperar hasta la década de 1970 para que quedase perfectamente establecido el papel del glucagón en términos fisiológicos y patológicos. (Brooks, 2009).

En 1973 Brazeu y cols. a partir de extractos hipotalámicos de oveja, aislaron y secuenciaron una molécula que llamaron Somatostatina (SS), porque tenía la propiedad de inhibir la secreción de la hormona de crecimiento (GH). La molécula purificada estaba formada por 14 aminoácidos con una estructura cíclica por la unión intramolecular de dos residuos de cisteína. Cuando más tarde se sintetizó la molécula lineal, se comprobó que tenía la misma actividad biológica que la forma cíclica (Devlin, 1999).

A continuación se muestra una imagen resumiendo el tipo de hormona su origen y su acción.

HORMONA	ORIGEN	ACCION
- Insulina	- Células beta	- Aumento del metabolismo de la glucosa.
- Glucagón	- Células alfa	- Aumenta la concentración de glucosa.
-Somatostatina	- Células delta	- Inhibición de la insulina y del glucagón.

Imagen 12.5.- Resumen de las hormonas pancreáticas su origen y su acción (Brooks, 2009).

12.5.- Enfermedades en las que se Involucran.

Insulina: Los niveles superiores a lo normal pueden ser indicio de:

- Inyección de demasiada insulina.
- Insulinoma.
- Diabetes tipo 2.
- Obesidad.
- Hipoglucemia inducida por sulfonilureas.

Los niveles inferiores a lo normal pueden ser indicio de:

- Diabetes tipo 1 ó 2 (MedlinePlus, 2015).

Glucagón: Niveles fuera de lo normal puede deberse a:

- Diabetes.
- Glucagonoma (un raro tumor del páncreas) con síntomas de una erupción cutánea llamada eritema migratorio necrosante, pérdida de peso, diabetes leve, anemia, estomatitis, glositis.
- Deficiencia de hormona del crecimiento en los niños.
- Cirrosis del hígado (cicatrización del hígado y función hepática deficiente).
- Glucemia baja (hipoglucemia).
- Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (enfermedad en la que una o más de las glándulas endócrinas son hiperactivas o forman un tumor).
- Pancreatitis (inflamación del páncreas).

11.6.- Diagnóstico.

Muestra: Plasma o suero no hemolizado.

Técnica: Quimioluminiscencia, IRMA, RIA.

11.7.- Valores de Referencia.

INSULINA	70-100 mg/dL
GLUCAGÓN	50 a 100 pg/mL
SOMATOSTATINA	25 pg/mL (< 25 ng/L)

Tabla 12.4.- Valores de referencia reportados para las hormonas pancreáticas (Brooks, 2009), (MedlinePlus, 2014).

13.- CATECOLAMINAS.

Las catecolaminas de interés clínico –adrenalina, noradrenalina y dopamina– son importantes neurotransmisores en el sistema nervioso simpático, donde ejercen efectos metabólicos y cardiovasculares por estimulación de receptores adrenérgicos en una amplia variedad de células. La determinación de catecolaminas y sus metabolitos en plasma u orina es fundamental para la detección y diagnóstico de tumores de células cromafínicas (Robert T. Peaston and Cyril Weinkove. 2004).

Químicamente, las catecolaminas son monoaminas. La estructura en anillo no solamente hace que estos compuestos sean naturalmente fluorescentes sino que también los tornan sensibles a la luz y fácilmente oxidables. Los primeros métodos analíticos de estimación de catecolaminas se basaron en sus propiedades de fluorescencia. La principal vía de degradación de las catecolaminas conocida hasta 1956 demostró la presencia de ácidos orgánicos que poseen el grupo 4-hidroxi-3-metoxi en orina humana y de esta forma se demostró la importancia de la metilación de las catecolaminas en el organismo por aislamiento del metabolito ácido 4-hidroxi-3-metoxi mandélico (HMMA). Otros reportes posteriores mostraron la existencia de metabolitos amino metoxilados –normetadrenalina y metadrenalina– junto con el producto final del metabolismo de dopamina, ácido homovanílico (HVA) (Robert T. Peaston and Cyril Weinkove. 2004).

Las tres catecolaminas dopamina, adrenalina y noradrenalina derivan de la dihidroxifenilalanina (DOPA), un ácido amino catecólico. La noradrenalina es el producto final en el sistema adrenérgico central y periférico, mientras que en la médula adrenal es posteriormente metabolizada a adrenalina. Los principales sitios de producción de catecolaminas son el cerebro, la médula adrenal y las neuronas simpáticas. Una vez sintetizadas, las catecolaminas son almacenadas sin cambios clínicos dentro de los gránulos cromafínicos de la médula adrenal y en las neuronas postganglionales, en vesículas de almacenamiento unidas a la membrana. Dentro de estas vesículas de almacenamiento, las catecolaminas son complejadas con proteínas no difusibles (cromograninas) que sirven para inactivar y prevenir la degradación enzimática hasta la liberación por exocitosis de los contenidos de las vesículas. Aunque los tumores de células cromafínicas pueden secretar una variedad de neuropéptidos biológicamente activos, los productos secretorios dominantes son las catecolaminas. Con una vida media en plasma de aproximadamente de 1-2 min, las catecolaminas ejercen sus diversos efectos biológicos por unión a receptores α y β presentes en la membrana plasmática que son conocidos como receptores adrenérgicos, clasificados de acuerdo a su afinidad por varios agonistas o antagonistas. La dopamina también estimula los receptores α y β adrenérgicos así como también receptores dopaminérgicos, produciendo un aumento de la presión sanguínea sistólica y del flujo cardíaco. Sólo una pequeña fracción de las catecolaminas liberadas desde la vesículas de almacenamiento se une a receptores postgangliónicos, ya que la mayoría es eficientemente removida por captación neuronal y extraneuronal de tal forma que sólo una pequeña fracción escapa a la circulación. Los

antidepresivos tricíclicos y la cocaína bloquean en forma efectiva el proceso de captación neuronal (Robert T. Peaston and Cyril Weinkove. 2004).

Las principales vías para el camino de las catecolaminas que entraron en la circulación involucran dos enzimas, la monoaminaoxidasa (MAO) y la catecol-O-metiltransferasa (COMT), produciendo una serie de metabolitos. Luego de ser captada por la neurona, la noradrenalina es inactivada por almacenamiento o desaminada oxidativamente por la MAO a 3,4-dihidroxifenilglicol antes de ser reducida y O-metilada por COMT a 3-metoxi-4-hidroxi-fenilglicol. La degradación extraneuronal de noradrenalina y adrenalina por COMT lleva a la formación de normetadrenalina y metadrenalina, respectivamente. Posterior desaminación y oxidación por MAO termina en la formación de HMMA, el principal producto final del metabolismo de noradrenalina y adrenalina. El metabolismo de la dopamina semeja estrechamente el de noradrenalina y adrenalina, con un metabolismo extraneuronal realizado por COMT y MAO que conduce a la formación de 3-metoxitiramina, ácido 3,4-dihidroxifenilacético y finalmente HVA. Como las catecolaminas dietarias son extensamente conjugadas antes de alcanzar la circulación, los niveles de catecolaminas libres (no conjugadas) en plasma y orina son independientes de las influencias dietarias y reflejan con mayor seguridad la producción endógena. En el plasma, casi el 99% de la dopamina y alrededor del 60-70% de la noradrenalina y adrenalina circulantes existen como conjugados con sulfato y son excretadas junto con sus derivados O-metilados en orina como conjugados glucurónido y sulfato. En contraste, la catecolamina predominante en orina es dopamina no conjugada, de la cual una sustancial proporción es derivada de síntesis de novo en los túbulos renales a partir del precursor DOPA. A diferencia de las catecolaminas y de las metadrenalinas, HMMA y HVA no están significativamente conjugados (Robert T. Peaston and Cyril Weinkove. 2004).

13.1.- Catecolaminas De Interés Clínico.

El sistema simpático-adrenal es el prototipo de un sistema neuroendocrino. La adrenalina es una hormona en el sentido tradicional. Es secretada por la médula adrenal a la circulación y transportada a sus células diana. La noradrenalina es primariamente un neurotransmisor. Se libera de los axones de las neuronas simpáticas postgangliónicas y se deposita directamente en la célula diana inervada. La médula adrenal también libera noradrenalina y puede convertirse en la mayor fuente de noradrenalina plasmática en determinadas condiciones como la hipoglucemia. La noradrenalina actúa también como una hormona cuando ocasionalmente se eleva a niveles que producen efecto biológico. Las catecolaminas son neurotransmisores en el sistema nervioso central. En el periférico, median la comunicación rápida entre el componente simpático del sistema nervioso autónomo y los tejidos viscerales. Una señal neural desencadena la liberación por exocitosis de grandes cantidades de catecolaminas almacenadas; los efectos biológicos resultantes desaparecen pronto por la rápida eliminación de las catecolaminas del líquido extracelular (Robert T. Peaston and Cyril Weinkove. 2004).

A continuación se muestran las representaciones químicas de las hormonas catecolaminas.

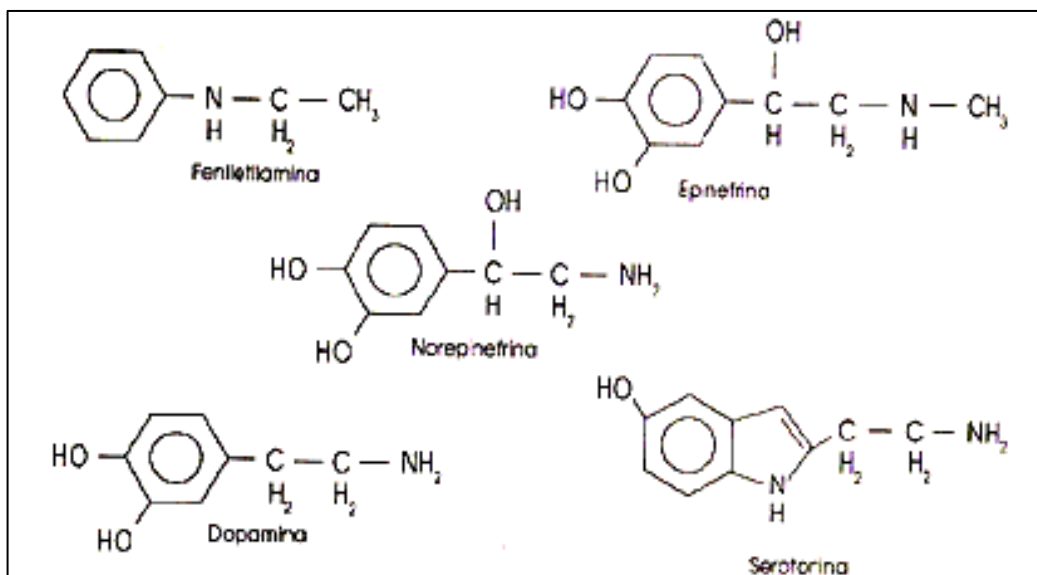


Imagen 13.1.- Estructuras químicas de las hormonas catecolaminas (Harper, 1997).

Las catecolaminas se liberan en la sangre cuando una persona está bajo estrés físico o emocional. Las catecolaminas principales son dopamina, norepinefrina y epinefrina (adrenalina). La cuantificación de estas hormonas en sangre se utiliza principalmente para diagnosticar o descartar la presencia de ciertos tumores como un feocromocitoma o un neuroblastoma y también se puede realizar en pacientes que presenten estas afecciones para determinar si el tratamiento está funcionando (Guber H, et al 2011).

La adrenalina, también llamada epinefrina, es una hormona que no sólo es secretada por el sistema nervioso central donde actúa como neurotransmisor, sino también por las glándulas suprarrenales, principalmente en casos de estrés. Pertenece a la clase de las catecolaminas. Provoca una serie de respuestas fisiológicas inmediatas: aceleración del ritmo cardíaco, el aumento de la fuerza de los latidos del corazón, la subida de la presión arterial, la dilatación de los bronquios. Su papel como neurotransmisor le permite hacer mover la información de una célula nerviosa a otra. La adrenalina también se utiliza en algunas enfermedades graves como el paro cardíaco o la anafilaxia (Guber H, et al 2011).

La dopamina según su estructura química, es una feniletilamina, una catecolamina que cumple funciones de neurotransmisor en el sistema nervioso central, activando los cinco tipos de receptores celulares de dopamina: D1 (relacionado con un efecto activador), D2 (relacionado con un efecto inhibidor), D3, D4 y D5, y sus variantes. La dopamina se produce en muchas partes del sistema nervioso, especialmente en la sustancia negra. La dopamina es también una neurohormona liberada por el hipotálamo, donde su función principal es inhibir la liberación de prolactina del lóbulo anterior de la hipófisis (Guber H, et al 2011).

13.2.- Historia.

El efecto presor de extractos suprarrenales fue demostrado por primera vez por Oliver y Schäfer en 1895. El principio activo fue llamado epinefrina por Abel en 1899 y sintetizado por separado por Stolz y Dakin. Barger y Dale (1910) estudiaron la actividad farmacológica de una numerosa serie de aminas sintéticas relacionadas con la epinefrina y dieron a su acción el nombre de simpaticomimética. Este importante estudio determinó los requerimientos estructurales básicos para la actividad. Cuando se comprobó que la cocaína o la denervación crónica de los órganos efectores reducía sus respuestas a la efedrina y la tiramina pero aumentaba los efectos de la epinefrina, quedó en claro que las diferencias entre las aminas simpaticomiméticas no eran simplemente cuantitativas. Se sugirió entonces que la epinefrina actuaba directamente sobre la célula efectora, y que la efedrina y la tiramina tenían un efecto indirecto actuando sobre las terminaciones nerviosas. (Gallardo, C. 1992)

13.3.- Enfermedades en las que se involucran.

Los niveles de catecolaminas por encima de lo normal pueden sugerir la presencia de:

- Ansiedad aguda.
- Ganglioblastoma (muy raro).
- Ganglioneuroma (muy raro).
- Neuroblastoma (raro).
- Feocromocitoma (raro).
- Estrés intenso.
- Otras afecciones bajo las cuales se puede realizar el examen incluyen el síndrome de Shy-Drager (Guber H, et al 2011).

13.4.- Diagnóstico.

Test bioquímicos para la detección de tumores de la cresta neural tales como:

- Feocromocitoma.
- Cromatografía gaseosa (GC)
- Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)
- Técnicas previas espectrofotométricas.

Muestra: Suero no hemolizado, orina.

Técnicas más utilizadas: Quimioluminiscencia / HPLC.

13.5.- Valores de referencia.

El rango normal de epinefrina es de 0 a 900 pg/mL.

El rango normal de norepinefrina es de 0 a 600 pg/mL

El rango normal de dopamina es de 0 - 20 pg/mL.

Nota: los rangos de los valores normales pueden variar ligeramente entre diferentes laboratorios. Algunos laboratorios usan diferentes mediciones o analizan diferentes muestras (MedlinePlus, 2016).

Las drogas que pueden incrementar las mediciones de catecolaminas abarcan:

- Aminofilina
- Cafeína
- Hidrato de cloral
- Clonidina
- Disulfiram
- Eritromicina
- Insulina
- Levodopa
- Litio
- Metenamina
- Metildopa
- Ácido nicotínico (grandes dosis)
- Nitroglicerina
- Quinidina
- Tetraciclina (Young, W Jr. 2007).

Las drogas que pueden disminuir los niveles de catecolamina abarcan:

- Clonidina
- Disulfiram
- Guanetidina
- Imipramina
- Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)
- Fenotiazinas
- Salicilatos
- Reserpina (Young, W Jr. 2007).

14.- CONCLUSIONES.

Se elaboró una guía rápida de consulta para apoyar el diagnóstico de trastornos hormonales mediante la búsqueda y recaudación de la información bibliográfica, delimitando los parámetros pertinentes para el abordaje adecuado de cada tema, facilitando el manejo de la información presentada en forma de texto, tablas, imágenes y gráficas.

Si bien es posible que se utilice como texto de estudio, su función principal deberá ser el ayudar a la toma de decisiones en el momento y lugar en el que se presentan las dudas, dadas sus características, es una herramienta de apoyo para el personal de salud. Así mismo se reforzó el conocimiento y experiencia adquiridos en la formación académica.

En el marco de mejora de la calidad del diagnóstico de trastornos hormonales es fundamental el desarrollo y la implementación de estrategias efectivas que permitan estandarizar y sistematizar los procesos de atención a la salud, de forma adecuada y eficiente, sustentados en la mejor evidencia científica disponible para la correcta y oportuna toma de decisiones clínicas centrados en el paciente.

15.- ANEXO TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO.

15.1.- Radioinmunoanálisis (RIA).

Esta técnica fue desarrollada por Solomon A. Berson y Rosalyn Yalow en 1960 para determinar la concentración de insulina en el plasma sanguíneo. Por ese motivo, R. Yalow recibió el Nobel de Medicina en 1977 (Berson murió en 1972). Hoy en día, esta técnica se utiliza para detectar y cuantificar sustancias que se encuentran en cantidades muy pequeñas y en una mezcla compleja. Es por tanto una técnica muy sensible y muy específica. Utilizando anticuerpos de gran afinidad se pueden detectar hasta picogramos de antígeno. ($1 \text{ pg} = 10^{-12} \text{ gr}$).

15.1.1.- Fundamento.

El radioinmunoensayo (RIA) se basa en la competencia que se establece, para unirse a anticuerpos específicos, entre la sustancia a cuantificar y cantidades conocidas de la misma sustancia marcada con un isótopo. Al establecerse esta competición resulta que a mayor cantidad de sustancia a cuantificar, menor será la cantidad de sustancia radiactiva que se une al anticuerpo y viceversa (Calderón, 2007).

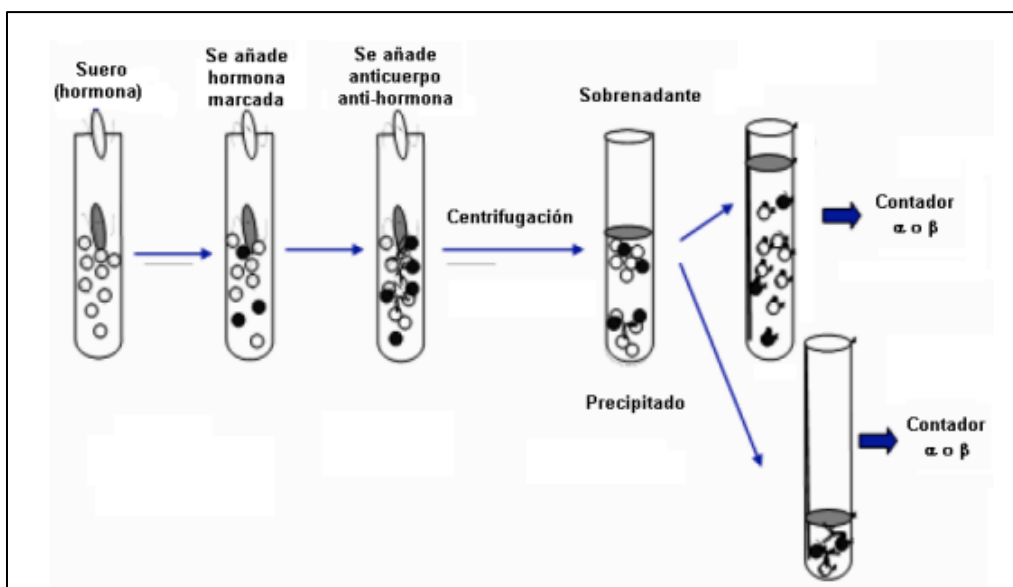


Imagen 15.1.- Esquema del principio general de radioinmunoensayo para medir hormonas (Calderón, 2007).

Este tipo de reacción se encuentra esquematizado en la Figura 1. Los resultados se obtienen al medir la radiactividad de la hormona marcada unida al anticuerpo y la de la hormona marcada libre mediante un contador de centelleo. Al centrifugar, la hormona libre queda en solución y la hormona unida al anticuerpo forma agregados fácilmente precipitables. Una vez medida la radiactividad se construye una curva con los resultados obtenidos con cantidades conocidas de hormona sin marcar y marcada. A esta curva se llevan los valores obtenidos de los sueros problema y se obtiene la concentración de la hormona no marcada a investigar (Calderón, 2007).

En el RIA directo, a la fase sólida se une una cantidad conocida de Ac. Diferentes concentraciones conocidas de antígeno marcado se incuban con una concentración constante de la muestra de la que se desea conocer la concentración del antígeno en cuestión. El fundamento y la detección no sufrirían cambios respecto lo anteriormente comentado. El RIA de inhibición también sería una técnica competitiva de análisis pero lo que se une a la fase sólida es una cantidad fija de antígeno. Para el proceso de inhibición se incubaba una concentración fija de anticuerpo marcado frente a una serie de diluciones de la muestra que contiene el antígeno (Calderón, 2007).

Existe una técnica no competitiva que es el denominado sándwich: Se une un Ac en cantidades constantes a la fase sólida. Una vez realizado el bloqueo, se añade el antígeno en concentraciones variables. Posteriormente se añade un segundo anticuerpo contra el antígeno, pero esta vez marcado. Además del radioinmunoensayo antes descrito hemos de considerar que, en la actualidad, es cada vez más frecuente el empleo de inmunoglobulinas marcadas con isótopos radiactivos para su posterior aplicación en diferentes campos: trazador en determinaciones in vitro de antígenos específicos, en técnicas inmunorradiohistológicas y técnicas de análisis no competitivo que pueden ser una alternativa al RIA en la determinación de algunas moléculas que no pueden ser marcadas directamente con radioyodo, en la detección de tumores primarios o metastáticos (inmunoescintigrafía) e incluso la posibilidad de irradiación local de células neoplásicas (inmunorradioterapia). Todas las posibilidades anteriormente indicadas se basan en la posibilidad de marcar el anticuerpo con radioyodo sin mermar su inmunorreactividad. El marcaje de proteínas o péptidos con yodo radiactivo I125 ó I132 puede realizarse por diferentes métodos. La incorporación del yodo a la molécula se realiza en los aminoácidos aromáticos que forman parte de la estructura de la cadena peptídica: tiroxina, fenilalanina, triptófano o histidina. La técnica del radioinmunoensayo posee algunos inconvenientes que derivan de la necesidad de utilizar isótopos. Además de su peligrosidad y la obligatoriedad de disponer de instalaciones adecuadas para su utilización, existen isótopos que tienen el inconveniente de su pronta caducidad (Calderón, 2007).

15.2.- Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzima (ELISA).

Técnica de inmunoensayo en la cual un antígeno inmovilizado se detecta mediante un anticuerpo enlazado a una enzima capaz de generar un producto detectable, como cambio de color o algún otro tipo; en ocasiones, con el fin de reducir los costos del ensayo, nos encontramos con que existe un anticuerpo primario que reconoce al antígeno y que a su vez es reconocido por un anticuerpo secundario que lleva enlazado la enzima anteriormente mencionada. La aparición de color permite medir indirectamente mediante espectrofotometría el antígeno en la muestra. La interacción antígeno-anticuerpo en el laboratorio puede ser utilizada para determinaciones (Harper, 1997). Pero como prueba diagnóstica, posee diversas limitaciones que conviene conocer:

En primer lugar, un resultado positivo que confirma la presencia de anticuerpos no significa necesariamente que el paciente esté enfermo. El cuerpo de una persona que ha estado enferma y que ya se ha recuperado puede seguir produciendo anticuerpos. Esto originaría un falso positivo. En segundo lugar, hay personas que producen una baja cantidad de anticuerpos, por lo que estos pueden pasar desapercibidos y no ser medidos, dando lugar a un falso negativo. Sería el caso, por ejemplo, de personas que padezcan una inmunodeficiencia, o que se encuentren en el periodo ventana de la infección en el momento de realizar la prueba, o que estén infectadas por una cepa extraña. En tercer lugar, pueden aparecer falsos negativos cuando se da inespecificidad entre antígeno-anticuerpo (Calderón, 2007).

15.2.1 Fases.

Las cuatro fases de un ensayo ELISA son las siguientes:

1. **Conjugación del anticuerpo o del antígeno con una enzima** (peroxidasa, fosfatasa alcalina...). El anticuerpo conjugado a la enzima se emplea en los ensayos directos e indirectos, sandwich, etc. El antígeno marcado se emplea en ensayos de competición de antígeno. Dicha unión anticuerpo-enzima o antígeno-enzima ha de producirse durante un determinado período de tiempo en aras de producir una solución coloreada y que pueda ser valorada visualmente o cuantificada por medio de un espectrofotómetro (normalmente a una longitud de onda de 414 nm). Si no transcurre el tiempo adecuado para que se dé la reacción, no se evidenciara ningún color, interpretándose este resultado como un falso negativo y disminuyendo la sensibilidad de la técnica (Calderón, 2007).
2. **Unión del antígeno (o del anticuerpo) a los pocillos.** La unión de anticuerpos o antígenos se realiza con facilidad a la superficie de plásticos tratados que tienen gran afinidad por proteínas. Así, el procedimiento de recubrimiento de los pocillos debe realizarse cuidadosamente. Si se usa mucho antígeno, se pueden obtener falsos positivos. Por el contrario, si se usa poco antígeno, el exceso dará lugar a una reacción falsa negativa (Calderón, 2007).
3. **Formación de una o más capas de inmunocomplejos.** En el caso del antígeno unido a la placa, se puede detectar mediante un anticuerpo anti-antígeno marcado (ELISA directo) o empleando un anticuerpo primario anti-antígeno y un secundario anti-primario marcado (ELISA indirecto). Este segundo método permite la amplificación de la señal al poderse unir uno o más anticuerpos secundarios a cada anticuerpo primario. En el caso del anticuerpo unido a la placa, se incubaba con una mezcla de antígeno y antígeno marcado. Se ensayan diferentes relaciones de antígeno frío frente a una cantidad fija de antígeno

marcado. Es el ensayo de competición del antígeno. En esta etapa es muy importante controlar los factores tiempo y temperatura de incubación para evitar la aparición de falsos negativos. En el caso del tiempo, si es inferior a 15 minutos, no ocurrirá la interacción antígeno-anticuerpo y el color no será evidente al final del ensayo, dando un falso negativo. Por su parte, si la temperatura de incubación es muy baja, la formación del complejo antígeno-anticuerpo tampoco se completará en el tiempo establecido, mientras que si es muy alta, las proteínas (antígeno y anticuerpo) se desnaturalizan y, por tanto, disminuyen su capacidad para interactuar, dando igualmente falsos negativos (Calderón, 2007).

4. **Revelado de la reacción enzimática.** Después de un lavado para eliminar todas las moléculas marcadas no fijadas en forma de inmunocomplejos, se añade el sustrato enzimático en solución. Se deja reaccionar y se lee la densidad óptica mediante espectrofotometría (Calderón, 2007).

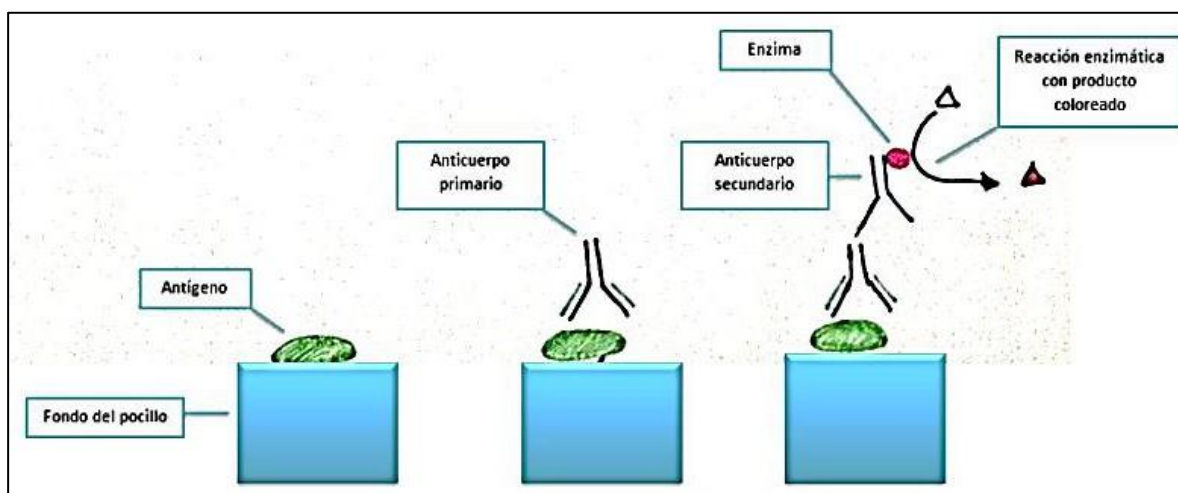


Imagen 15.2.- Esquemización de los pasos que sigue la técnica ELISA (Calderón, 2007).

15.2.2.- Tipos.

Se han desarrollado múltiples variantes de ensayos ELISA que permiten la cuantificación de un antígeno en solución, la detección de un anticuerpo en una solución (por ejemplo en el clonaje de anticuerpos monoclonales) o la determinación de la subclase (idiotipo) de un anticuerpo. A continuación se describen los más comunes (Calderón, 2007):

ELISA directo (ensayo ELISA simple de dos capas). Las placas ELISA se preparan recubriendo los pocillos con las soluciones en las que se sospecha se encuentra el antígeno. Se incuban con anticuerpos marcados. Indican la presencia de antígeno en la solución analizada. Es necesario incluir controles negativos que serán muestras del mismo tipo que las analizadas (sangre, orina...), pero en las que se tenga la certeza de la ausencia del antígeno buscado. Asimismo se incluyen controles positivos (soluciones donde se encuentra el antígeno buscado) (Calderón, 2007).

ELISA indirecto. Las placas ELISA se preparan de la misma forma a la anterior. Los controles positivos y negativos son los mismos. El sistema de detección emplea dos anticuerpos: uno

primario contra el antígeno y uno secundario marcado contra el primario. La detección tiene mayor sensibilidad por presentar una amplificación de señal debida a la unión de dos o más anticuerpos secundarios por cada primario. Es el ensayo más popular, como lo es la inmunofluorescencia indirecta, pues un mismo secundario marcado y un mismo sistema enzimático permiten cuantificar una gran variedad de antígenos; por eso es un método más polivalente y barato, aunque se pierda algo de precisión por tener un eslabón más con respecto al método directo. La dilución de la solución que contiene el anticuerpo primario —por ejemplo, suero sanguíneo— es un factor muy importante a tener en cuenta para evitar la aparición de falsos negativos, ya que si la muestra está muy diluida, no saldrá positiva si la titulación de anticuerpos es muy baja. (Es decir, aunque los anticuerpos están presentes, la prueba no da positivo porque la concentración de anticuerpos específicos contra el antígeno que está pegado en el fondo del pocillo no es suficiente como para dar una señal detectable (Calderón, 2007).

ELISA «sándwich» (Ensayo de captura de antígeno y detección mediante inmunocomplejos). Se trata de un ensayo muy empleado en el que se recubre el pocillo con un primer anticuerpo anti-antígeno. Después de lavar el exceso de anticuerpo, se aplica la muestra problema en la que se encuentra el antígeno, que será retenido en el pocillo al ser reconocido por el primer anticuerpo. Después de un segundo lavado que elimina el material no retenido, se aplica una solución con un segundo anticuerpo anti-antígeno marcado. Así, pues, cada molécula de antígeno estará unida a un anticuerpo en la base que lo retiene y un segundo anticuerpo, al menos, que lo marca. Este ensayo tiene una gran especificidad y sensibilidad debido a la amplificación de señal que permite el segundo anticuerpo (Calderón, 2007).

ELISpot es un método altamente sensible en la inmunología para enumerar las células que producen una citoquina dada. Las células se estimularon en una placa de microtitulación per-recubierta con un anticuerpo específico anti-analito. En respuesta a la estimulación, las células liberan citocinas que se unen al anticuerpo anti-analito. Después de una etapa de lavado, que elimina las células de los pozos, la ubicación de citoquinas secretadas se visualiza mediante un anticuerpo de detección marcado con enzima y su sustrato cromogénico correspondiente. El resultado final es un conjunto de manchas de color, cada uno de los cuales representa un área donde se había localizado una célula que secreta la citoquina. Existe un método de ELISpot estándar y una variación denominada de células dendríticas DC-ELISpot para la detección de las células tras la estimulación con oligopéptidos y antígenos de proteína, respectivamente (Calderón, 2007).

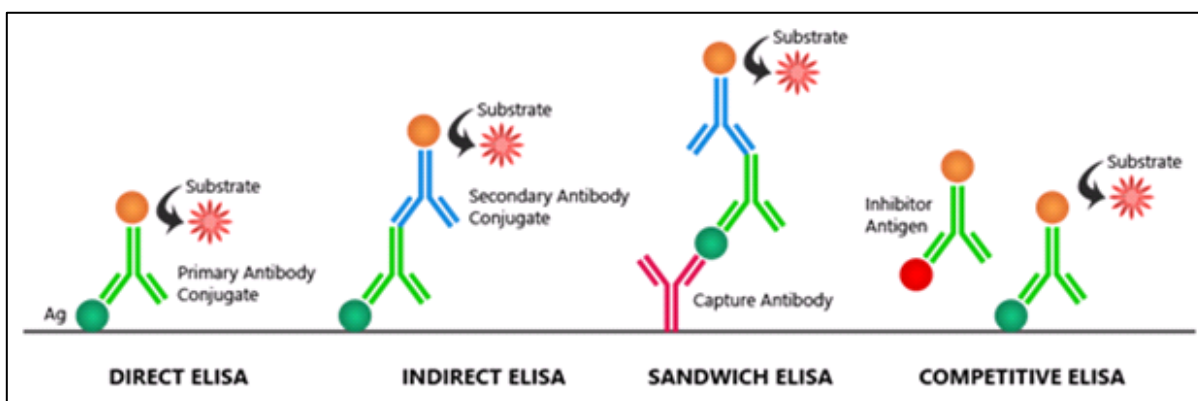


Imagen 15.3.- Esquemas representativos de los tipos más comunes de ELISA (Calderón, 2007).

15.3.- Quimioluminiscencia.

El uso analítico de la quimioluminiscencia (QL) está experimentando un creciente interés, ya que representa una alternativa simple, barata y sensible para cuantificar una gran variedad de compuestos. Desde hace unos treinta años, el fenómeno de la luminiscencia -originalmente una curiosidad del laboratorio de física-, se ha convertido en una rama de la espectrometría aplicada, dentro de la química analítica. Debido a la nueva instrumentación y, especialmente a la incorporación de técnicas modernas, algunas nuevas y otras tomadas de otras disciplinas, la QL y la bioluminiscencia (BL) se aplican de forma rutinaria en el análisis tanto cuali- como cuantitativo. Aunque el fenómeno de la QL se conoce desde 300 años a.C., el desarrollo de aplicaciones analítica es relativamente reciente (Crevoiser, 2013).

Debido a su alta sensibilidad y selectividad, los métodos basados en detecciones QL suponen una herramienta analítica de gran utilidad. La primera aplicación de la QL como técnica analítica la llevó a cabo por Erdey en 1957, que estudió el uso de varias sustancias, como luminol, lofina y lucigenina, como indicadores volumétricos. Las tendencias más actuales en química analítica implican la aplicación de la QL como sistema de detección, combinada con Electroforesis Capilar como método previo de separación, proporcionando una selectividad y sensibilidad analítica excelentes y permitiendo la resolución y cuantificación de varios analitos en mezclas relativamente complejas así mismo combinado con separaciones por cromatografía líquida de alta resolución (CLAR o HPLC) (Crevoiser, 2013).

15.3.1.- Fundamento.

- La QL se define como la emisión de radiación electromagnética (normalmente en la región del visible o del infrarrojo cercano) producida por una reacción química.
- Cuando esta emisión proviene de organismos vivos o sistemas derivados de ellos, se denomina bioluminiscencia.
- Ambos fenómenos son procesos luminiscentes que se han identificado tradicionalmente mediante un prefijo que identifica la fuente de energía responsable del inicio de la emisión de radiación electromagnética.
- Actualmente, los procesos de luminiscencia se han incluido en la lista de fenómenos luminiscentes.
- Como la intensidad de emisión es función de la concentración de las especies químicas implicadas en la reacción QL, las medidas de la intensidad de emisión pueden emplearse con fines analíticos.
- Una ventaja de las técnicas QL es que permiten emplear una instrumentación básica bastante sencilla, ya que el sistema óptico no requiere fuente externa de excitación.
- La QL se describe a menudo como una técnica de “ campo oscuro” : la ausencia de niveles altos de luz de fondo, que sí ocurren en espectrofotometría y fluorimetría, reduce el ruido y permite mejorar los límites de detección.
- La instrumentación para medidas de QL varía desde sistemas muy simples hasta instrumentación más compleja, pudiéndose usar un fluorímetro simplemente con la fuente de excitación apagada (Crevoiser, 2013).

15.3.2.- Mecanismos de la reacciones.

- En general, una reacción QL puede generarse mediante dos mecanismos básicos.
- En una reacción directa, dos reactivos, normalmente un sustrato y un oxidante en presencia de algunos cofactores, reaccionan para formar un producto o intermedio de la reacción, algunas veces en presencia de un catalizador.
- Después, parte del producto o intermedio pasa a un estado electrónicamente excitado, que puede a continuación relajarse hasta el estado fundamental con emisión de un fotón.
- El sustrato es el precursor QL, que se convierte en la molécula excitada
- electrónicamente, responsable de la emisión de luz, o bien actúa para transferir la energía en la QL indirecta.
- El catalizador, enzima o ion metálico, reduce la energía de activación y proporciona el ambiente adecuado para la producción de una alta eficiencia QL durante el proceso.

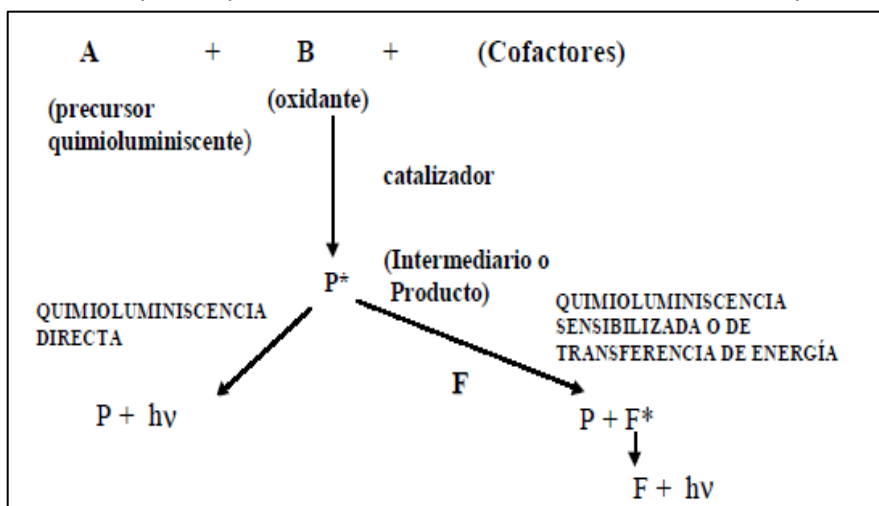


Imagen 15.4.- Tipos de reacciones en QL (Crevoiser, 2013).

- Los cofactores son necesarios en ocasiones para convertir uno o más de los sustratos en una forma capaz de reaccionar e interactuar con el catalizador, o para proporcionar un grupo "saliente" eficaz cuando se requiere un marcado para producir el emisor excitado.

Por el contrario:

- QL indirecta o sensibilizada se basa en un proceso de transferencia de energía de la especie excitada a un fluoróforo.
- En el caso de moléculas que no pueden emitir directamente QL, este proceso permite transferir su exceso de energía a un fluoróforo que a su vez es excitado, volviendo a su estado fundamental con la emisión de un fotón.

- Todas estas etapas dan lugar a una gran variedad de aplicaciones prácticas de la QL en la fase sólida, líquida y gaseosa.

15.3.3.- Factores que influyen en la emisión de QL.

- Las medidas de QL están fuertemente influidas por aquellos factores experimentales que afectan al rendimiento cuántico y a la velocidad de reacción, son:
- La estructura química del precursor quimioluminiscente, no solamente la parte que contiene al grupo excitado electrónicamente, sino también las cadenas laterales.
- La naturaleza y concentración de otras sustancias que afectan el proceso de QL y que favorecen otros procesos competitivos no radiantes.
- El catalizador seleccionado.
- La presencia de iones metálicos, especialmente metales de transición implicados en el proceso de oxidación.
- La temperatura
- pH y fuerza iónica
- La hidrofobicidad del disolvente y la composición de la disolución (por ejemplo, la fQL del luminol oxidado en dimetilsulfóxido (DMSO) es 0.05 comparado con 0.01 en agua, siendo los colores azulvioleta (425 nm) y verde-azulado (480-502 nm), respectivamente)
- La presencia de aceptores de la energía transferida (Crevoiser, 2013).

16.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

Barrett, (2013). Ganong. Fisiología Médica. 24a ed. ed. s.l.:McGraw-Hill.

Baynes, (2011). Bioquímica Médica. 3ra ed. México, D.F.: ELSEVIER/Mosby.

Bell GI, Pictet RL, Rutter WJ, Cordell B, Tischer E, Goodman HM. (1980). Sequence of the human insulin gene. *Nature* 284 (5751): 26-32

Blanco, (2012). Química Biológica. 9a ed. México, D.F.: Ateneo .

Bradford, R. (2014). Biopsicología Motilina (en línea, consultado 18-10-18) <http://www.biopsicologia.net/nivel-3-participaci%C3%B3n-pl%C3%A1stica-y-funcional/2.3.12.2.-motilina>

Bradford, R. (2014). Fundamentos de Neuroquímica Péptido Intestinal Vasoactivo (en línea, consultado 19-10-18) [http://www.biopsicologia.net/es/nivel-3-participaci%C3%B3n-pl%C3%A1stica-y-funcional/2.3.6.-p%C3%A9ptido-intestinal-vasoactivo-\(vip\)](http://www.biopsicologia.net/es/nivel-3-participaci%C3%B3n-pl%C3%A1stica-y-funcional/2.3.6.-p%C3%A9ptido-intestinal-vasoactivo-(vip)).

Calderón, R. (2007). Inmunoquímica. México: Instituto de Biotecnología.

Campbell, Neil A. Reece, Jane B. (2007). *Biología*. Ed. Médica Panamericana.

Cañas, C. (2010). Fisiopatología del recambio óseo. *Revista Colombiana de Medicina* Vol. 8.

Cardiovascular-action. Adiponectin: Characterization, Metabolic and Cardiovascular Action.

Castellanos, P. Edelis, María, C. Bertha V. et al. (2002) Determinación de la hormona luteinizante (LH) en plasma por un método inmunoenzimático. *Rev Cubana Invest Bioméd.* ene.-mar., vol.21,

Chen YG, Wang Q, Lin SL, Chang CD, Chuang J, Chung J, Ying SY (2006). Activin signaling and its role in regulation of cell proliferation, apoptosis, and carcinogenesis. *Exp. Biol. Med.*

Chernecky CC, Berger BJ. (2006) Cortisol - plasma or serum. In: Chernecky CC, Berger BJ, eds. *Laboratory Tests and Diagnostic Procedures*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013:388-389.

Denhardt, D. Mistretta, D. Chambers, A. Krishna, S. Porter, J. Raghuram, S. Rittling, S. (2003). "Transcriptional regulation of osteopontin and the metastatic phenotype: evidence for a Ras-activated enhancer in the human OPN promoter". *Clin. Exp. Metastasis* (1): 77-84. doi:10.1023/A:1022550721404. PMID 12650610.

Dietrich, J. Brisseau und B. O. Boehm (2008). Resorption, Transport und Bioverfügbarkeit von Schilddrüsenhormonen [Absorption, transport and bio-availability of iodothyronines]. Deutsche Medizinische Wochenschrift

Dilabim, Estrógenos Totales (2016) (En línea, consultado 15-02-17) Disponible en: <http://www.dilabim.com.mx/index.php/servicios-dilabim/item/estrogenos-totales>

E.D.P., D. R., (1986). Biología Molecular. Undécima Edición ed. Buenos Aires Argentina: El Ateneo.

Ecured, Aldosterona (2015) (En línea, consultado 18-11-17) Disponible en: <https://www.ecured.cu/Aldosterona>.

Ecured, Progesterona (2017) (En línea, consultado 18-04-07) Disponible en: <https://www.ecured.cu/Progesterona>.

Ecured, Somatostatina (2015) (en línea, consultado 22-02-18) disponible en: <https://www.ecured.cu/Somatostatina>.

Efendic, S. Portwood, N. (2004). Overview of incretin hormones. Horm. Metab. Res. 36 (11–12): 742-6.

Elecsys N-MID (2007) Osteocalcin. Osteocalcina OCN cobas. Estrógenos y Función 2009(En línea, consultado 12-02-17) Disponible en: <http://www.isoflavones.info/es/estrogenos.php>

FARDELLA B., Carlos (2001). Hiperplasia suprarrenal congénita. Rev. chil. pediatr. (vol.72, n.5). pp. 408-415.

Forette F (2000). Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue.

Francis Crevoisier. (2013) Quimioluminiscencia. (En línea, consultado 19-08-18). Disponible en: <https://www.madrimasd.org/cienciaysociedad/taller/quimica/reacciones/quimioluminiscencia/default.asp>

Fukazawa Y, Maeda T, Kiguchi N, Tohya K, Kimura M, Kishioka S (2007). Activation of spinal cholecystokinin and neurokinin-1 receptors is associated with the attenuation of intrathecal morphine analgesia following electroacupuncture stimulation in rats. J. Pharmacol.

Gallardo, C. (1992). Estudio de la respuesta hemodinámica y de los niveles plasmáticos de catecolaminas durante la microcompresión percutánea del ganglio de gasser en el tratamiento de la neuralgia esencial del trigémino. Tesis doctoral.

Gómez, E. Campos, A. (2009). Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental. 3a Edición. Editorial Médica Panamericana: México.

Gómez, J. (2015). Hormonas Gonadotrópicas (En Línea) disponible en: <http://www.biopsicologia.net/nivel-3-participaci%C3%B3n-pl%C3%A1stica-y-funcional/2.4.5.-hormonas-gonadotr%C3%B3picas>

González N, Moody TW, Igarashi H, Ito T, Jensen RT. (2008). Bombesin-related peptides and their receptors: recent advances in their role in physiology and disease states. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*

Gortari et al. (2012). La hormona liberadora de Tirotrópina (TRH) del núcleo paraventricular hipotalámico y sistema límbico como reguladora de la homeostasis energética y de la conducta alimentaria en animales con ayuno, restricción alimentaria y anorexia. México: Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Gruber HA, Farag AF. (2011). Evaluation of endocrine function. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 22nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders:chap 24.

Guber, H. Farag, A, Lo, J. Sharp, J. (2011) Evaluation of endocrine function. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 22nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; chap 24

Guillermo P. (2011). Hormona estimulante del folículo (o folículo-estimulante, FSH) en línea disponible en: http://www.gonadotropina.com/hormona_estimulante_del_folculo_o_folculo_estimulante_fsh consultado 13-Ene-17

Guitierrez, J. (2008). El proceso de remodelación ósea. *Mediagraphic Vol.4*.

Hall, (2012). Guyton y Hall. *Compendio de Fisiología Médica*. 12a ed ed. s.l.:ELSEVIER/Mosby.

Harrison, T. Fauci, A-, et al. (2005). *Principios de Medicina Interna*. 16ª Edición. España: Editorial McGraw-Hill.

Heredia F, Campos R, Giraldo L, García K. Niveles séricos de ghrelina, hormona del crecimiento e insulina en la fase de crecimiento de bovinos en condiciones de trópico. *Rev CES Med Zotec*. 2015; Vol 10 (1): 45-56.

Hicks, J. (2000). *Bioquímica*. Primera edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México D.F.

Höppener JW, de Pagter-Holthuizen P, Geurts van Kessel AH, Jansen M, Kittur SD, Antonarakis SE, Lips CJ, Sussenbach JS (1985). The human gene encoding insulin-like growth factor I is located on chromosome 12. *Hum. Genet*.

Infobioquímica test ACTH. (2012). (En línea consultado 10-011-17) Disponible en: <https://www.infobioquimica.com/wrapper/CDInterpretacion/te/bc/022.htm> inhibition. *Molecular and Cellular Endocrinology*. p. 2–12.

Jara Albarrán A. (2001). *Endocrinología*. Primera edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid.

José, V. (2015). El descubridor de la primera hormona. Bayliss y la secretina. (En línea consultado 18-14-18) disponible en: <https://ahombrosdegigantescienciaytecnologia.wordpress.com/2015/08/28/el-descubridor-de-la-primer-hormona-bayliss-y-la-secretina>.

KidsHealth Funciones de la prolactina (En línea consultado 13-09-18) Disponible en: <http://kidshealth.org/es/parents/test-prolactin-esp.html>.

KidsHealth. Análisis de sangre: Prolactina. (2014). (En línea consultado 07-08-18) Disponible en: <https://kidshealth.org/es/parents/test-prolactin-esp.html>.

Kirkegaard, C. Faber, J. (1998). The role of thyroid hormones in depression. *Eur J Endocrinol* 138
Kissin I, Bright CA, Bradley EL (2000). Acute tolerance to continuously infused alfentanil: the role of cholecystokinin and N-methyl-D-aspartate-nitric oxide systems. *Anesth. Analg.*

Koolman, (2012). *Bioquímica Humana Texto y Atlas*. 4ta ed. s.l.:Panamericana .

La falta de osteopontina reduce la inflamación, aumenta el daño en los tejidos y reduce la recuperación locomotora en casos de daño de médula espinal. (2007). Recuperado de: <http://www.revneurolog.com/sec/RSS/noticias.php?idNoticia=52>. Consultado 12-03-18

Lab Test Online, Estrógenos. (2016). (En línea, consultado 15-02-17) Disponible en: <http://www.labtestsonline.es/tests/Estrogen.html?tab=3>

Lab Tests, Hormona Antimulleriana (2016) (En Línea, consultado 18-04-17) Disponible en: <http://www.labtestsonline.es/tests/hormona-antimulleriana.html?tab=3>

Lab Tests, (2016). DHEAS. (En línea, consultado 19-04-17) Disponible en: <http://www.labtestsonline.es/tests/DHEAS.html?tab>

LABTEST, (2016). ACTH (En línea consultado 28-04-17) Disponible en: <http://www.labtestsonline.es/tests/ACTH.html?tab=3>.

Laguna, (2013). *Bioquímica de Laguna*. 7a ed. México, D.F.: Manual Moderno .

LAR Inhibina-B Mujer (En línea, Consultado 18-04-17) Disponible en: http://www.lablar.com/lar/?page_id=228

Larragay, M. (1995). *Marcadores Bioquímicos del turnover óseo en el recién nacido*. Tesis Doctoral Madrid.

Lieberman, (2013). *Marks Bioquímica Médica Básica*. 4ta ed. México, D.F.: Lippincott .

Malik, S. Diane, B. Alain, D. (2008). Ghrelin Modulates Brain Activity in Areas that Control Appetitive Behavior. *Cell Metabolism*.

Martínez, R. (2017). *Salud y enfermedad del niño y del adolescente*. Editorial El Manual Moderno. . Consultado el 11 de febrero de 2018.

Mathews, (2013). *Bioquímica*. 4ta ed. México, D.F.: Pearson .

Medicina21. Prolactina (En línea consultado 10-08-18) Disponible en: https://www.medicina21.com/Articulos-V1656-Que_es_la_prolactina.

MedlinePlus Testosterona 2017 (En línea, consultado 22-04-17) Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003707.htm>

MedlinePlus Testosterona. 2016 (En línea, consultado 23-01-17) Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003693.htm>

MedlinePlus (2015) (En línea, consultado 14-02-17) Examen de la hormona foliculoestimulante (FSH) en la sangre en línea disponible en <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003710.htm>

MedlinePlus (2015). Examen de hormona luteinizante en sangre. Enciclopedia médica en español.

MedlinePlus- (2017). Examen de Estradiol En sangre. (En línea, consultado 14-02-17) Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003711.htm>

MedlinePlus. (2016). Examen de Progesterona. (En línea, consultado 16-03-17) Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003714.htm>

MedlinePlus. (2016). Análisis de aldosterona en sangre. (En línea, consultado 19-09-18) Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003704.htm>

MedlinePlus. (2016). DHEAS. (En línea, consultado 19-04-17) Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003717.htm>

MedlinePlus. (2016). Examen de prolactina en sangre (En línea consultado 18-07-18) Disponible: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003718.htm>

Meier JJ, Nauck, M. (2005). Glucagon-like peptide 1(GLP-1) in biology and pathology. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 21 (2): 91-117.

Méndez, (2001). Experimentos Básicos de Bioquímica. 1ra ed. México, D.F.: Prado .

Mendoza, N. (2008). Farmacología Médica. México, Editorial Médica Panamericana.

Moreno M.J (2002) El tejido adiposo: órgano de almacenamiento y órgano secretor. San Navarra, Vol 25, suplemento I,

Morrone M, De Matteis R, Palumbo C, Ferretti M, Villa I, Rubinacci A et al. (2004) Leptin expression in cartilage and bone cells of growing rats and adult humans. *J Anat* 204;205:291-6.

Murphy KG, Bloom SR (2006). «Gut hormones and the regulation of energy homeostasis». *Nature* 444

Murray, (2013). Harper, Bioquímica Ilustrada. 29ª ed. México, D.F. : McGraw-Hill .

Nava, A. (2017). Irisina La Hormona Quema Grasa (En Línea, consultado 18-10-17) Disponible en: <http://www.conacytprensa.mx/index.php/ciencia/salud/16677-irisina-inmegem-tejido-graso>

Nelly, A. (2002). Síndrome de feminización total. (En línea, consultado 18-04-17) Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v48n4/art01.pdf>

Nora C. (2016). Tejido Adiposo Como Órgano Endocrino (En línea, consultado 18-12-17) Disponible en: <http://www.uaz.edu.mx/histo/Biologia/FaiUnneAr/Pdf/adipocrino.pdf>

O'Hare, A. Munro, N. Michael J. (2012). Springer London, ed. *The Human Adrenal Cortex Pathology and Biology -- An Integrated Approach*. Londres. pp. Chapter 2: Historical Aspects.

Pablo, V. Pedro, L. (2007) Significado clínico de la obesidad abdominal. *Revista Endocrinología y Nutrición*. Vol 54, Nº 5.

Palomer, X. (2010) Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. Institut de Recerca. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
Pratt, (2012). *Bioquímica*. 1ra ed. México D.F.: Manual Moderno .

Prieto, B. Velázquez, M. (2002). Fisiología de la reproducción: hormona liberadora de gonadotropinas. México, Rev Fac Med UNAM.

Ramaiah, K. Rittling, S. (2007). Role of osteopontin in regulating hepatic inflammatory responses and toxic liver injury. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* (4): 519–26. doi:10.1517/17425225.3.4.519. PMID 17696803.

Rebeca R. (2017). La hormona antimülleriana: utilidad para estudiar la fertilidad. (En línea, consultado 19-04-17) Disponible en: <https://www.reproduccionasistida.org/la-hormona-antimulleriana-amh/>

Robert K. Murray, Peter A. Mayes, Daryl K. Granner, et al. (1997) *Bioquímica de Harper*. Decimocuarta edición. Editorial Manual Moderno. México D.F.

Robert T. Peaston and Cyril Weinkove. (2004). Measurement of catecholamines and their metabolites. *Ann Clin Biochem*.

Roberto E. Suárez. (2010). Péptido Intestinal Vasoactivo Dep. de Química Clínica / Dep. de Docencia Investigación y Desarrollo (en línea, cosntultado 22-10-18) <https://www.ica.com.ar/images/docs/VIP.pdf>

Robertson DM, Burger HG, Fuller PJ (2004). Inhibin activin and ovarian cancer. *Endocrine-related Cancer*.

Ronald J. Gillespie; Aurelio Beltrán; David A. Humphreys; N. Colin Baird; Edward A. Robinson (1988). *Química*. Reverté S.A. p. 550.

Rondón, Carlos (2011). Estudio de la hormona Ghrelina como antiinflamatorio y protector alveolar en la fibrosis pulmonar.

Rosenfield RL, Barnes RB, Ehrmann DA. (2011). Hyperandrogenism, hirsutism, and polycystic ovary syndrome. In: Jameson JL, De Groot LJ, de Kretser DM, et al, eds. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.

Ross, M. Pawlina, W. (2007) 5ta Edición. España. Editorial Médica Panamericana.
Sanchez Muñoz, Fausto y otros. Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune. *Gaceta Médica de México*, vol 141, N°6.

Scheffer, G.J. (2003). The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. *Human Reproduction*, 700-6.

Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. *J Biol Chem* (1995) A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes.; 270

Stewart PM, Newell-Price JDC. (2016) The adrenal cortex. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 13th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; chap 15.

Swerdloff RS, Wang C. (2016) The testis and male sexual function. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.

Teresa Gijón-Conde (2007) Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Autónoma de Madrid/Idi Paz, CIBER de Epidemiología y Salud Pública CIBERESP, Madrid, España

Thomas M. Devlin, Bioquímica. (1999) Libro de Texto con Aplicaciones Clínicas. Tercera edición. Editorial Reverté, S.A. España.

Trucco, M. (2002). Estrés y trastornos mentales: aspectos neurobiológicos y psicosociales. Chile: *Ravista chilena de neuro-psiquiatría*.

Trujillo G. Daniela García L. Astrid von Oetinger G. (2016). Irisin updates: the new myokine Artículo de revisión revista scielo (En línea, consultado 15-12-18) Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182016000300012

Trujillo, G. (2008). Actualizaciones Sobre La Irisina. (En Línea, consultado 12-09-18) Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182016000300012

Víctor A. García Guerrero; Amelia Peniche Gastroenterología. (2007) (En línea consultado 23-02-18) disponible en: <http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1475§ionid=101521820>

Walton KL, Makanji Y, Harrison CA. (1992) New insights into the mechanisms of activin action and Dissociation of dopamine from its receptors as a signal in the pleiotropic hypothalamic regulation of prolactin secretion. *Endocr Rev* 13:241–255.

Yeatman, T. Chambers, F. (2003). "Osteopontin and colon cancer progression". *Clin. Exp. Metastasis* (1): 85–90. doi:10.1023/A:1022502805474. PMID 12650611.

Ying S-Y, Zhang Z, Furst, Benjamin et al. (2002) Activins and Activin Receptors in Cell Growth. *Exp Biol Med* (Maywood. 2002;227:75–87.

Young, W Jr. (2007). Adrenal medulla, catecholamines, y pheochromocytoma. En: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Medicina*. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; chap 246.